

no inflamado. El paciente estaba en tratamiento desde el diagnóstico con mesalazina y una dosis de 15 mg al día de prednisona.

El último de los casos se había diagnosticado de enfermedad de Crohn 10 años antes del hallazgo del GIST diseminado con metástasis hepáticas e implantes peritoneales. Había estado en tratamiento de mantenimiento con mesalazina 1 g/12 h y azatioprina 100 mg/día desde el diagnóstico.

En 3 de ellos el GIST se diagnosticó de forma sincrónica con la EII¹.

La mayoría de los pacientes con tumores de intestino delgado asociados con enfermedad de Crohn tiene una larga historia de EII previa al desarrollo de malignidad. La concurrencia de las 2 entidades en 3 pacientes y la baja prevalencia de sarcomas en nuestra serie —1,2% (2 de 163 pacientes)— sugiere una mera coincidencia de 2 entidades patológicas distintas más que una potencial relación causal. La correlación de los GIST y de la EII es controvertida. En el momento actual no hay evidencia que apoye esta asociación⁵. El hecho de que los pacientes con EII se sometan a más procedimientos diagnósticos, los avances en estos procedimientos y el aumento de supervivencia de estos pacientes, implica la posibilidad de encontrar tumores del estroma que de otro modo pasarían inadvertidos.

Sin embargo, dado que estas entidades pueden producir síntomas similares, las neoplasias intestinales (especialmente las localizadas en el intestino delgado) deben ser consideradas en los pacientes cuyos síntomas no se resuelven con el tratamiento de la EII.

Bibliografía

1. Pfeffel F, Stiglbauer W, Depisch D. Coincidence of Crohn's disease and a high-risk gastrointestinal stromal tumor of the terminal ileum. *Digestion*. 1999;60:363–6.
2. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1441–52.
3. Warren S, Sommers SC. Cicatrizing enteritis as a pathologic entity; analysis of 120 cases. *Am J Pathol*. 1948;24:475–501.
4. Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH, Levinson C. Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. *Surgery*. 1956;39:347–51.
5. Pellino G, Marcellinaro R, Candilio G. The experience of a referral centre and literature overview of GIST and carcinoid tumours in inflammatory bowel diseases. *Int J Surg*. 2016;28:S133–41.
6. Theodoropoulos GE. Gastrointestinal stromal tumor causing small bowel intussusception in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5224.
7. Mijandrusic Sincic B, Kovac D, Jasic M, Grbas H, Urvic M, Depolo A. Crohn's disease and a gastrointestinal stromal tumor in an 81-year-old man—a rare coincidence. *Zentralbl Chir*. 2005;130:597–9.

María Agud Fernández^{a,*}, Flora López López^b,
Carmen Díaz Pedroche^a y Carlos Gómez-Martín^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaagud@gmail.com

(M. Agud Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.013>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Autoimmune Hepatitis (Immune-Mediated Liver Injury) Induced By Rosuvastatin



Hepatitis autoinmune (daño hepático inmunomediado) inducida por rosuvastatin

Autoimmune hepatitis induced by drugs represents an increasingly known category of hepatotoxicity due to medication.^{1,2} This liver disorder is also known as drug induced autoimmune like hepatitis or autoimmune-like drug-induced liver injury. Some of the drugs associated with this pathology include nitrofurantoin, minocycline, diclofenac, anti-TNF- α , α -methyl DOPA and statins.^{1,2} We present a case report of a patient treated with rosuvastatin who showed liver injury with autoimmune features.

A 47 year-old white man with history of ischemic cardiopathy and hyperlipoproteinemia, with previous normal liver enzyme values, came to our outpatient clinic due to hypertransaminasemia. The patient denied any history of autoimmune disorders, liver diseases, alcohol or herbs

use. Eleven months earlier he had started treatment with Rosuvastatin (he had switched from Atorvastatin). He was also receiving aspirin 100 mg and Bisoprolol 2.5 mg. Ten months after starting treatment with Rosuvastatin revealed a serum alanine aminotransferase (ALT) of 201 U/L (n: 0–41 U/L) and aspartate aminotransferase (AST) of 112 U/L (n: 0–37) (Table 1). The patient showed no symptoms and Rosuvastatin was discontinued. About 2 weeks after stopping therapy with Rosuvastatin, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels continued to increase (AST 151 U/L, ALT 266 U/L). Serological testing for hepatitis A, B and C were negative, as were testing for Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. Antinuclear antibodies were present (160); test for antismooth muscle antibodies, antimitochondria and anti-LKM were negative and IgG was normal. Liver ultrasound examination was normal too. A study for leucocyte antigen revealed HLA-DRB1 *11:04 and *15:01; DR3 and DR4 were absent. Autoimmune Hepatitis (AIH) international score was 11 (probable), CIOMS/RUCAM Score was 5 (possible) and AIH-drug induced liver injury (DILI) was presumed. A month after discontinuing the drug, the ALT-AST values started to show a slow improvement.

Table 1 Main laboratory data (biochemical evolution) from the case report.

	ALT	AST	GGTP	AP	Bilirrubin	ANA	ASMA	Ig G
2015-06-08 (*)	23	25	14	70	0.4	-	-	-
2015-10-30	201	112	22	-	-	-	-	-
2015-11-10(**)	233	-	-	-	0.46	160	(-)	10.31
2015-11-18	252	140	30	69	0.7	-	-	-
2015-11-25	266	151	30	72	0.8	(-)	(-)	10.45
2015-12-02	228	119	31	70	0.8	-	-	-
2015-12-07	179	92	30	79	0.6	(-)	80	10.54
2015-12-21	121	64	27	79	0.5	80	(-)	9.74
2016-01-13	81	58	25	73	0.5	(-)	(-)	10.47
2016-02-19	37	35	20	85	0.44	80	(-)	10.38
2016-04-22	34	33	15	73	0.67	(-)	(-)	10.92
2016-06-21	27	36	15	71	0.73	(-)	(-)	10.4
2016-10-18	26	28	13	72	0.51	(-)	(-)	9.88
2017-03-24	28	34	13	-	0.76	(-)	(-)	-

Baseline (*) and (**) one day after drug-cessation laboratory. ALT (N: 0-41 U/L)-alanine aminotransferase; AST (N: 0-37 U/L)-aspartate aminotransferase; GGTP (N: 10-71 U/L)-gammaglutamil-transferase; AP (N: 40-129)-alkaline phosphatase; bilirrubin (N: 0-1.1mg/dL); ANA: antinuclear antibodies; ASMA: anti smooth muscle antibodies; Immunoglobulin G (N: 7-16g/L).

Anti-smooth muscle antibodies were present (title 1:80) as well as antinuclear antibodies (1:80). ALT and AST values continued decreasing and 2 months after stopping Rosuvastatin intake auto-antibodies became negative. Finally, during the following 2 weeks (3 months after discontinuing Rosuvastatin) AST-ALT levels dropped back to normal and stayed that way for the next 12 months' follow up, when the patient was discharged. Our patient remained asymptomatic during the whole process and no corticotherapy was used.

Several cases of autoimmune hepatitis associated with statins have been reported.³⁻⁷ Two different scenarios may be distinguished: Drug induced (DI)-AIH, a self-perpetuating disease, and immune-mediated (IM)-DILI, an acute or chronic process that disappears after drug withdrawal⁸ (which we presume our patient's case to be).

Usually symptoms of acute liver injury occur within the first months after starting therapy but a longer latency period is possible¹ (as shown in our patient). A spontaneous remission after drug cessation is expected in IM-DILI but sometimes hepatocellular or mixed type liver damage may appear.⁸ If so immunosuppressive (IS) treatment is mandatory.⁸ Response to corticosteroids therapy is usually outstanding with complete remission and no relapse even after discontinuing immunosuppressive therapy.^{1,8} Therefore IS treatment is not forever and this distinguishes IM-DILI from idiopathic autoimmune hepatitis and DI-AIH.⁸

Statins are responsible of an important number of cases with DI-AIH (IM-DILI) and DILI with positive autoantibodies^{3,8}. It is very difficult to differentiate between these two clinical scenarios^{8,9}. The weaknesses of our case are the absence of liver biopsy, the normal Ig G values, and the absence of typical HLA-DR alleles. None of them is mandatory for the diagnosis of DI-AIH, although they are very helpful^{6,9,10}. We have not performed a liver biopsy because of the good evolution and the mild clinical features of the patient.

Higher Ig G values are associated with DI-AIH, but normal values may be present in these patients^{6,10}. The presence of positive autoantibodies (ANA, ASMA) and the loss of ANA positivity after cessation of the drug are more likely to be associated with DI-AIH. The latency period of more than 2 months, generally longer than DILI patients, and hepatocellular liver injury pattern, are typically associated with this disease. Recovery time is expected to be longer for DI-AIH than for DILI (8-10 weeks vs 5-7 weeks)^{6,10}. All of these criteria were fulfilled by our patient. Moreover, the transaminases values do not decrease more than 50% in the first month after drug cessation, and, although CIOMS score was possible for DILI, AIH international score revealed probable for AIH. Therefore, we think that this case report is a very probable IM-DILI due to statins.

Conflict of interest

No conflicts of interest.

Bibliografía

- deLemos AS, Foureau D, Jacobs C, Ahrens W, Russo M, Bonkovsky H. Drug-Induced Liver Injury with Autoimmune Features. *Semin Liver Dis.* 2014;34:194-204.
- Czaja AJ. Drug induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:958-76.
- Perdices E, Medina, Cádiz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro J, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:246-54.
- Pelli N, Setti M, Ceppa P, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:921-4.
- Wolters L, Van Buuren H. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2005;17:589-90.

6. Castiella A, Fernandez J, Zapata E. Autoimmune hepatitis after treatment with fluvastatin. *Liver International*. 2007;27, 592-592.
7. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:757-61.
8. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade R. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World Journal of Hepatology*. 2014;6: 160-8.
9. Stephens C, Castiella A, García-Romero EM, Otazua P, López-Nebot MÄ, Zapata E, et al. Autoantibody presentation in drug-induced liver injury and idiopathic autoimmune hepatitis: the influence of human leucocyte antigen alleles. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26:414-22.
10. Stine JG, Nothup PG. Autoimmune-like drug-induced liver injury: a review and update for the clinician. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Jul 21:1-11 [epub ahead of print].

Mara Sánchez^a, Agustín Castiella^{b,*}, Eva Zapata^b, Leire Zubiaurre^b, Josu Pérez-Yeboles^c, Leire Mendibil^a, Arantxa Iribarren^a

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital de Mendaro, Mendaro, Spain*

^b *Servicio Digestivo, Hospital de Mendaro, Mendaro, Spain*

^c *Servicio Endocrinología, Hospital de Mendaro, Mendaro, Spain*

Corresponding author.

E-mail address: agustincastiella@yahoo.es (A. Castiella).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.010>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Enteropatía pierde-proteínas resuelta tras la reparación de una eventración abdominal



Protein-losing enteropathy resolved after ventral abdominal hernia repair

La enteropatía pierde-proteínas (EPP) se caracteriza por una pérdida excesiva de proteínas séricas a través del tracto gastrointestinal, produciendo hipoproteinemia con hipoalbuminemia y edema, principalmente. Ante la presencia de hipoalbuminemia con edema hay que descartar inicialmente otras causas de proteínas séricas disminuidas, como la malnutrición, la enfermedad renal con proteinuria o alteraciones hepáticas con alteración en la síntesis de proteínas¹.

Existen diferentes causas de EPP, como enfermedades metabólicas intestinales, inflamatorias o infecciosas, y también alteraciones en el drenaje linfático, como en la linfangiectasia intestinal¹.

Presentamos el caso de una mujer de 57 años que tuvo 2 episodios de pancreatitis aguda idiopática en menos de un año. En ese año, la paciente inicia edema palpebral y de extremidades inferiores con una hipoalbuminemia persistente con cifras de albúmina sérica < 2 g/dl (niveles normales 3,30-5,20) y disminución de la concentración de las γ -globulinas y proteínas de vida media corta, sin diarrea. En el estudio realizado por este motivo, se objetivaron una elastasa fecal y un test de Van de Kamer normales. La determinación del aclaramiento de alfa-1-antitripsina fue de 797 ml/24h (niveles normales 0,00-12,50) y el test de sobrecrecimiento bacteriano, parásitos en heces y coprocultivos resultaron normales. También se descartó el síndrome nefrótico como causa de hipoalbuminemia.

Tras esto, presentó un nuevo episodio de pancreatitis aguda con trombosis de vena esplénica por la cual se inició anticoagulación; además, se inició tratamiento con corticoides por la sospecha de pancreatitis autoinmune a

pesar de presentar IgG4 normal, sin objetivarse mejoría y presentando una nueva reagudización de la pancreatitis. Se realizó un estudio de hipercoagulabilidad con factor v de Leiden, proteínas c y S, antitrombina III, homocisteinemia y protrombina 20210, que se hallaron dentro de los parámetros de la normalidad. Al mes, se realizó una tomografía por emisión de positrones que objetivó un aumento de la captación en cola pancreática con sospecha de origen neoplásico; finalmente se realizó, vía laparotomía, una pancreatectomía caudal con esplenectomía con anatomía patológica compatible con pancreatitis crónica (inflamación y fibrosis asociadas a áreas de necrosis).

Ante la persistencia de la hipoalbuminemia, se inició la nutrición parenteral con discreta mejoría analítica (albúmina sérica 2,6 g/dl) y clínica. Mediante una endoscopia digestiva alta, se objetivaron linfangiectasias duodenales y yeyunales. Se descartaron causas de linfangiectasia secundaria, excepto pancreatitis crónica, entidad que la paciente ya presentaba. Además, se realizó una colonoscopia con mucosa de aspecto normal. Al año de haberse iniciado la nutrición parenteral, la paciente presenta un dolor pancreático resistente a analgésicos de primer y segundo escalón, sin diarrea ni pérdida de peso. Se realiza RM y ecoendoscopia, donde se visualiza pancreatitis crónica calcificante grave en la cabeza de páncreas y quiste de 35 mm en la pared duodenal. Se inició octreótido y se realizó PAAF con resultado de contenido inflamatorio. Ante el mal control del dolor, se realizó bloqueo del plexo celíaco con control de dolor durante un año. Pasado dicho período de tiempo, se objetivó en una TC abdominal una eventración subcostal por herida quirúrgica (fig. 1); tras eventroplastia laparoscópica, experimentó una mejoría del dolor con un aumento de la albuminemia y retirada de la nutrición parenteral. Seis meses después de la intervención la albúmina sérica es de 4,21 g/dl y el aclaramiento de alfa-1-antitripsina, de 37,96 ml/24h.

La resolución de una EPP tras una eventroplastia laparoscópica es un hecho poco común. En nuestro caso, la linfangiectasia intestinal fue causada por la pancreatitis