

Colestasis intrahepática drepanocítica a propósito de un caso y revisión de la literatura

Sickle cell intrahepatic cholestasis regarding a case and review of the literature

Calderón Reinoso, Yehey; Linares Mendoza, Kenia; Pichardo, Mabel; Gomera García, Lenin; Canela, Marisol; Williams, Aury



Yehey Calderón Reinoso

yeheycalderon@gmail.com

Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia (HGENSA), Clínica Dr. Perozo. Higüey, República Dominicana

Kenia Linares Mendoza

drakenialinares@hotmail.com

Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia (HGENSA), Clínica Dr. Perozo. Higüey, República Dominicana

Mabel Pichardo

drakenialinares@hotmail.com

Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia (HGENSA), Clínica Dr. Perozo. Higüey, República Dominicana

Lenin Gomera García

leningomera@gmail.com

Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia (HGENSA), Clínica Dr. Perozo. Higüey, República Dominicana

Marisol Canela

dra_canela00@hotmail.com

Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia (HGENSA), Clínica Dr. Perozo. Higüey, República Dominicana

Aury Williams

dra-aurywilliams28@hotmail.com

Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia (HGENSA). Higüey, República Dominicana

Resumen: La enfermedad de células falciformes (ECF) o anemia drepanocítica, es el trastorno hereditario más frecuente en los glóbulos rojos, y la enfermedad con más complicaciones en diferentes órganos, lo que provoca múltiples presentaciones de una misma enfermedad., se hace revisión literatura sobre ECF y colestasis intrahepática drepanocítica, y se describe un caso presentado en el Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia de Higüey Republica Dominicana en el año 2022. Es un varón de 24 años, con diagnóstico de ECF, que se complicó con una colestasis intrahepática drepanocítica muy severa que se manejó con hemodiálisis. El objetivo de publicar este caso es revisar la información respecto a la incidencia y la morbimortalidad de esta complicación, teniendo en cuenta que fue tratado por un equipo multidisciplinario usando la hemodiálisis como alternativa terapéutica.

Palabras clave: Colestasis, Anemia drepanocítica.

Abstract: Sickle cell disease (SCD) or sickle cell anemia is the most common hereditary disorder in red blood cells, and the disease with the most complications in different organs, which causes multiple presentations of the same disease. Literature review on SCD is made and sickle cell intrahepatic cholestasis, and a case presented at the Hospital General y de Especialidades Nuestra Señora de la Altagracia de Higüey in the Dominican Republic in 2022 is described. very severe sickle cell intrahepatic disease that was managed with hemodialysis. The purpose of publishing this case is to review the information regarding the incidence and morbidity and mortality of this complication, taking into account that it was treated by a multidisciplinary team using hemodialysis as a therapeutic alternative.

Keywords: Cholestasis, Sickle cell anemia.

Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 12, núm. 2, e362, 2023

revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 09 Mayo 2023
Aprobación: 14 Junio 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1014218001/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.2.e362>

Autor de correspondencia: yeheycalderon@gmail.com

©Los autores, 2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo citar:: Calderon Y, Linares K, Pichardo M, Canela M, Gomera L, Williams A. Colestasis intrahepática drepanocítica a propósito de un caso, y revisión de la literatura. Rev. Digit Postgrado.2023;12(2):e362.doi:10.37910/RDP.2023.12.2.e362

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) o anemia drepanocítica es el trastorno hereditario más frecuente en los glóbulos rojos, caracterizado por la presencia de la de hemoglobina S (Hb S), producto de la sustitución del aminoácido (ácido glutámico, por valina), en la sexta posición de la cadena de beta-globina, dando como resultado la formación de Hb S. La ECF es un trastorno complejo y clínicamente heterogéneo que afecta aproximadamente a 100.000 personas en los Estados Unidos y millones en todo el mundo. Hb S se polimeriza en condiciones desoxigenadas, precipitando cambios y deshidratación en la membrana de los glóbulos rojos que lleva a la formación de células falciformes. La falciformación a nivel intravascular de los glóbulos rojos provoca crisis vasooclusivas y hemólisis, que son las características principales de la ECF. Las crisis vasooclusivas dan como resultado daño tisular y de órganos diana, con manifestaciones que incluyen síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular, osteonecrosis, nefropatía falciforme e hipoesplenismo^{1,2}.

La hepatopatía de células falciformes abarca los diferentes tipos de enfermedades del hígado encontradas en pacientes con ECF, que dan lugar a diversos fenotipos clínicos de enfermedad hepática, que incluye: colestasis intrahepática drepanocítica, como consecuencia de las múltiples transfusiones de sangre puede haber riesgo de hepatitis viral, sobrecarga de hierro, y cálculos biliares. La incidencia de hepatopatía falciforme es difícil de determinar, ya que las anomalías en las pruebas de función del hígado son comunes en pacientes con ECF como, por ejemplo, aumentos de bilirrubina (predominantemente no conjugada), aspartato aminotransferasa (AST) y lactato deshidrogenasa, lo que a menudo refleja hemólisis más que daño hepático per se.

Las manifestaciones directas de la ECF en el hígado son predominantemente relacionadas con la oclusión vascular, con la formación de células falciformes resultante de la isquemia, y el secuestro de glóbulos rojos. Una consecuencia de la hemólisis crónica es el desarrollo pigmentos biliares y formación de cálculos biliares. El espectro clínico de la hepatopatía falciforme va desde anomalías leves en las pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos hasta crisis clínicas dramáticas con marcada hiperbilirrubinemia e insuficiencia hepática².

NOTAS DE AUTOR

yeheycalderon@gmail.com

La colestasis intrahepática aguda, es una complicación desde hace mucho tiempo en pacientes con ECF y se considera una emergencia médica^{3,4}, se ha asociado con una mayor mortalidad. Afecta principalmente a pacientes con enfermedad Hb SS homocigota y rara vez a aquellos con Hb SC o HB Sbeta³.

La fisiopatología de las complicaciones hepatobiliares en la ECF es compleja, incluye la obstrucción sinusoidal debida a glóbulos rojos falciformes y eritrofagocitosis, lo que produce isquemia e hiperplasia de células de Kupffer, con balonamiento secundario de los hepatocitos adyacentes y colestasis intracanalicular. Por lo tanto, la insuficiencia hepática aguda durante la crisis hepática en la ECF podría compararse con la hepatitis hipóxica que complica el shock cardiogénico, que se recupera rápidamente si se trata la causa. La obstrucción vascular también puede causar atrapamiento (“secuestro”) de glóbulos rojos y plaquetas en el hígado o el bazo. Dependiendo de los grados relativos de isquemia, colestasis y atrapamiento celular, las crisis pueden presentarse como crisis hepática aguda de células falciformes, colestasis intrahepática de células falciformes o secuestro hepático. Sin embargo, estas son probablemente diferentes presentaciones del mismo fenómeno.

Crisis recurrentes, isquemia crónica o recidivante, son responsables de las lesiones observadas en adultos. fibrosis sinusoidal, necrosis focal, fibrosis portal, hiperplasia regenerativa nodular y cirrosis, contribuyendo a la enfermedad debilitante crónica de pacientes adultos con ECF. Además, la hemólisis crónica induce hiperbilirrubinemia, lo que lleva a un aumento de la carga de bilirrubina en los conductos biliares y libera hemo que podría promover el daño hepático en los pacientes con ECF al inducir la activación proinflamatoria de los macrófagos hepáticos, como se informó en un modelo de ratón. El daño hepático en la ECF también puede deberse a una sobrecarga de hierro, virus o trastornos autoinmunes⁴.

Se estima que la prevalencia de disfunción hepática en adultos con ECF es de alrededor del 10% y se espera que aumente a medida que envejece la población con ECF^{4,7}. La enfermedad hepática grave rara vez se reporta, pero puede estar infradiagnosticada y tratada de manera insuficiente, debido a la deficiente interpretación de pruebas hepáticas, y la posible confusión entre hemólisis y los marcadores de enfermedad hepática⁷.

Según informe de un panel de expertos las personas con colestasis intrahepática aguda de células falciformes muestran un inicio repentino de dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia severa debido a hiperbilirrubinemia extrema (tanto conjugada como no conjugada). El cuadro clínico sugiere ictericia colestática o coledocolitiasis, pero sin evidencia de obstrucción del colédoco o colangitis. La fatiga y el prurito son los síntomas más frecuentes asociados con la colestasis. El dolor agudo en el área señalada es frecuente en los pacientes con ECF y se describe como síndrome del cuadrante superior derecho. Además, también pueden presentarse con trombocitopenia, fosfatasa alcalina elevada, niveles variables de transaminasas, coagulopatía con aumento del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial a hasta valores superiores al doble de los iniciales en ausencia de hemólisis acelerada u obstrucción del sistema biliar extrahepático^{4,7}.

La colestasis intrahepática drepanocítica (CID) puede presentarse de forma aguda o recurrente, como un proceso crónico que puede dar lugar a una insuficiencia hepática manifiesta. En 1953, Green et al. describieron un caso de colestasis intrahepática drepanocítica. El paciente se presentó con dolor abdominal intenso, ictericia progresiva y anomalías hemorrágicas, y murió como consecuencia del coma hepático, en la autopsia se demostró evidencia histológica de drepanocitosis y colestasis. Los primeros casos de colestasis intrahepática drepanocítica en adultos tratados con terapia de apoyo, como transfusión simple y diálisis peritoneal, se asoció con un 88 % de mortalidad, en comparación con los casos pediátricos en los que la supervivencia fue más común.

En 1980, se describió por primera vez el uso del intercambio parcial de glóbulos rojos en el tratamiento de un paciente adulto con ECF con CID, lo que resultó en mejoría de su supervivencia. En los siguientes años, se han logrado avances significativos en el manejo de la ECF, y el manejo de apoyo utilizado en el tratamiento de CID ha progresado con mejoras en la diálisis, la medicina de cuidados intensivos y el trasplante

de órganos sólidos. Los casos informados de CID en República Dominicana, se han manejado de manera rutinaria con exanguinotransfusión de glóbulos rojos automatizada (RBCEx), de estos, desde 1980, dos pacientes sobrevivieron sin el uso de RBCEx; sin embargo, debido a la rareza y el riesgo de mortalidad, no se ha realizado una comparación directa a través de ensayos controlados aleatorios (ECA) de transfusión simple versus RBCEx⁴.

En los pacientes con ECF hay múltiples afectaciones renales⁵ que comienzan en la infancia, siendo su manifestación más común la hematuria (la primera causa en afroamericanos), la necrosis papilar renal y los defectos de la función tubular, todos ellos desencadenados por fenómenos vasooclusivos. La consecuencia crónica es: las glomerulopatías falciformes (albuminuria hasta en un 68% de los adultos con ECF) con evolución a insuficiencia renal crónica hasta en un 20% de los pacientes homocigotos; y el fracaso renal agudo por múltiples causas, la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a ECF ha aumentado de forma significativa y constituye un factor independiente de mortalidad para estos pacientes. El carcinoma medular renal está asociado al rasgo falciforme (Hb AS) y con menor frecuencia a la ECF.

El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente importante en pacientes con insuficiencia hepática tal, y como sucede en la colestasis intrahepática drepanocítica⁶ en donde se produce un incremento de la bilirrubina. Esta entidad ha recibido diferentes nombres, nefropatía colestásica, nefropatía relacionada con la ictericia, nefropatía por cilindros biliares y nefropatía biliar. La bilirrubina se incrementa en el seno de la insuficiencia hepática (IH), pudiendo ocasionar daño tubular directo, y, por ende, FRA. Es sabido que el riesgo de lesión tubular aumenta cuando los niveles de bilirrubina son superiores a 20 mg/dl.

En el túbulo proximal se realiza el transporte de la bilirrubina, cuando se satura, ocurre la formación de cilindros que originan el daño tubular, bien por la toxicidad directa de la bilirrubina o por la obstrucción intratubular de los cilindros. Los mecanismos responsables del daño tubular son el desacoplamiento de la fosforilación mitocondrial disminuyendo la actividad ATPasa. Para el diagnóstico es preciso la sospecha clínica y la realización de un sedimento urinario que suele ser muy característico por la presencia de cilindros de bilirrubina y células epiteliales que contienen bilirrubina. El tratamiento no es específico y es básicamente de sostén. La terapia de reemplazo renal no tiene ningún papel específico.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 24 años, con diagnóstico de anemia de células falciformes Hb SS, que 3 días antes de su ingreso presentó dolor generalizado de fuerte intensidad en miembros superiores e inferiores en escala de dolor 10/10 acompañado de dolor en cuadrante superior derecho, ictericia con marcada intensidad, lo cual motivó acudir a la emergencia. El paciente estuvo alerta y orientado. Tampoco indicó estar tomando algún medicamento o suplemento hepatotóxico. Los signos vitales revelaron una presión arterial de 120/80, frecuencia cardíaca de 93 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, temperatura de 37°C y saturación de oxígeno de 97% al ingreso.

Los análisis de laboratorio iniciales fueron significativos para colestasis, con bilirrubina total de 27.04 mg/dl, bilirrubina directa en 12.06 mg/dl y bilirrubina indirecta 15.18 mg/dl, anemia con hemoglobina de 7.2 g/dl, enzimas hepáticas elevadas con aspartato aminotransferasa (AST) de 108 U/L, alanina aminotransferasa (ALT) de 60 U/L. Un panel de hepatitis viral fue normal y la serología para HIV estaba negativa (para los laboratorios, consulte la Tabla 1). Al principio la coagulación fue normal, posteriormente se prolongó el TPT, ameritando la colocación de plasma fresco, y la función renal fue normal.

TABLA 1.

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	HEMOGLOBINA	UREA	CREATININA	CONCENTRACIÓN DE HB S	BILIRRUBINA TOTAL	LDH	TP	TPT
DÍA 1	10.1 gr/dl	27 mg/dl	1.47 mg/dl	90%	81.70 mg/dl	-	16.2 s	53.3 s
DÍA 2	8.4 gr/dl	44 mg/dl	2.0 mg/dl	-	63.90 mg/dl	2468	15.0	28.7
DÍA 3	7.2 gr/dl	44 mg/dl	2.0 mg/dl	-	59.57 mg/dl	-	-	-
DÍA 4	9.0 gr/dl	27 mg/dl	1.47 mg/dl	-	55.22 mg/dl	-	-	-
DÍA 5	8.3 gr/dl	27 mg/dl	1.47 mg/dl	40%	37.0 mg/dl	1442	13.3	28.1
DÍA 6	9.0 gr/dl	27 mg/dl	1.47 mg/dl	-	22.13 mg/dl	-	-	-
DÍA 7	8.5 gr/dl	20 mg/dl	0.4 mg/dl	-	7.3 mg/dl	339	-	-

En la sonografía abdominal (Figura 1), se observó un hígado con ecogenicidad normal, sin nódulos superficiales, y venas permeables con flujo normal, conductos intrahepáticos normales, vesícula biliar de morfología normal, sin cálculos en su interior. Se consultó con Gastroenterología por ascenso progresivo de la bilirrubina a predominio de la directa, con imágenes negativas para enfermedad obstructiva. En su evolución presentó incremento progresivo de la bilirrubina hasta una máxima de 81.7 mg/dl.



FIGURA 1.
Sonografía Abdominal

Se había instaurado terapia transfusional hasta llevar Hb a 10 gr/dl; no se realizó exanguinotransfusión por no realizarse la misma de forma automatizada, comenzó a presentar anuria se consultó a Nefrología para manejo con hemodiálisis, quien consideró trasladar a Unidad de Cuidados Intensivos e iniciar la hemodiálisis posterior a 10 terapias de reemplazo renal, el paciente comenzó a mejorar clínicamente, con descenso progresivo de las bilirrubinas hasta 18,22 mg/dl y la LDH en 1442 mg/dl; se egresó, y 15 días después se retiró el catéter para hemodiálisis, con recuperación total del paciente; acudió a consulta control con los siguiente análisis: hb Hb 9.1 gr/dl hcto Hto 25.9%, gb GB14.990 10. u/l NEU Neu 54% LYN 24% MON Mon 18% EO Eos 3% plaquetas 357.000 10. u/l, BT 7.5 mg/dl, BD 2.0 mg/dl BI 5.3 mg/dl CREAT Creat 0.4 mg/dl AST 57 U/L ALT 30 U/L LDH 229 mg/dl.

DISCUSIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF), puede afectar múltiples órganos. El sistema hepatobiliar es el más comúnmente afectado dentro del tracto digestivo puede presentarse como: crisis hepática falciforme aguda, crisis de secuestro hepático, vaso-oclusión e infarto hepático y enfermedad hepática

crónica debida a hemosiderosis, hepatitis y posiblemente secundaria a oclusiones microvasculares silenciosas crónicas. La colestasis intrahepática de células falciformes es una manifestación hepática poco común pero potencialmente fatal, de la enfermedad de células falciformes. Este síndrome se caracteriza por la aparición repentina de dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia, elevación leve de las transaminasas, coagulopatía e hiperbilirrubinemia extrema. La insuficiencia renal, la coagulopatía y la diátesis hemorrágica suelen observarse en los casos graves⁸.

La incidencia general de enfermedad hepática en pacientes con ECF no está bien establecida, aunque se ha descrito disfunción hepática en alrededor del 10% de estos pacientes. El principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad hepática en estos pacientes, involucra múltiples transfusiones de sangre que conducen a hepatitis viral (hepatitis B y C) y reservas excesivas de hierro. Se pueden observar pruebas de función hepática anormales en aproximadamente un tercio de los pacientes. Varias series de autopsias han demostrado que se observa hepatomegalia en aproximadamente el 91 % de los pacientes con ECF, mientras que la cirrosis se observa en el 16–29 % de los pacientes. La cirrosis es probablemente multifactorial relacionada con infecciones virales, sobrecarga de hierro o incluso debido a la enfermedad misma⁹.

Según Ahn et al¹⁰, la colestasis intrahepática aguda se puede clasificar como enfermedad leve o grave; la enfermedad leve se presenta con un nivel medio de bilirrubina directa de 27,6 mg/dL, sin manifestaciones de daño hepático significativo. La enfermedad grave se presenta con una bilirrubina directa media de 76,8 mg/dL, y presencia de un trastorno de la coagulación o alteración del estado mental. De acuerdo a lo anterior, nuestro paciente inicialmente presentó una enfermedad leve que progresó a grave, dado por hiperbilirrubinemia de 81 mg/dL con trastorno de la coagulación, con esa progresión, existe un aumento de la tasa de mortalidad de hasta el 64 %, en comparación con el 4 % en la enfermedad leve.

Asimismo, la exanguinotransfusión es una modalidad de tratamiento importante que tuvo éxito en 7 de los 9 pacientes informados en estudio¹⁰; sus hallazgos respaldan el uso empírico de la exanguinotransfusión, en espera de ensayos controlados aleatorios. En nuestro paciente con enfermedad grave, la transfusión crónica no ayudó, sin embargo, con el uso de la hemodiálisis, por fracaso renal agudo secundario a pigmentos biliares, nuestro paciente sobrevivió. Otras opciones de tratamiento, como la diálisis con albúmina, han mostrado algún beneficio en informes de casos limitados; sin embargo, su eficacia no se ha documentado ni se ha estudiado claramente.

CONCLUSIONES

A medida que la población de células falciformes continúa envejeciendo con un mejor control de los síntomas y la disponibilidad de opciones terapéuticas efectivas, incluida la hidroxiurea, las complicaciones raras como las colestasis intrahepática drepanocítica pasan a la vanguardia del manejo de la ECF: es una complicación altamente fatal que requiere un diagnóstico temprano y el inicio de la terapia transfusional, bien sea con transfusiones o con exanguinotrasfusiones, si es posible dentro de las 48 horas posteriores al diagnóstico. Posiblemente este sea el paciente con mayor edad, con Colestasis intrahepática drepanocítica que sobrevivió con el uso de hemodiálisis.

REFERENCIAS

1. Hoppe C, Neumayr L. Sickle Cell Disease: Monitoring, Current Treatment, and Therapeutics Under Development. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(3):355-371. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.01.014
2. Theocharidou E, Suddle AR. The Liver in Sickle Cell Disease. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):177-189. DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.002

3. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Heilbronner C, Taylor M, Brice J, Manzali E, Garcelon N, Lacaille F. Hepatobiliary Complications in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Review of Medical Records from 616 Patients. *J Clin Med*. 2019;8(9):1481. Published 2019 Sep 18. DOI: 10.3390/jcm8091481
4. Adkins BD, Savani BN, Booth GS. Management of Sickle Cell Intrahepatic Cholestasis: An Argument in Favor of Automated Exchange Transfusion. *Clin Hematol Int*. 2019;1(3):127-133. Published 2019 Sep 1. DOI: 10.2991/chi.d.190630.001
5. López K, Ricard MP. Afectación renal en la enfermedad falciforme. *Nefrología (Madr)*. 2011; 31 (5): 591-601. Disponible en: ponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-952011000500012&lng=es.
6. Milla M, Gutiérrez E, Sevillano A, Rodríguez M. Nefropatía por Cilindros Biliares Asociada a disfunción Hepática Severa Causada Por Esteroides Anabolizantes. *Nefrología*. 2018; 38 (2): 221-3. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.017
7. Martí AJ, Martí CE. Interventions for treating intrahepatic cholestasis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD010985. Published 2017 Jul 31. DOI: 10.1002/14651858.CD010985.pub3
8. Khan A, Nashed B, Issa M, Khan MZ. Sickle Cell Intrahepatic Cholestasis: Extremely Rare but Fatal Complication of Sickle Cell Disease. *Cureus*. 2022;14(2):e22050. Published 2022 Feb 9. DOI: 10.7759/cureus.22050
9. Praharaj DL, Anand AC. Sickle Hepatopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(1):82-96. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.08.003
10. Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):184-190. DOI: 10.1002/pbc.20317