

Conversatorio clínico patológico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza_2009-03.

Clinical Case at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza- 2009-3.

Editor de Sección : **Dr. Enrique Cipriani Thorne¹**
Discusión Clínica : **Dra. Adelina Lozano²**
Discusión Patológica : **Dra. Carmen Asato³**
Colaboradores : **Dra. Adeliza Manrique⁴**
Dr. Braulio Valencia Arroyo⁵

Enfermedad actual

Mujer de 28 años, de raza mestiza, natural y procedente de Lima, estado civil casada y de ocupación ama de casa.

Su enfermedad inicia hace aproximadamente tres meses presentando prurito facial, esporádicamente dolor abdominal tipo cólico en cuadrante superior izquierdo por lo que se automedica con antiespasmódicos sintiendo mejoría.

Un mes antes del ingreso el prurito facial se hace constante, aumenta en intensidad y se generaliza a todo el cuerpo. Veinte días antes del ingreso nota coluria y dos semanas antes del ingreso inicia ictericia de escleras que luego progresa a piel.

Tres días antes de su ingreso presenta fiebre y deposiciones semilíquidas 3 a 4 cámaras por día en regular cantidad sin moco, sin sangre, sin pujo, sin tenesmo y un día antes del ingreso presenta náuseas y vómitos en 2 oportunidades por lo que acude al servicio de emergencia, siendo hospitalizada.

Funciones biológicas: apetito y sed disminuidos. Orina: coluria. Deposición usualmente duras 1 vez cada 2 días. Sueño alterado por el prurito intenso. Baja ponderal de 4 kilos en un mes.

Antecedentes

No antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tuberculosis, reacción alérgica a medicamentos, transfusiones sanguíneas.

¹ Profesor Principal de Medicina. Facultad de Medicina Alberto Hurtado Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Médico Asistente de Hematología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

³ Jefe Departamento de Anatomía Patológica Clínica San Pablo. Lima, Perú.

⁴ Residente de Medicina de Postgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

⁵ Interno de Medicina. Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

Intervenciones quirúrgicas: cesárea en dos oportunidades.

Ginecológicos: FUR 5 días antes del ingreso G: 2 P: 2102; último parto hace 8 años. Métodos anticonceptivos: anticonceptivos de depósito durante 7 años hasta hace 3 meses; desde hace 1 mes y medio inicia píldoras anticonceptivas que consumió hasta hace 3 semanas.

Último viaje hace 1 mes a Cajamarca.

Hábitos Nocivos: consumo de alcohol muy esporádicamente y en poca cantidad.

Examen físico

Presión arterial: 90/60 mmHg; Frecuencia cardiaca: 80/min. Frecuencia respiratoria: 20/min. Temperatura: 36,8 °C. Peso: 58 Kg. Talla: 1,62 m.

Buen estado de nutrición, lúcida, colaboradora. Piel icterica, tibia, húmeda, con signos de rascado en extremidades y abdomen. Tejido celular subcutáneo: normal. Ojos: escleras ictericas, pupilas normales. Boca: lengua papilada, mucosas húmedas, ictericia sublingual, dientes en regular estado de conservación. Cuello: no hay ingurgitación yugular, no se palpa tiroides y no hay adenomegalia. Tórax y pulmones: murmullo vesicular normal. Aparato cardiovascular: ruidos cardiacos normales, no soplos, pulsos periféricos normales. Abdomen: plano, blando, depresible, con cicatriz transversal en el hipogastrio, doloroso a la palpación profunda en el hipocondrio derecho, epigastrio y flanco izquierdo, no había hepatomegalia ni esplenomegalia y los ruidos hidroaéreos eran normales. Genito-urinario: Dolor a la puño percusión lumbar izquierda. Examen ginecológico: normal. Sistema nervioso: lúcida, no había déficit motores, ni sensitivos; no había signos de focalización ni asterixis; la coordinación era normal.

Exámenes auxiliares:

ELISA para VIH: No reactivo; Anti VHA Ig M: negativo; HBsAg: negativo; Anti Ag HBc total: negativo; Anti VHC: negativo. Aglutinaciones para brucella, paratíficas y *Salmonella typhi*: negativas. Anticuerpos antimitocondriales: negativo. Examen completo de orina: normal.

Ecografía de hemiabdomen superior: Hígado aumentado de tamaño (18,3 cm), bordes uniformes, parénquima aumentado de ecogenicidad; vías biliares intrahepáticas no dilatadas, vena porta y colédoco de

calibre normal. Vesícula biliar disminuida de tamaño, paredes irregulares, no se evidencia litiasis en su interior. Páncreas y bazo no muestran anormalidades. Riñón derecho: disminuido de tamaño, parénquima heterogéneo, hipoplásico. Riñón izquierdo: aumentado de tamaño, probablemente por compensación.

Ecografía de hemiabdomen inferior sin anormalidades. Se realizó laparoscopia diagnóstica. Los exámenes auxiliares se pueden ver en la tabala N°1.

TablaN°1. Exámenes auxiliares

FECHA	Dia 1	Dia 10
Hematocito	41.1%	30.1%
Hb gr/dL	13.6	10.6
VCM	99	
HCM	32.8	
CHCM	33.1	
Leucocitos /mm3	6,530	
Abastados %	2	
Segmentados %	66	
Eosinófilos %	3	
Basófilos %	0	
Monocitos %	6	
Linfocitos %	23	
Plaquetas /mm3	343,000	423 000
Tiempo de protrombina	13.7''	18.1''
INR	1	1,71
Macrocitosis	1+	

FECHA	Dia 1	Dia 10
Proteína C reactiva	0.05	
Velocidad de sedimentación mm/h	38	
Glucosa mg/dL	80	
Urea mg/dL	23	
Creatinina mg/dL	0,84	
Proteinas Totales. g/dL	7,82	
Albumina	4,07	
Globulinas	3,75	
Bilirrubina Total mg/dL	13,9	19,4
B. Directa	11,52	13,9
B. Indirecta	2,38	5,5
TGO U/L	89	51
TGP U/L	115	51
Fosfatasa alcalina U/L(40-129)	516	390
Triglicéidos mg/dL	355	
GGTP U/L (11-50)	24	416

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dra. Adelina Lozano

Tenemos una paciente con un tiempo de enfermedad de tres meses caracterizada por presentar progresivamente prurito, coluria, huellas de rascado, ictericia, diarrea, náuseas vómitos, disminución de 4 kilos, dolor en el hipocondrio del lado derecho, sensación de alza térmica y dolor a la puño percusión lumbar

izquierda durante el examen. Estos son los hallazgos positivos de la historia clínica, y como antecedentes relevantes el uso de terapia hormonal anticonceptiva desde hace 7 años.

En los exámenes auxiliares se observa una disminución de la hemoglobina; prolongación en el tiempo de protrombina; elevación de la bilirrubina total a predominio directo; transaminasas elevadas tres veces sobre el valor normal; igualmente elevación de la fosfatasa alcalina, la gamma glutamil transpeptidasa y los triglicéridos.

En la ecografía el hígado está aumentado de tamaño con un parénquima aumentado de ecogenicidad pero sin dilatación de las vías biliares. El riñón derecho aparece disminuido de tamaño con parénquima heterogéneo. El riñón izquierdo aumentado de tamaño, probablemente por hipertrofia compensadora.

Todas las manifestaciones clínicas desde el punto de vista clínico nos hacen pensar que la paciente tiene colestasis: fosfatasa alcalina elevada, gamma glutamil transferasa elevada, hiperbilirrubinemia con prurito e ictericia.

Para el diagnóstico diferencial de colestasis los exámenes auxiliares que se deben solicitar son la ecografía o eco tomografía, para determinar si la colestasis es intra o extrahepática (1). Si la vía biliar está dilatada, estaremos hablando de un problema de colestasis extra hepática, mientras que si las vías biliares son normales estaremos hablando de una colestasis intrahepática.

La vía biliar en este caso es normal, esto nos lleva a concluir que se trata de una colestasis de tipo intrahepático. Las causas de colestasis intrahepática son múltiples (Tabla N°2). Se consideran entre las causas: colestasis por drogas, colangitis esclerosante, colestasias del embarazo; también enfermedades autoinmunes como la cirrosis biliar primaria para lo cual se deben realizar marcadores de autoinmunidad, tales como los anticuerpos antimitocondriales. Los pacientes con colestasis intra hepática suelen requerir una biopsia hepática para establecer el diagnóstico etiológico y esa fue probablemente la razón de la laparoscopia.

Algunos de los fármacos que pueden estar involucrados en el tema de la colestasis intrahepática son: sales de oro, nitrofurantoina, esteroides anabólicos,

anticonceptivos orales, cimetidina, eritromicina, tolbutamida, imipenem, penicilina y otros antibióticos con base de penicilina, etc. Las colestasis inducidas por medicamento se resuelven al retirar el fármaco pero pueden llegar a producir algún grado de insuficiencia hepática.

En cuanto a enfermedad hepática alcohólica, no hay el antecedente para sustentar esa posibilidad.

En la hepatotoxicidad por drogas, se pueden dar las tres variantes histopatológicas: a) patrón colestásico puro, b) necrosis hepatocelular y c) patrón mixto de colestasis mas necrosis hepatocelular (2). La paciente tiene el antecedente de la ingesta de los anticonceptivos, fármacos que están implicados como causa de colestasis.

Los defectos congénitos de la vía biliar intrahepática son sintomáticos desde la niñez, en una paciente de 28 años que ha vivido muchos años sin sentir molestias, esta posibilidad queda excluida. La colestasis benigna recurrente es típica en mujeres jóvenes con antecedente de tener episodios de colestasis y que generalmente ocurren asociadas a los embarazos. La paciente ha tenido 2 gestaciones y en ninguna de ellas ha presentado colestasis.

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune que es mucho más frecuente en mujeres. Está asociada a colestasis intrahepática. Entre el 90-95% de las pacientes tienen anticuerpos antimitocondriales positivos. Cuando existe la sospecha de cirrosis biliar primaria y los anticuerpos antimitocondriales son negativos se debe solicitar inmunoglobulina M.

La historia de nuestra paciente no corresponde al debut clásico de una paciente con cirrosis biliar primaria (CBP). En esta entidad el inicio no está asociado a una elevación tan marcada de las bilirrubinas, y las transaminasas pueden ser normales o elevadas hasta dos veces el valor normal. Podría ser un síndrome con sobreposición de hepatitis autoinmune/CBP (3), pero para pensar en esta posibilidad diagnóstica tendríamos que tener ANA o AML positivo con Ig G elevado, niveles de transaminasas más elevados y asociado a historia de otra enfermedad autoinmune, como artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, tiroiditis, o diabetes mellitus que son las más comúnmente asociadas a esta patología.

Tabla N°2. Causas de colestasis intrahepática.

Colestasis de origen canalicular

- Sepsis con origen extra biliar
- Toxicidad por drogas
- Mutaciones en los transportadores de sales biliares
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Hepatopatía por anemia drepanocítica
- Linfomas Hodgkin y no Hodgkin
- Alteraciones del flujo biliar post-transplante
- Gestacional
- Post operatoria benigna
- Paraneoplásica
- Enfermedad veno – oclusiva.

Colestasis asociada a hepatitis.

- Esteatohepatitis
- Hepatitis A
- Hepatitis colestásica fibrosante B ó C
- Hepatitis por drogas

Colestasis asociada a ductopenia.

- Síndrome de Alagille
 - Intrahepática familiar progresiva
 - Ductopenia no sintomática
 - Toxicidad por drogas
 - Rechazo crónico
 - Estadio tardío de cirrosis biliar primaria
 - Estadio tardío de colangitis esclerosante primaria.
-

La colangitis esclerosante primaria (CEP) se presenta principalmente en varones con una relación hacia el sexo femenino de 9 a 1; tiene una fuerte asociación con colitis ulcerativa, 20 a 90% de los casos están asociados con colitis ulcerativa. Esta tampoco es una buena posibilidad para nuestra paciente.

En cuanto a la miscelánea de enfermedades hepáticas colestásicas: tenemos la septicemia, por la historia clínica es una posibilidad muy alejada; los abscesos hepáticos bacterianos tendrían que haber dado alguna visualización ecográfica y van asociados a picos febriles muy altos que no están en la historia de la paciente; nutrición parenteral total, no es el caso de la paciente; linfoma es una posibilidad si bien es cierto que empieza con prurito pueden llegar a tener niveles de bilirrubina muy altos, son pacientes que suelen tener característicamente fiebre persistentemente alta y hallazgos de adenopatías auxiliares o cervicales; los datos ecográficos y del examen físico para sugerir un linfoma están ausentes.

Tuberculosis es otra enfermedad que también está asociada con colestasis intrahepática, entre las características clínicas puede presentarse como fiebre de origen desconocido, con pérdida de peso. Se describen casos de tuberculosis con afectación hepática con marcada colestasis, inclusive con falla hepática por la colestasis marcada. Entonces esta es una posibilidad que desde el punto de vista epidemiológico no debe descartarse a pesar de tener una radiografía de tórax normal.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, rara en el Perú. La amiloidosis de tipo primario compromete el hígado, produce lesiones renales y cardíacas, con edemas; no es el caso de la paciente; El compromiso hepático es frecuente en la amiloidosis sistémica (AL), siendo la hepatomegalia la manifestación más frecuente. Existe disfunción clínica y bioquímicas leves o ausentes, salvo discreto incremento en la fosfatasa alcalina sérica; la hipertransaminemia, hiperbilirrubinemia y signos de hipertensión portal son tardíos. Sin embargo, se describen pacientes con fosfatasa alcalina alta, con ictericia y ascitis imitando a una falla hepática inducida por drogas (4).

Lamentablemente no contamos con información en la historia clínica como: ANA, AML, Ig G, Alfa 1 antritripsina, colangiografía.

Mis posibilidades diagnósticas son las siguientes y requieren información histopatológica para diferenciarlas son:

1. Ductopenia del adulto con colestasis intrahepática primaria o desencadenada por fármacos.
2. Hepatotoxicidad por fármacos.

DISCUSIÓN PATOLÓGICA

Dra. Carmen Asato

La muestra recibida para estudio corresponde a hígado, es una biopsia por aguja y la consideramos adecuada ya que ha comprometido más de 10 espacios portas. La arquitectura se encuentra conservada; llama la atención la presencia de pigmento verde en la zona 3 del acino hepático, es decir alrededor de la vénula hepática terminal.

Los espacios portas normalmente presentan una vénula, arteriola y un conducto biliar principal; en términos generales la relación arteriola y conducto biliar es como 1/1 ó más del 50% de los espacios portas deben mostrar el conducto biliar principal (Figura N°1).

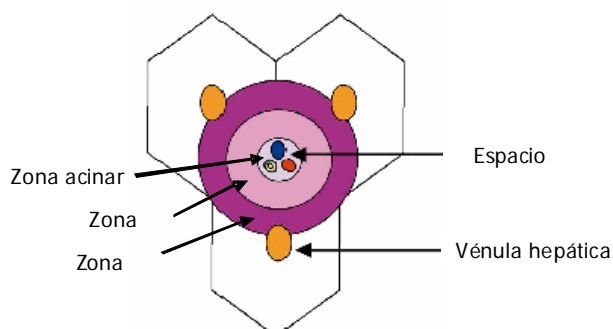


Figura N°1. Esquema del acino hepático, mostrando sus componentes y su división en zonas. El espacio porta exhibe normalmente una arteriola, una vénula y un conducto biliar principal

En el presente caso, en muchos de los espacios porta (>50%), no se ve el conducto biliar principal (Figura N°2), llama la atención la proliferación de conductos biliares a nivel periférico, y con un poco de infiltrado inflamatorio mixto, con células linfoides y algunos polinucleares, lo cual está indicando que estamos frente a una patología de las vías biliares que se caracteriza por ausencia del conducto biliar principal, es decir ductopenia (5). Por otro lado algunos hepatocitos en las zonas dos y tres tienen degeneración balonante (espumosa) (Figura N° 3).

En el síndrome de sobreposición de hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria hay un marcado componente inflamatorio a nivel portal, que rebasa la placa limitante, en éste caso no observamos eso; mas bien más del 50% de los espacios portas no tienen conducto biliar principal definiendo el cuadro histológico de ductopenia con poco infiltrado inflamatorio.

Las colestasis intrahepáticas puede ser de tipo canalicular como lo ha mencionando la Dra. Lozano y entre ellas vamos a ver toxicidad por drogas y el resto de causas están excluidas (Tabla N°2)(6,7,8). En aquellos casos asociados a hepatitis viral B, C, A, la información clínica es importante y la hipertransaminasemia es un marcador en su definición; y desde el punto de vista morfológico veremos apoptosis y extensa degeneración balomante de los hepatocitos indicando daño agudo de ellos.

Algunas drogas pueden dar una lesión semejante a la cirrosis biliar primaria (Tabla N°2), pero el único medicamento al que ha estado expuesta nuestra paciente son los anticonceptivos. Los anticonceptivos dan colestasis pero con un patrón principalmente canalicular mas que ductopénico (5,7).'

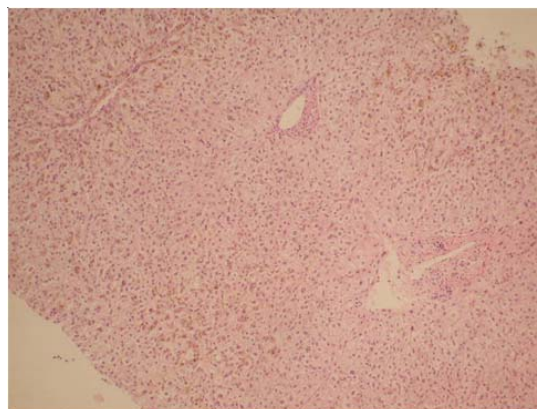


Figura N°2. Se reconoce marcada colestasis en zona acinar 3 y dos espacios porta con leve infiltrado inflamatorio y ductopenia. (Coloración H-E 10X).

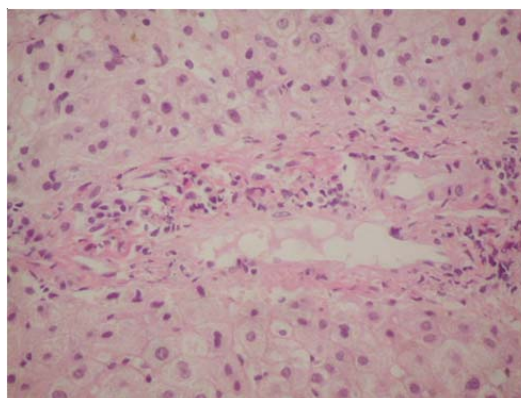


Figura N°3. Espacio porta muestra leve infiltrado inflamatorio así como ausencia del conducto biliar principal; hay proliferación ductal periférica (Coloración H_E 40X).

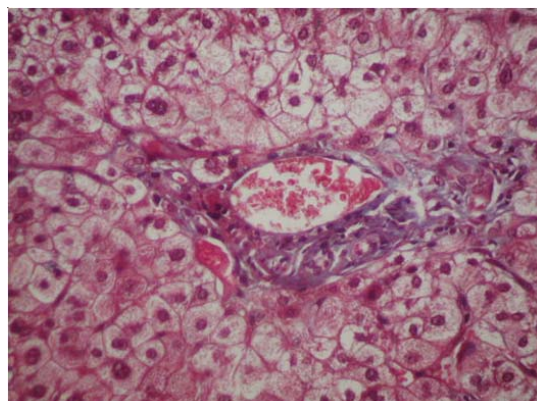


Figura N°4. Espacio porta con ausencia del conducto biliar principal. Hepatocitos con marcada degeneración balonante (Coloración de tricrómica de Masson 40X).

Tabla N°3. Drogas que producen y semejan a cirrosis biliar primaria

- Clorpromazina
- Haloperidol
- Imipramine
- Arsenicales
- Tiabendazole
- Tolbutamida

Debo señalar que esta es una señora que tiene 28 años, el tiempo de la enfermedad es corto, de inicio brusco; la elevación de las bilirrubinas y la alteración del tiempo de protrombina son severas. Eso hace pensar que no se trata de una cirrosis biliar primaria sino de una lesión secundaria a drogas.

La cirrosis biliar primaria pasa por 4 estadios, el último estadio es el único que es cirrótico, al inicio solamente hay infiltrado inflamatorio de linfocitos afectando el epitelio ductal de los conductos biliares (ductulitis), en una segunda fase hay la formación de granulomas, el granuloma se cicatriza quedando como huella un nódulo fibrótico; como el infiltrado portal compromete el acino pueden formarse puentes fibrosos porta-porta y posteriormente llegar al estadio de cirrosis.

Diagnostico anátomo-patológico: Colestásis con patrón ductopénico que semeja cirrosis biliar primaria, probablemente causada por algún medicamento (Figura N° 4).

Pregunta del auditorio: ¿Cómo diferencia las lesiones por obstrucción de las vías biliares extra hepáticas?

Dra. Asato:

Todas las lesiones que producen algún daño en el conducto biliar desarrollan proliferación periférica. Las lesiones extrahepáticas se caracterizan por edema a nivel portal con presencia de polinucleares, además de la proliferación ductal periférica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez T, López P, Tomás E, et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96 (1): 60-73.
2. Simon F. Drug induced Cholestasis: Pathobiology and clinical features. *Clinics in Liver Disease* 1998; (2): 483-499.
3. Beuers U. Hepatic overlaps syndromes. *J Hepatol* 2005; 42: S93-S99.
4. Gavilan JC, Bermúdez FJ, Marquez A, Sánchez-Carrillo JJ, Gonzalez-Santos P. Amiloidosis hepatica como causa de colestasis severa intrahepatica. *An Med Interna* 2003; 20(1):25-7.
5. Portmann B, Nakanuma Y. Diseases of the bile ducts. In: MacSween R, Burt A, Portmann BC, Ishak K, Scheuer P, Anthony P. eds. *Pathology of the liver*. 4th edn. London: Churchill Livingstone, 2001. p. 435-506.
6. Levy C. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Disease* 2003; 7(2):311-30.
7. Lewis J. Hepatic injury due to drugs, chemicals and toxins In: MacSween R, Burt A, Portmann BC, Ishak K, Scheuer P, Anthony P. eds. *Pathology of the liver*. 4th edn. London: Churchill Livingstone; 2007. p: 650-757.
8. Desmet VJ. Vanishing bile Duct syndrome in drug induced disease. *J Hepatol* 1997; 26(S1):31-35.

Recibido: 21/01/09

Aceptado para publicación: 25/06/09