



CARTA CIENTÍFICA

Colangitis esclerosante secundaria: una complicación tras la infección severa por COVID-19

Secondary sclerosing cholangitis: A complication after severe COVID-19 infection

Introducción

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 produce síntomas especialmente a nivel respiratorio. No obstante, también es conocida su capacidad de afectación sistémica. En este sentido, se han descrito alteraciones en las enzimas hepáticas en más de la mitad de los pacientes hospitalizados¹.

Desde el inicio de la pandemia, son varios los casos reportados de pacientes que desarrollan una colangitis esclerosante secundaria o colangiopatía post-COVID-19. Se trata de una nueva entidad que parece ser causada por factores ya descritos en la colangitis esclerosante secundaria del paciente críticamente enfermo (CES-PCE), pero en la que además se añade el potencial daño directo producido por el SARS-CoV-2 a nivel del epitelio biliar. Se sabe que el virus puede entrar en las células a través del receptor de la enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), un receptor expresado en diferentes células del cuerpo humano, incluyendo los colangiocitos, por lo que es posible que exista una interacción directa entre SARS-CoV-2 y el epitelio biliar².

El objetivo del presente estudio es evaluar el desarrollo de colangiopatía y posterior colangitis esclerosante en pacientes que requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por infección por coronavirus SARS-CoV-2 en un área sanitaria.

Material y métodos

En este estudio retrospectivo observacional se incluyó a todos los pacientes que ingresaron en la UCI de un área sanitaria de la Comunidad de Madrid, entre marzo del 2020 y septiembre del 2021, con sintomatología relacionada con infección por SARS-CoV-2 y con PCR positiva para el mismo. Los pacientes con alteración persistente del perfil hepático de predominio colestásico (entendiéndose como un aumento de FA > 1,5 o GGT > 3 el límite superior de la normalidad, tras la salida de la UCI) fueron tratados mediante estudio de hepatopatía, que incluyó en todos los casos serologías de virus hepatotropos, inmunidad hepatoespecífica, inmuno-

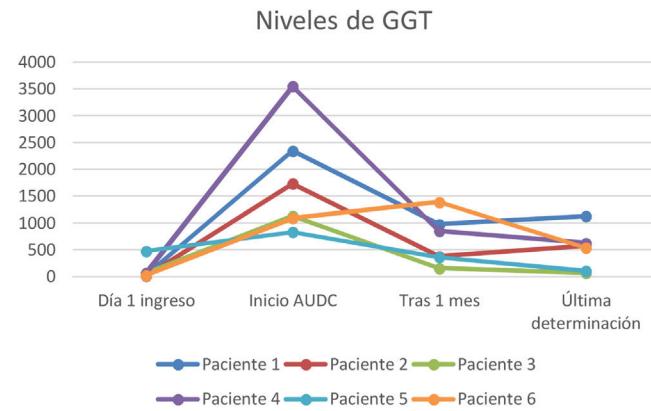


Figura 1 Valores de GGT en la evolución de los casos .

globulinas, Doppler hepático y colangiografía por resonancia magnética nuclear.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyó a 334 pacientes con ingreso en UCI. De ellos, se identificaron 6 casos de colangiopatía post-COVID (1,8%), ninguno de los cuales presentaban antecedentes de hepatopatía previa. En la tabla 1 se describen las características de estos pacientes.

Se diagnosticaron 4 varones y 2 mujeres con una media de edad de $61 \pm 8,8$ años. El 66% con un índice de masa corporal > 25, ninguno fumador activo y 5 sin consumo abusivo de alcohol (> 4 unidades de bebida estándar al día [> 2 en mujeres]).

El 100% desarrolló síndrome de distrés respiratorio agudo precisando ventilación mecánica invasiva, fármacos vasoactivos (noradrenalina, dopamina), enoxaparina y ciclos de pronosupinación (rango 2-8). Tuvieron una estancia media en UCI de 35,5 días. Al menos el 50% precisó de una elevada presión positiva al final de la inspiración (PEEP > 10).

En todos los casos se objetivaron alteraciones de la vía biliar intrahepática en la colangiografía por resonancia magnética. Se describieron en todos ellos múltiples estenosis cortas y pequeñas dilataciones saculares sin imágenes sugestivas de litiasis. No se observaron alteraciones de la vía biliar extrahepática.

A todos los pacientes se les pautó ácido ursodesoxicólico a dosis de 10-15 mg/kg, observándose en todos los casos un descenso de las enzimas de colestasis (GGT y FA) pero sin evidenciar un descenso paralelo de los valores de bilirrubina (figs. 1-3).

Tabla 1 Características de los pacientes

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Edad, años	63	66	60	65	44	68
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Varón
IMC	23,9	33,9	28,4	25	40,8	22,4
Comorbilidades						
<i>Fumador</i>	No	No	Exfumador	Exfumador	No	Exfumador
<i>Consumo OH^a</i>	No	No	Sí	No	No	No
<i>HTA</i>	No	Sí	No	Sí	No	No
<i>Diabetes mellitus</i>	No	Sí	No	No	No	Sí
<i>Dislipidemia</i>	No	No	Sí	Sí	No	Sí
<i>Hepatopatía</i>	No	No	No	No	No	No
Días de ingreso total	98	37	61	81	77	79
Ingreso en la UCI						
<i>Días de ingreso</i>	60	19	24	46	33	31
<i>APACHE II</i>	11	10	5	20	5	16
<i>VMI</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>PEEP máxima</i>	13	16	15	n.a.	n.a.	n.a.
<i>N.º pronos</i>	6	2	6	8	4	4
<i>NPT</i>	No	No	No	No	No	No
<i>Vasopresores</i>	NA ^e y DA ^f	NA y DA	NA	NA	NA	NA
Tratamiento						
<i>Hidroxicloroquina</i>	Sí	No	No	No	No	No
<i>Corticoides</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Tocilizumab</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Baricitinib</i>	Sí	No	No	No	No	No
<i>Anakinra</i>	No	No	No	No	No	No
<i>Remdesivir</i>	No	No	No	No	No	No
<i>Enoxaparina</i>	Sí, anticoagulante	Sí, profiláctica	Sí, anticoagulante	Sí, anticoagulante	Sí, profiláctica	Sí, anticoagulante
<i>Antibióticos</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Antifúngicos</i>	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
<i>Otros antivirales</i>	No	No	No	Sí	No	No
Otras						
complicaciones						
<i>SDRA</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>TEP</i>	Sí	No	Sí	No	No	Sí
<i>Fallo renal agudo</i>	Sí	No	No	No	No	No
Datos analíticos						
<i>Día 1 de ingreso</i>						
FA (U/l)	55	80	80	65	78	50
GGT (U/l)	27	15	143	65	83	26
AST (U/l)	29	20	48	82	85	29
ALT (U/l)	17	17	32	57	52	13
Bi, total (mg/dl)	0,42	0,43	0,89	0,86	0,48	0,73
Colesterol (mg/dl)	162	141	126	122	213	117
Dímero D	2419	200	463	397	999	945
Albúmina ^b (g/dl)	4,2	4,2	3,8	3,8	3,2	3
Plaquetas ^b	154.000	138.000	126.000	59.000	363.000	147.000
INR	1,04	1,28	1,15	1,74	1,09	1,06

CARTA CIENTÍFICA

Tabla 1 (continuación)

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
<i>Valor máximo (días desde inicio^c)</i>						
FA (U/l)	1.310 (81)	1.097 (163)	248 (60)	1.237 (71)	312 (74)	1.650 (58)
GGT (U/l)	2.594 (68)	2.172 (30)	1.130 (60)	3.550 (71)	851 (74)	2.323 (30)
AST (U/l)	1.520 (55)	1.048 (26)	60 (60)	250 (61)	148 (73)	500 (58)
ALT (U/l)	1.000 (55)	1.966 (30)	125 (60)	265 (67)	458 (59)	337 (71)
Bi. total (mg/dl)	6,21 (329)	2,82 (172)	1,45 (293)	3,24 (247)	0,77 (73)	15,03 (150)
Colesterol (mg/dl)	875 (329)	296 (30)	217 (124)	252 (87)	231 (24)	1.240 (91)
Dímero D	7.418 (22)	1.068 (24)	58.325 (10)	7.059 (30)	3.807 (16)	1.470 (14)
Albúmina ^b (g/dl)	2,5 (68)	2,7 (162)	2,7 (11)	2,2 (386)	2,9 (16)	2,1 (82)
Plaquetas ^b	37.000 (41)	76.000 (416)	94.000 (30)	90.000 (44)	200.000 (30)	145.000 (31)
INR	1,56 (23)	2,08 (157)	1,27 (40)	1,34 (46)	1,4 (35)	1,56 (258)
<i>Últimos datos (días desde inicio^c)</i>						
FA (U/l)	941 (452)	541 (416)	81 (293)	787 (394)	135 (298)	544 (158)
GGT (U/l)	1.129 (452)	571 (416)	69 (293)	627 (394)	103 (298)	538 (158)
AST (U/l)	217 (452)	106 (416)	11 (293)	148 (394)	33 (298)	157 (158)
ALT (U/l)	181 (452)	82 (416)	16 (293)	75 (394)	27 (298)	136 (158)
Bi total (mg/dl)	5,63 (452)	2,12 (416)	1,45 (293)	1,54 (394)	0,6 (298)	13,05 (158)
Colesterol (mg/dl)	649 (452)	196 (416)	180 (293)	137 (394)	170 (298)	616 (154)
Dímero D	551 (452)	200 (282)	378 (158)	917 (69)	383 (89)	1.218 (37)
Albúmina (g/dl)	3,6 (452)	3,1 (416)	4,5 (293)	2,7 (394)	4,3 (298)	2,8 (158)
Plaquetas	261.000 (452)	76.000 (416)	123.000 (293)	95.000 (394)	301.000 (298)	235.000 (158)
INR	1,36 (452)	1,43 (416)	0,95 (293)	1,06 (394)	1,07 (147)	1,14 (158)
<i>Días desde inicio síntomas-inicio de colestasis^d</i>	47	22	7	30	9	7
AUDC	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Colangio-RM</i>						
Vía extrahepática	No afectada	No afectada	No afectada	No afectada	No afectada	No afectada
Vía intrahepática	Afectada	Afectada	Afectada	Afectada	Afectada	Afectada
<i>Datos de HPT</i>						
<i>Días desde inicio de síntomas</i>	428	421		281		
Trombocitopenia	No	Sí		Sí		
Hipoalbuminemia	No	Sí		Sí		
Esplenomegalia	No	Sí		Sí		
Porta > 13 mm	Sí	Sí		Sí		
Varices	Sí	- ^e		- ^e		
Gastropatía HTP	Sí	- ^e		- ^e		
Descompensación	No	No		Sí, ascitis		
<i>Complicaciones tras el diagnóstico</i>						
Fallecimiento	No	No	No	No	No	No
Prurito	No	No	No	No	No	Sí
Colangitis	No	No	No	No	No	Sí
Valoración TH	Sí	No	No	No	No	No
Otros	No	No	No	No	Colecistectomía	No

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AUDC: ácido ursodesoxicólico; DA: dopamina; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil transferasa; HPT: hipertensión portal; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; INR: índice internacional normalizado; n.a: no aplicable; NA: noradrenalina; NPT: nutrición parenteral; PEEP: presión positiva al final de la inspiración; RM: resonancia magnética; SDRA: síndrome distrés respiratorio agudo; TEP: tromboembolia pulmonar; TH: trasplante hepático; VMI: ventilación mecánica invasiva.

^a Consumo abusivo de alcohol: > 4 unidades de bebida estándar al día (> 2 en mujeres).

^b Valor mínimo.

^c Días desde inicio de los síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

^d Inicio de colestasis: entendiéndose esta como > 1,5 LSN FA o > 3 LSN GGT con o sin hiperbilirrubinemia.

^e Pendientes de realización de endoscopia alta de cribado.

Niveles de FA

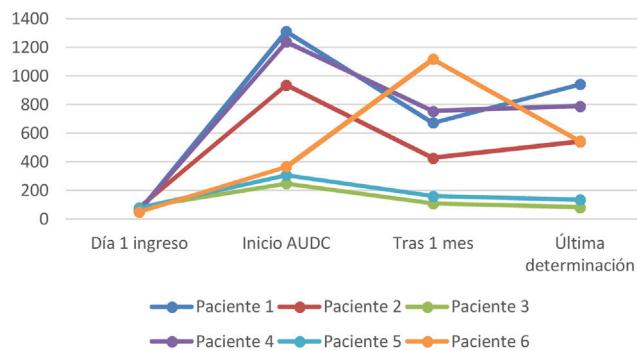


Figura 2 Valores de FA en la evolución de los casos.

Niveles de Bi

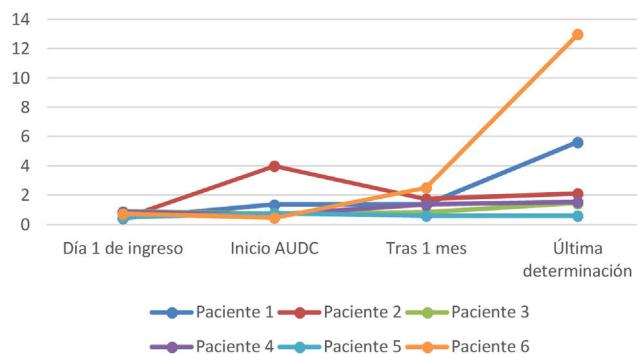


Figura 3 Valores de Bi en la evolución de los casos.

Tras un periodo de seguimiento con una mediana de 282 días (rango 89-452), ningún paciente ha normalizado completamente el perfil hepático y 3 han desarrollado datos de hipertensión portal. En la paciente 2 se realizó durante su seguimiento una medición de la rigidez hepática con FibroScan® (402, echosens) obteniendo 38 KPa (F4). No se ha realizado biopsia hepática en ninguno de los pacientes de la muestra.

Todos los casos desarrollaron hipercolesterolemia durante el ingreso, incluso en pacientes no dislipidémicos previamente. En el caso de los pacientes 1 y 6, fue preciso el inicio de tratamiento con alirocumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína PCSK9, por resistencia a otros hipolipidemiantes, siendo estos además los casos que han presentado mayor deterioro de su función hepática, manteniendo un valor de bilirrubina > 5 mg/dl en el último seguimiento.

Tras el alta, 3 pacientes han precisado un nuevo ingreso. El paciente 4 desarrolló un empiema pleural y, en este contexto, se diagnosticó su primera descompensación en forma de ascitis. La paciente 5 consultó por dolor en el hipocondrio derecho de repetición, por lo que fue colecistectomizada bajo la sospecha de cólicos biliares. El paciente 6 ingresó por un primer episodio de colangitis aguda sin coledocolitiasis, precisando tratamiento con antibioterapia. Ningún paciente ha fallecido durante el seguimiento. A día de hoy uno de los pacientes está en proceso de ser evaluado para trasplante hepático en un hospital terciario.

Discusión

La colangitis esclerosante secundaria engloba un grupo de enfermedades colestásicas crónicas que afectan a la vía biliar intra o extrahepática con riesgo de evolucionar a cirrosis. En el caso de la CES-PCE, el desarrollo de fibrosis avanzada parece ser especialmente rápido frente a otras etiologías³, objetivando en nuestra muestra una evolución a hipertensión portal en el 50% de los pacientes en un rango de 281-428 días tras el inicio de la sintomatología por COVID-19.

Se trata de una entidad rara, poco descrita en la literatura, con una prevalencia estimada del 0,05% de los pacientes que ingresan en la UCI⁴. En nuestra muestra, la colangiopatía post-COVID acumula una incidencia del 1,8%. En otras series de casos de colangiopatía post-COVID-19, se calculan incidencias del 0,59⁵, el 2,6¹ y el 12%⁶, lo que, junto a nuestro reporte, hace pensar que pueda existir un factor etiológico añadido a los factores ya conocidos en el desarrollo de la colangitis esclerosante del paciente críticamente enfermo. En este sentido, es probable que se sume el daño directo del SARS-CoV-2 sobre los colangiocitos al interaccionar con receptores como ECA2, el desarrollo de microtrombos a nivel de la vascularización del árbol biliar con relación al estado de hipercoagulabilidad producido durante la infección por COVID-19 y la magnitud de la cascada inflamatoria que se genera en estos pacientes⁵.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los pacientes requirieron el uso fármacos vasoactivos y ventilación mecánica con PEEP elevada, factores que pueden favorecer el desarrollo de colangiopatía isquémica⁷, y recibieron fármacos potencialmente hepatotóxicos.

En nuestra muestra se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico en todos los pacientes, objetivando durante el seguimiento una mejoría de los valores de GGT y en menor medida de FA. Sin embargo, no se ha objetivado un descenso paralelo de los valores de bilirrubina. Son precisos mayores estudios en este sentido, ya que la evidencia del beneficio de este fármaco en los pacientes con CES-PCE no está del todo aclarada y nuestros resultados podrían verse interferidos por la propia evolución de esta entidad que a día de hoy sigue siendo incierta por su reciente descripción.

En cualquier caso, parecen necesarios nuevos estudios prospectivos para conocer la fisiopatología, la prevención y el tratamiento de esta nueva entidad que supone un potencial riesgo de daño hepático progresivo.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses para ninguno de los autores del presente manuscrito.

Agradecimientos

Al Dr. Santos Arromes, por su ayuda en la revisión del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Meersseman P, Blondeel J, De Vlieger G, van der Merwe S, Monbaliu D; Collaborators Leuven Liver Transplant program. Secondary sclerosing cholangitis: an emerging complication in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):1037-1040. doi: 10.1007/s00134-021-06445-8.
 2. Klindt C, Jensen B-E, Brandenburger T, Feldt T, Killer A, chimmöller L, et al. Secondary sclerosing cholangitis as a complication of severe COVID-19: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2021;9:e04068, <http://dx.doi.org/10.1002/CCR3.4068>.
 3. Peña-Pérez CA, Díaz Ponce-Medrano JA. Colangitis esclerosante secundaria en pacientes críticamente enfermos. *Cir Cir.* 2018;86:56-62, <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.M18000003>.
 4. Edwards K, Allison M, Ghuman S. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: A rare disease precipitated by severe SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e237984, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-237984>.
 5. Faruqui S, Okoli FC, Olsen SK, Feldman DM, Kalia HS, Park JS, et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1414-25, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>.
 6. Butikofer S, Lenggenhager D, Wendel Garcia P, Maggio E, Haberecker M, Reiner CS, et al. Secondary sclerosing cholangitis as cause of persistent jaundice in patients with severe COVID-19. *Liver Int.* 2021;41:2404-17.
 7. Martins P, Verdelho Machado M. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: An underdiagnosed entity. *GE Port J Gastroenterol.* 2020;27:103-14, <http://dx.doi.org/10.1159/000501405>.
- Nazaret María Pizarro Vega*, Paz Valer Lopez-Fando, Gema de la Poza Gómez, Belén Piqueras Alcol, Marina Gil Santana, Paloma Ruiz Fuentes, Marcos Alfredo Rodríguez Amado y Fernando Bermejo San José
- Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: nazaretmaria.pizarro@salud.madrid.org (N.M. Pizarro Vega).
- <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.04.003>
0210-5705/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Retrorectal hamartoma cyst (tailgut cyst) in a young man



Hamartoma quístico retrorectal (tailgut cyst) en paciente joven

Retrorectal cystic hamartoma also known as tailgut cyst is an uncommon congenital disease located in the presacral region-retrorectal space. It has been described in numerous anatomical locations, namely perianal, perirenal and subcutaneous involvement. Its rarity and location make it difficult to diagnose, often leading to misdiagnosis. Although it may affect individuals of all ages, this lesion occurs more frequently in middle-aged women with a 5:1 ratio.¹ It is accepted to originate from an alteration of the development of the distal end of the embryonic intestine, or tailgut. This structure reaches its largest diameter on the 35th day of gestation, and regresses by the eighth week of embryonic development. The ectoderm makes an invagination and fuses with the primitive gut to form the anus a few centimetres above its distal end, giving rise to postanal embryonic intestinal remnants with a linear tubular structure composed of 2–4 lines of cuboidal epithelium.

Due to its location, the tailgut cyst can generally be palpated by rectal examination. Whenever suspected, magnetic resonance imaging (MRI) is the most accurate non-invasive imaging technique for its diagnosis, showing a homogeneous hypodensity on T1 images and high-signal intensity on T2 images, caused by its mucinous content.² The differential diagnosis includes a wide spectrum of congenital, neoplastic, and inflammatory disorders which may be present in the presacral region. These different entities include cystic sacrococcygeal teratoma, anal gland

cyst, pyogenic abscess, neurogenic cyst, and necrotic sacral chordoma.²

Although it is a benign developmental alteration, some reported cases have degenerated into a malignant adenocarcinoma originated on the epithelial layer of the tailgut cyst.³ Song et al. reported six cases that developed neuroendocrine neoplasms.⁴ The risk of malignant transformation has been reported to be about 13%, thus, complete resection of the cyst is always recommended.⁵ The risk of malignant transformation cannot be determined by any clinical, imaging or pathological characteristics. To our knowledge, there is no recognized association of the retrocecal cyst hamartoma to any other type of syndromes or malformations.

We present a case of a 26-year-old male with no relevant past medical history, who presented with sacral pain unresponsive to pharmacological therapy. An MRI study performed three years earlier in another centre showed a paracentral posterior L4–5 disc herniation. As an incidental finding, an oval retrorectal lesion measuring 31 × 22 mm was observed, which was in the presacral space anterior to the left piriiformis muscle. The lesion had well-defined contours and thin walls, showing hyperintensity on T1 and T2. A second MRI was performed at our institution, showed that it had diminished its size to 25 × 20 mm. Its intensity suggested a cystic lesion with haemorrhagic or proteinaceous content. An endoscopic ultrasound fine-needle aspiration (EUS-FNA) was performed, observing a very hypoechoic lesion located in the presacral region, at 14 cm from the anal verge. The lesion had well-defined regular borders, not depending on the rectal wall, which had a normal thickness and preserved the layered echostructure (Fig. 1A). No pathologic lymph nodes were identified in the perirectal fat. A FNA was performed using a 22 G needle, obtaining purulent material for cytological diagnosis. The patient had fever