

El tratamiento con ácido ursodexosólico parece acortar el período de colestasis en dos pacientes con colestasis intrahepática recurrente benigna

I. Nicolás, J.A. Pons, A. Vargas, F. Gallardo, A. Albaladejo y J.M. Nicolás

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB) es una enfermedad poco frecuente de carácter autosómico recesivo o de aparición esporádica, caracterizada por episodios repetidos de colestasis inexplicada seguidos de períodos asintomáticos prolongados.

OBSERVACIÓN CLÍNICA: Presentamos dos pacientes varones de 12 y 15 años, que comenzaron con un cuadro de colestasis, sin antecedentes familiares de afección hepática no biliar. Típicamente aparece una elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina y un discreto aumento de transaminasas y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT). En ambos casos se descartó una afección de la vía biliar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y colangiorensonancia, así como la existencia de una afección parenquimatosa hepática relevante en la biopsia hepática. Observamos que el tratamiento precoz con ácido ursodexosólico (AUDC) disminuyó la duración del episodio de colestasis, en comparación con otros episodios en los que el paciente recibió otro tratamiento o éste comenzó de forma tardía (1 o 2 meses frente a 4 meses en el caso 1, y 1-3 meses frente a 5 meses en el caso 2, respectivamente).

DISCUSIÓN: No existe consenso para el tratamiento de esta enfermedad después de utilizarse diversos tratamientos. El AUDC podría ser efectivo al aumentar la secreción de ácidos biliares y disminuir las cantidades de bilirrubina sérica. En los dos casos descritos se administró el tratamiento a dosis de 15 mg/kg/día inicialmente, manteniéndolo con posterioridad a dosis de 6 mg/kg/día hasta la normalización bioquímica. No obstante, se trata de una mera observación clínica, ya que para poder afirmar que el tratamiento con AUDC modifica el tiempo de evolución de los episodios de colestasis en la CIRB, se precisaría contar con estudios más amplios.

URSODEOXYCHOLIC ACID TREATMENT SHORTENS THE COURSE OF CHOLESTASIS IN TWO PATIENTS WITH BENIGN RECURRENT INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

INTRODUCTION: Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) is a rare autosomal-recessive or sporadic disorder, characterized by repeated episodes of unexplained cholestasis followed by prolonged asymptomatic periods.

CASE REPORT: We present two male patients aged 12 and 15 years old who initially presented cholestasis and who had no family history of liver or biliary disease. Typically, alkaline phosphatase and bilirubin levels were elevated, with a slight increase in transaminases and gamma-glutamyltransferase. In both patients biliary tract disease was ruled out by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and magnetic resonance cholangiography while no significant abnormalities of the liver parenchyma were found on liver biopsy. Early treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) reduced the duration of the cholestasis episode compared with that of other episodes in which the patient had received other treatment or the treatment was late (1 or 2 months vs 4 months in patient 1 and 1-3 months vs 5 months in patient 2, respectively).

DISCUSSION: Consensus is lacking on the treatment of BRIC although several treatments have been used. UDCA could be effective in increasing bile acid secretion and in reducing serum bilirubin levels. In the two patients described, the initial dosage was 15 mg/kg/day, which was subsequently maintained at 6 mg/kg/day, which was subsequently maintained until biochemical parameters returned to normal. Nevertheless, larger studies are required to confirm that UDCA shortens episodes of cholestasis in BRIC.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB) es una enfermedad poco frecuente de carácter autosómico recesivo o de aparición esporádica, caracterizada por episodios repetidos de colestasis inexplicada seguidos de períodos asintomáticos prolongados, que parecen ser debidos a una mutación localizada en el gen *ATP8B1* (ini-

Correspondencia: Dra. I. Nicolás de Prado.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena. 30120 El Palmar. Murcia. España.

Recibido el 30-12-2002; aceptado para su publicación el 12-3-2003.

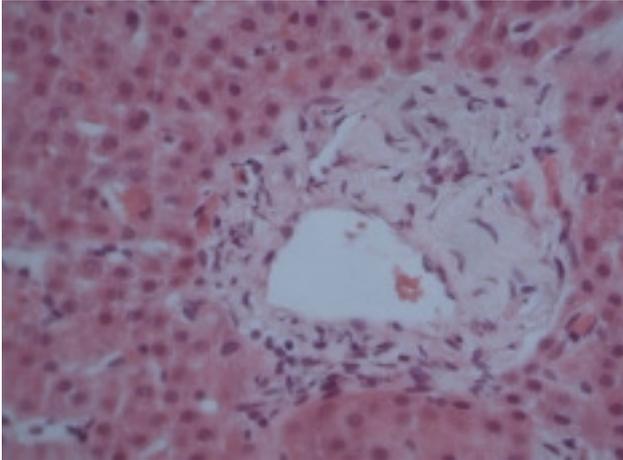


Fig.1. Espacio porta con mínimo infiltrado inflamatorio inespecífico y leve colestasis.

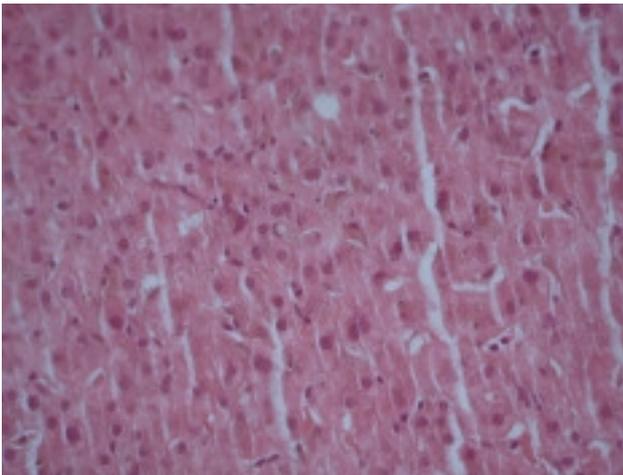


Fig. 2. Área centroloullillar. Parénquima hepático con colestasis canalicular.

cialmente llamado FIC1) del cromosoma 18¹. Se presenta en los primeros años de la edad adulta, aunque se han descrito casos en pacientes de meses de edad². La clínica se inicia con malestar, anorexia, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se desarrolla ictericia, con o sin prurito, en las 2-3 semanas posteriores, y los datos analíticos de función hepática son variables. El tratamiento no está bien definido, tras haberse ensayado diferentes pautas terapéuticas.

Presentamos dos casos de pacientes con CIRB en los que el ácido ursodexosicólico (AUDC) acortó el período de colestasis.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Varón de 12 años de edad, que consultó por un cuadro de astenia y anorexia de un mes de evolución, junto con prurito nocturno en la última semana y coluria, acolia e ictericia en los últimos 4 días. Analíticamente (datos del paciente y rango normal de nuestro laboratorio), se apreciaba GOT 44 U/l (5-31 U/l), GPT 43 U/l (5-31 U/l), fosfatasa alcalina (FA) 1.168 U/l (35-130 U/l), isoenzima de FA: 80% ósea, bilirrubina total

(BbT) 12,47 mg/dl (0,1-1,1 mg/dl) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 29 U/l (5-39 U/l). La ceruloplasmina, ferritina, alfa-1-antitripsina, anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA), anticuerpos no organoespecíficos (ANOES) y serología viral fueron negativos. Se realizó una ecografía abdominal y una colangiorresonancia que fueron normales. La biopsia hepática se informó como leve colestasis y mínimo infiltrado inflamatorio inespecífico portal (fig.1). Se administró tratamiento con fenobarbital y resinolespiramina durante 10 días sin obtener mejoría, por lo que se sustituyeron por naloxona (6 mg/día) y AUDC (15 mg/kg/día) con una mejoría de la clínica a las 24 h y un descenso progresivo de los valores analíticos con cifras de BbT de 8,2 mg/dl, 1,9 mg/dl y 0,7 mg/dl a los 4 días, 4 meses y 7 meses, respectivamente, permaneciendo analíticamente la FA en 1.969 U/l (isoenzima ósea 100%). El tratamiento con AUDC (6mg/kg/día) se mantuvo hasta la remisión del episodio de colestasis. De forma ambulatoria, se realizó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que informó de vía biliar normal. Quince meses después el paciente presentó un segundo episodio de colestasis comenzando el tratamiento con AUDC (15 mg/kg/día) tras los primeros síntomas, con desaparición de la clínica y normalización de las cifras de bilirrubina en un mes. A los 2 meses consultó por un nuevo cuadro de ictericia y prurito, con GOT 77 U/l, GPT 56 U/l, GGT 19 U/l, FA 579 U/l y BbT 9,6 mg/dl. De nuevo se inició tratamiento con AUDC a las mismas dosis, observándose mejoría clínica y un descenso de las cifras de bilirrubina hasta 2,7 U/l a los 2 meses. El tratamiento con AUDC se mantuvo a dosis de 6 mg/kg/día durante un mes más, hasta la normalización de los parámetros bioquímicos.

Caso 2

Varón de 15 años de edad, que consulta por prurito de 5 semanas de evolución, junto con ictericia en las últimas 3 semanas, acolia y coluria. Analíticamente, se obtuvieron los siguientes parámetros: GOT 458 U/l, GPT 841 U/l, FA 1.063 U/l, GGT 40 U/l, BbT 20 mg/dl. La ceruloplasmina, ferritina, alfa-1-antitripsina, ANCA, ANOES y serología viral fueron negativos. Se realizó una ecografía abdominal y una tomografía computarizada (TC) sin hallazgos patológicos. Se inició tratamiento con resinolespiramina y fenobarbital, con mejoría progresiva de la clínica hasta alcanzar la normalidad analítica a los 5 meses del inicio del cuadro. Después de 32 meses presentó un nuevo cuadro clínico de colestasis, consultando 2 meses después del inicio de los síntomas. Se objetivaron valores de bilirrubina de 12,1 mg/dl, GOT 108 U/l, GPT 177 U/l, FA 781 U/l y GGT 43 U/l. Se comenzó tratamiento con AUDC (15 mg/kg/día), apreciándose en el mes siguiente un descenso considerable de las cifras de bilirrubina a 8,2 mg/dl, que fue normal a los 3 meses. El tratamiento con AUDC se mantuvo a dosis de 6 mg/kg/día hasta la normalización de las cifras analíticas. El estudio histológico de la biopsia hepática informó de colestasis centroloullillar sin otras alteraciones (fig. 2), y la CPRE fue normal. A los 2 años sufrió un nuevo episodio de ictericia y prurito, y se inició un tratamiento con AUDC (15 mg/kg/día) tras el inicio de los síntomas, por lo que el paciente permaneció asintomático con normalidad analítica a los 2 meses. Ocho meses después consultó por recidiva de la clínica de colestasis, que comenzó tras un cuadro de tos seca, conjuntivitis y sequedad de garganta. Inició tratamiento con AUDC (15 mg/kg/día), quedando asintomático y con analítica normal al mes. A los 32 meses presentó otro episodio, que comenzó con dolor abdominal, fiebre de hasta 39 °C; posteriormente desarrolló ictericia, coluria y acolia, y en la analítica se objetivaron los siguientes parámetros: GOT 90 U/l, GPT 162 U/l, FA 171 U/l, GGT 59 U/l y BbT 23,5 mg/dl. Tras iniciar la administración de AUDC (15 mg/kg/día) el paciente quedó asintomático y con analítica normal al mes. En los períodos asintomáticos las transaminasas y la fosfatasa alcalina permanecían ligeramente elevadas, con cifras de bilirrubina normales. Los valores de hemograma y coagulación permanecieron normales en todo momento en los dos casos descritos.

DISCUSIÓN

La CIRB fue descrita en 1959 por Summerskill y Walshe³. Se trata de una enfermedad que puede presentarse de forma esporádica o familiar con una herencia autosómica recesiva, y que parece ser debida a una mutación localizada en un gen de la región 18q 21-22 en el cromosoma 18, al que se ha llamado *ATP8B1* (antes llamado *FIC-1*)¹. El gen *ATP8B1* codifica una proteína perteneciente a una subfamilia recientemente definida de

ATPasa tipo P, involucrada en el transporte de aminofosfolípidos. Esta enfermedad se caracteriza por episodios repetidos de colestasis inexplicada de 2-24 meses de duración y que se repiten durante años, seguidos de períodos asintomáticos prolongados. Se presenta en los primeros años de la edad adulta, aunque se han descrito casos en pacientes de meses de edad², sin que se hayan observado diferencias entre sexos. La clínica se desencadena frecuentemente por una infección aguda, y se inicia con malestar, anorexia, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre en el 25% de los casos, desarrollándose ictericia, con o sin prurito, en las 2-3 semanas posteriores². A la exploración, el hígado puede aparecer aumentado de tamaño, mientras que no suele haber esplenomegalia. En las pruebas de función hepática la bilirrubina y la fosfatasa alcalina están elevadas, mientras que la GGT permanece en valores normales en un 20% de los casos⁴. Con frecuencia, las transaminasas están elevadas, hasta 15 veces su valor normal⁴. La biopsia hepática muestra una colestasis centrolobulillar sin lesión hepática o ductular (caso 2), a pesar de que puede observarse un leve infiltrado inflamatorio portal (caso 1). No existe consenso para el tratamiento de esta enfermedad; se han utilizado esteroides, colestiramina⁵, fenobarbital, rifampicina⁶, ácido ursodexosicólico⁷ e incluso plasmaféresis⁴. La S-adenosilmetionina fue ineficaz en un estudio con 4 pacientes, e incluso resultó hepatotóxica⁸. En un estudio realizado en el último año se empleó MARS (*molecular adsorbent recycling system*) en un caso, mejorando los síntomas por reducción de las sales biliares en el torrente sanguíneo⁹ y disminuyendo la bilirrubina. La mejoría del prurito conseguida con MARS fue similar a la obtenida en nuestro primer paciente con naloxona. Ninguno de estos tratamientos ha sido evaluado en estudios controlados. No obstante, el curso natural de la enfermedad es hacia la resolución espontánea de los episodios de colestasis, sin que progrese a hepatopatía crónica².

En los casos descritos se trataba de dos varones de 12 y 15 años de edad, que se iniciaron con un cuadro de colestasis, sin antecedentes familiares de patología hepática ni biliar. Típicamente, aparece una elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina, un discreto aumento de las transaminasas y GGT. Durante el seguimiento uno de los pacientes presentó dos nuevos episodios a los 15 y 17 meses del primero, respectivamente, mientras que el segundo ha padecido cinco episodios de colestasis, con intervalos asintomáticos de 8 a 32 meses. En ambos casos, para el diagnóstico se descartó una patología de la vía biliar mediante CPRE y colangiorresonancia, así como la existencia de patología parenquimatosa hepática relevante en la biopsia hepática. Observamos que el tratamiento precoz con AUDC (15 mg/kg/día) disminuyó la duración del episodio de colestasis, en comparación con otros episodios en

los que el paciente recibió otro tratamiento o éste comenzó de forma tardía (1-2 meses frente a 4 meses en el caso 1, y 1-3 meses frente a 5 meses en el caso 2, respectivamente). En los dos casos descritos se administró el tratamiento a dosis de (15 mg/kg/día) hasta la desaparición de la clínica y la mejoría analítica, manteniéndolo con posterioridad a dosis de 6 mg/kg/día hasta la normalización bioquímica. El AUDC podría ser efectivo en los pacientes con CIRB al aumentar la secreción de ácidos biliares y disminuir los valores de bilirrubina sérica. Ello se debería al estímulo que el AUDC produce sobre la expresión de proteínas transportadoras de ácidos biliares en el hepatocito y al inhibir la absorción intestinal de ácidos biliares endógenos en estos pacientes. También se ha descrito la acción protectora del AUDC sobre la apoptosis hepatocitaria inducida por ácidos biliares, que interviene de este modo en la integridad de la membrana mitocondrial¹⁰.

Concluimos que este tratamiento podría ser útil para acortar el cuadro clínico; no obstante, se trata de una mera observación clínica, ya que para poder afirmar que el tratamiento con AUDC modifica el tiempo de evolución de los episodios de colestasis en la CIRB, se precisaría contar con estudios más amplios con grupo control sin tratamiento o un mayor número de casos incluidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001;21:535-44.
2. Gleeson D, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. New York: Oxford University Press, 1999; p. 1610.
3. Summerskill WHL, Walshe JM. Benign recurrent intrahepatic obstructive cholestasis. *Lancet* 1959;2:686-90.
4. Brenard N, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A review of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:546-51.
5. Spiegel EL, Schubert W, Perrin E, Schiff L. Benign recurrent intrahepatic cholestasis with response to cholestiramine. *Am J Med* 1965;339:682-8.
6. Balsells F, Wyllie R, Steffen R, Kay M. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: improvement of pruritis and shortening of the symptomatic phase with rifampicin therapy: a case report. *Clin Ped* 1997;36:483-5.
7. Bircher J. Correspondence: treatment of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1989;10:1030-3.
8. Everson GT, Ahnen D, Harper PC, Krawit EL. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: treatment with S-adenosylmethionine. *Gastroenterology* 1989; 96:1354-7.
9. Sturm E, Fransen CF, Gouw A, Staels B, Bonenhof R, De Knecht RJ, et al. Extracorporeal a dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo A-I levels in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Liver* 2002; 22(Suppl 2); 72S-5S.
10. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-31.