



Medicentro 2000;4(2)

**POLICLÍNICO "JOSÉ RAMÓN LEÓN ACOSTA"
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

CARTA AL EDITOR

Neonato con ictericia e hiperbilirrubinemia conjugada progresiva, hijo de madre fumadora inveterada. Un caso relevante

Por:

Dr. Guillermo Alberto Pérez Fernández¹, Dra. Miriam Mildestein Pou² y Dr. Rafael Torrens de la Nuez³

1. Residente de Tercer Año en Medicina General Integral.
2. Especialista de I Grado en Pediatría.
3. Especialista de II Grado en Patología. Asistente. ISCM-VC.

Señor Editor:

La aparición de una prolongada hiperbilirrubinemia conjugada en un recién nacido, plantea un grave y difícil problema para el facultativo en general¹.

La atresia biliar (AB), -colangiopatía rara caracterizada por la obliteración o discontinuidad², con destrucción progresiva^{3,4} del sistema biliar extrahepático y que involucra de forma variable a los conductos biliares intrahepáticos⁴-, constituye la causa más común de ictericia obstructiva en la infancia^{1,4}. Su incidencia es aproximadamente de 1 por cada 10 000 nacidos vivos en todo el mundo². En los Estados Unidos de 400 a 600 nuevos casos son diagnosticados anualmente⁵.

Existe un rango amplio de teorías patogénicas que pretenden explicar la aparición de esta entidad, pero en verdad se desconoce el origen exacto de este cuadro, que no parece ser una anomalía congénita semejante a las atresias de intestino, y que rara vez aparece en mortinatos o en bebés que fallecen en el período neonatal inmediato⁶. En la actualidad, diversos y atractivos mecanismos patogénicos parecen ser: a) La existencia de genes susceptibles que en algún momento del desarrollo fetal podrían manifestarse; b) La presencia de ciertos factores inmunológicos es otro de los mecanismos que ha quedado demostrado, al encontrar hallazgos histológicos similares en tejidos hepáticos de pacientes con AB y cirrosis biliar primaria; ésta última es una conocida enfermedad autoinmune. Además, existen variadas anomalías en la apoptosis o muerte celular programada a este nivel, que estarían desempeñando una importante función en el proceso necroinflamatorio, el cual conduce a la destrucción progresiva de los conductos biliares⁴. Sin embargo, a pesar de lo anterior, la causa infecciosa, específicamente la viral, constituye la más probable en la mayoría de los casos, lo que está dado por la frecuente asociación de la AB con los virus de la toxoplasmosis, rubéola y herpes virus, entre otros⁶. La totalidad de estos posibles mecanismos, debido a las diferentes formas de presentación de esta enfermedad, no son

mutuamente exclusivos, pero desempeñarían importantes funciones patogénicas, individuales o en combinación, en ciertos pacientes².

Las manifestaciones clínicas de la AB son las de una colangiopatía obstructiva progresiva que, de no ser tratada radicalmente, conduce a la cirrosis e insuficiencia hepática irremediablemente, con una mortalidad casi total del 100 %^{1-3,6}. Existen en estos pacientes antecedentes particulares que merecen destacarse: se presenta generalmente en un recién nacido a término, de peso adecuado y estado general conservado⁶, con un íctero que persiste por más de dos a tres semanas después del nacimiento⁵; el meconio y las heces fecales son normales en los primeros días de la vida. Posteriormente aparece esplenomegalia y, finalmente, el cuadro clásico de la insuficiencia hepática por éstasis y cirrosis biliar progresivas, las cuales ocasionan la muerte del enfermo⁶.

La historia natural de la AB ha sido favorablemente modificada por la hepatopuertoenterostomía (HPPE) de Kassa^{2,8}. Aproximadamente del 25 al 35 % de los pacientes que han recibido este procedimiento quirúrgico, han sobrevivido por más de 10 años sin necesidad de trasplante hepático. Esta compleja operación debe ser realizada antes de que una esclerosis y fibrosis irreversibles de los conductos biliares impidan el éxito de la misma^{1,3,5}. En este caso, el trasplante hepático sería la alternativa, pues esta enfermedad constituye la indicación más frecuente para realizarlo en la niñez².

Presentación del paciente:

Se trata de ATP, HC 73624, recién nacido de 12 días, masculino, color de la piel blanca, procedencia urbana, nacido de parto eutócico, sin complicaciones, con Apgar 8/9 e íctero fisiológico al segundo día, producto del primer embarazo de una madre de 18 años de edad, fumadora inveterada, con embarazo captado en la atención primaria a las 9,5 semanas de gestación, como alto riesgo obstétrico (ARO), donde confluían los siguientes puntos de riesgo: bajo peso grado IV, riesgo social, tabaquismo y la propia edad materna. Esta gestación cursó con anemia ferripriva y sepsis urinaria con bacteriuria asintomática y urocultivos negativos, así como una curva plana de peso, para las cuales se establecieron medidas habituales que resultaron eficaces.

Nuestro paciente, hasta el momento aparentemente sano, es llevado al Cuerpo de Guardia del Hospital Pediátrico "José Luis Miranda" de la ciudad de Santa Clara, la tarde del 12 de abril de 1999. Al interrogatorio, sus familiares refieren que hace aproximadamente dos días el bebé presenta "vómitos de leche", en número de cuatro a cinco diarios y se percatan de que su abdomen esta "inflamado". Al realizar examen físico se observa a un neonato con estado general conservado, llanto fuerte, succión adecuada y reflejos normales, que presenta regurgitaciones blanquecinas posprandiales y, además, tinte icterico de piel y mucosas, abdomen globuloso, distendido y doloroso a la palpación del hipocondrio derecho, donde se palpa hígado que rebasa 2 cm el reborde costal derecho, sin otras alteraciones; no existía reacción peritoneal. Un tacto rectal realizado a su llegada a este centro arrojó: esfínter anal algo estenótico, ampolla rectal vacía y el resto normal. Se realizaron los siguientes complementarios al ingreso: hemoglobina (Hb): 175 g/l, leucograma (Lc): 13,2 x 10,9/l, con diferencial:segmentados: 0,64, linfocitos: 0,34, eosinófilos: 0,01 y monocitos: 0,61.

En la radiografía de abdomen simple se encontraron: distensión de asas intestinales con predominio del marco cólico, disminución del patrón gaseoso hacia el hemiabdomen inferior, hígado aumentado de volumen, escaso gas en el recto en la vista lateral, no se observaron niveles hidroaéreos, y el resto fue normal.

El paciente es admitido ese mismo día en la sala de Neonatología. Se plantean dos posibilidades diagnósticas: una sepsis generalizada e ileo paralítico secundario, sin descartar la posibilidad de agangliosis del colon. Se inicia tratamiento con cefazolina y amikacina, en las dosis establecidas, y medidas de descompresión abdominal.

En los primeros siete días del ingreso el paciente continuaba con buen estado general, vitalidad adecuada, afebril, buena tolerancia a la vía oral, y persistía el íctero, catalogado ahora como "sucio"; ya no aparentaba ser el íctero fisiológico del recién nacido. En esta primera semana fueron indicados nuevos exámenes sanguíneos (tabla), y un ultrasonido (US) abdominal.

Primer US abdominal (fecha 20/4/1999): hígado de más de 2 cm que rebasa el reborde costal derecho, con aumento de la ecogenicidad. Bazo normal. No se logra visualizar la vesícula biliar.

Tabla Exámenes sanguíneos de interés en la primera semana del ingreso.

Exámenes	Al segundo día	Al séptimo día
Hemoglobina	*	124 g/l
Leucograma	*	8,0 x 10 ⁹ /l
Transaminasa glutamicopirúvica (TGP)	8 U	20 U
Bilirrubina indirecta (BI)	30 Umol/l	25,8 Umol/l
Bilirrubina directa (BD)	114 Umol/l	91,2 Umol/l
Bilirrubina total (BT)	144 Umol/l	117 Umol/l

* Valores similares a los del ingreso.

Fuente: Expediente clínico.

Tras ocho días de hospitalización comienzan a observarse cambios llamativos: el íctero se torna verdínico, las heces fecales acólicas y las orinas francamente colúricas al décimo día. Las cifras de bilirrubina se habían incrementado ya hasta 500 U mol/l, a expensas de la fracción conjugada. El colon por enema no arrojó datos de interés compatibles con agangliosis del colon; la medicación antibiótica intensa impuesta al ingreso, y que luego se intensificó ante la posibilidad de una ictericia por sepsis, además de la realización de otro US abdominal (fecha: 28/4/1999) donde igualmente fue imposible visualizar la vesícula biliar, hacen que se tome la decisión de interconsultar el caso con el servicio de Gastroenterología, y después de dos semanas de estadía hospitalaria se indica laparoscopia con biopsia que se realizó el 2/5/1999, de la que se describe lo más relevante:

Hígado: aumentado de tamaño a expensas de ambos lóbulos, que rebasa el reborde costal derecho en 3 a 4 cm, con depresiones cicatrizantes lineales y puntiformes en su superficie. Existe aumento de la red vascular y subescapular. Bordes finos e irregulares. Vesícula biliar: A nivel de lecho vascular se observa una formación que recuerda a la misma, con aumento de la circulación en su superficie.

Conclusiones: Hepatitis neonatal con componente colestásico moderado. No se descarta la posibilidad de atresia de vías biliares.

La biopsia hepática (No.99B-604) informa: El cuadro histológico sugiere atresia de vías biliares extrahepáticas e hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos. Existen cambios de cirrosis biliar.

El paciente actualmente es atendido por régimen ambulatorio y espera por un trasplante hepático salvador, al determinarse que otra intervención de tipo quirúrgica no sería fructífera. Las manifestaciones clínicas de una insuficiencia hepática avanzada están ya presentes en nuestro enfermo. El pronóstico hasta el momento es sumamente desfavorable.

Comentario

Sobre este interesante caso clínico deseamos realizar dos consideraciones finales: Ante todo recién nacido con íctero que se prolongue por más de 14 días, hiperbilirrubinemia conjugada y existencia de desórdenes infecciosos, metabólicos o endocrinos, debe pensarse en la presencia de una atresia de vías biliares hasta que no se demuestre lo contrario^{2,6}. En este paciente, a pesar de haberse realizado un diagnóstico relativamente temprano, los hallazgos microscópicos pusieron en evidencia que el daño era prácticamente irreversible al momento del diagnóstico. La afirmación anterior podría estar en relación con nuestra segunda consideración: se trata de un infante, producto de la concepción de una madre fumadora inveterada, que mantuvo este status durante toda su gestación, y evidencias muy recientes sugieren que el hábito de fumar provoca cambios anormales en la proliferación de las células de los conductos biliares, donde el mecanismo de la apoptosis tiene un lugar preponderante; este perjudicial efecto se mantiene durante todo el embarazo. Aunque hasta el presente no es posible concluir si estos cambios histicos conducirían a posibles malformaciones, los mismos deben ser esperados y tenidos en cuenta⁹. Lo mismo ocurre con el abuso de drogas, como anfetaminas y psicofármacos en la etapa prenatal, que ocasionan daños semejantes sobre el árbol biliar¹⁰. Entonces, a la pregunta: ¿ Fue el tabaquismo inveterado durante el embarazo el

causante de esta enfermedad en nuestro neonato ?. Nos atrevemos a suponer que existe determinada relación entre ambos hechos, teniendo en cuenta que, al parecer, no estuvieron presentes otros mecanismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contran RS, Kuwar V, Robbins SL. El hígado y las vías biliares, En: Patología estructural y funcional. 4ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1990. p. 959-1032.
2. Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC. Biliary atresia: pathogenesis and treatment. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):281-293.
3. Birnbaum A, Suchy FJ. The intrahepatic cholangiopathies. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):263-269.
4. Funaki N, Sasano H, Shizawa S, Nio M, Iwami D, Ohi R, et al. Apoptosis and cell proliferation in biliary atresia. *J Pathol* 1998;186(4):429-433.
5. Lefkowitz JH. Biliary atresia. *Mayo Clin Proc* 1998;73(1):90-95.
6. Fulston HC. Cirugía pediátrica. En: Sabiston DC. Tratado de patología quirúrgica. 13ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1988. p.1269-1315.
7. Nakada M, Nakada K, Kawaguchi F, Wakisaka M, Kashimura T, Yamate N, et al. Immunologic reaction and genetic factors in biliary atresia. *Tohoku J Exp Med* 1997;181(1):41-47.
8. Schweizer P, Lunzmann K. Extrahepatic bile duct atresia: how efficient is the hepatoporo-enterostomia ?. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8(3):150-154.
9. Nelson E, Goubert-Wiemers C, Guo Y, Jodscheit K. Maternal passive smoking during pregnancy and foetal developmental toxicity. Part 2: histological changes. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(4):257-264.
10. Frediani T, Falletti I, Lucarelli S, Leo C, Cozzi F, Ceccamea A, et al. Paucity of interlobular bile ducts in twins and maternal abuse of psychopharmaceuticals during pregnancy. *Pediatr Med Chir* 1992;14(3):329-333.