

Caso Anatomoclínico

Síndrome de conductos biliares evanescentes

Dr. Rafael Trejo Estrada, Dr. Jesús Aguirre García.

Resumen de historia clínica

Mujer de 47 años de edad, con regulares hábitos higiénico-dietéticos. Menarca a los 15 años, G VI, P V, C I; último parto hacía 8 años; fecha de la última menstruación 1o. de julio de 1982.

A los 24 años de edad se le transfundió sangre después de una cesárea. En 1979 presentó neumonía lobar aguda e ictericia; fue tratada con eritromicina por ser alérgica a la penicilina. Desde 1980 se refirió elevación de las bilirrubinas séricas y bilirrubinuria. En 1981 recibió HAIN, etambutol y estreptomycin por tener tos y una radiografía de tórax compatible con tuberculosis pulmonar. En 1982 se estableció el diagnóstico de probable síndrome de Sjögren.

Padecimiento actual

Lo inició en abril de 1982 con ataque al estado general, astenia, adinamia, hiporexia, fatiga fácil, disnea de esfuerzo e ictericia progresiva. El 18-VII-82 aumentó la ictericia, tuvo mayor ataque al estado general, pérdida de 3 kg de peso, hipocolia y coluria. El 21-VII-82 se practicó biopsia hepática percutánea en su clínica, cuyo resultado se desconoce; posteriormente apareció dolor en hipocondrio derecho.

El 26-VII-82 ingresó al Hospital General del Centro Médico Nacional. A su ingreso presentaba caquexia, ictericia intensa, estertores crepitantes en bases de ambos hemitoraces, hematoma en hipocondrio derecho y hepatomegalia a expensas del lóbulo izquierdo.

Exámenes de laboratorio y evolución

Biometría hemática: Hb 11.1 g/dl, Ht 34.4, CMHG 33.3 %. Leucocitos 10700 mm, segmentados 85, linfocitos 15. Glucosa, urea y creatinina normales. Pruebas de funcionamiento hepático: bilirrubina directa 25.0 mg/dl, indirecta 2.40; proteínas totales 7.6 g/dl, albúmina 3.2, globulinas 4.4; alanino aminotransferasa 107 U, aspartato aminotransferasa 192 U; colesterol total 540 mg/dl; fosfatasa alcalina 1401 U (normal: 50-232). Marcadores séricos del virus de la hepatitis B negativos. Inmunoglobulinas: IgA

222 mg/100 ml, IgG 1616, IgM 131. Anticuerpos antimitocondriales negativos.

El centelleograma hepatoesplénico del 28-VII-82 mostró hepatomegalia a expensas del lóbulo izquierdo, sin defectos de captación. El 29-VII-82 la tomografía de tórax se reportó como tuberculosis o carcinomatosis pulmonar y probable neumonía del lóbulo inferior derecho. El 30-VII la colangiografía percutánea reveló vías biliares normales; se tomó biopsia hepática que se diagnosticó como colestasis leve y después de la punción tuvo hipotensión y descenso de la hemoglobina a 5.8 g/dl; se trató con líquidos y transfusión sanguínea.

El 3-VIII la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes en expectoración y orina fue negativa. En la radiografía de tórax se apreció neumonía de focos múltiples. Las bilirrubinas directa e indirecta ascendieron a 36.0 y 3.8 mg/dl respectivamente y la determinación de anticuerpos antinucleares fue positiva (1:320). Dos días después presentó epistaxis intensa que requirió taponamiento. El 13-VIII se le practicó peritoneoscopia que reveló colestasis intensa y superficie irregular del hígado; una nueva biopsia hepática presentó colestasis leve. El 17-VIII la bilirrubina directa fue de 42 mg/dl y la indirecta de 3.14. Presentó deterioro progresivo de sus condiciones generales y murió el 24 de agosto de 1982.

Comentario Clínico

El caso corresponde a una mujer de 47 años cuyo padecimiento final fue estudiado en el Hospital General del Centro Médico Nacional, en julio de 1982.

Los antecedentes relevantes fueron transfusión sanguínea en 1959, diagnóstico de síndrome de Sjögren y exposición a drogas: eritromicina en 1979 e isoniácida, etambutol y estreptomycin en 1981. En su historia médica destacaron manifestaciones de patología pulmonar y de enfermedad hepática: neumonía lobar aguda en 1979, tuberculosis pulmonar en 1981, sospecha por hallazgos en TAC de carcinomatosis pulmonar en julio de 1982 y neumonía de

focos múltiples durante su internamiento final en agosto de 1982. En 1979 se informó, por primera vez, ictericia que fue reconocida como progresiva desde 1980 y que estuvo presente hasta su internamiento final, en esa ocasión acompañada por elevación intensa de fosfatasa alcalina. La vía biliar fue informada como normal por colangiografía percutánea. El aspecto macroscópico del hígado, visto por laparoscopia, se informó como superficie irregular y colestasis intensa; sin embargo, dos biopsias obtenidas con 15 días de diferencia, informaron colestasis leve.

Otros datos destacables por laboratorio y gabinete fueron: marcadores séricos para virus de la hepatitis B negativos, anticuerpos antimitocondriales negativos, bacilos ácido-alcoholo resistentes en expectoración y orina negativos y anticuerpos antinucleares positivos.

El padecimiento final estuvo caracterizado por deterioro del estado general e ictericia progresiva.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse las siguientes entidades clínicas:

1. **Enfermedad pulmonar intersticial asociada a alguna enfermedad del tejido conjuntivo:** Se ha descrito en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica progresiva, polimiositis y síndrome de Sjögren. En general las manifestaciones de estos padecimientos preceden a la sintomatología pulmonar y usualmente tienen un comportamiento clínico leve. Se han informado manifestaciones hepáticas, especialmente secundarias a cirrosis biliar primaria (CBP) asociada con artritis reumatoide.
2. **Tuberculosis pulmonar:** Es un padecimiento de elevada frecuencia en México, cuyas manifestaciones radiológicas en este caso son compatibles; puede cursar con elevación aislada de fosfatasa alcalina y raramente con ictericia. No obstante, la ausencia de positividad de bacilos y de granulomas en el tejido hepático hacen el diagnóstico poco probable.
3. **Amiloidosis:** Es un padecimiento sistémico, causa de neumopatía intersticial, que en 5% de los casos cursa con colestasis intensa. El diagnóstico, sin embargo, es fácilmente establecido en la biopsia hepática.
4. **Sarcoidosis:** Es un padecimiento crónico, multisistémico, caracterizado por la presencia de granulomas no caseosos. La edad de presentación es menor de 40 años en 75% de los casos. Se ha descrito en asociación con síndrome de Sjögren y alteraciones hepáticas: elevación de fosfatasa alcalina y colestasis. Por otro lado está caracterizada una entidad conocida como síndrome de colestasis intrahepática semejante a cirrosis biliar primaria, asociada a sarcoidosis, cuyas manifestaciones son hepatomegalia, ictericia, elevación intensa de fosfatasa alcalina e hipercolesterolemia, con anticuerpos antimitocondriales negativos. La frecuencia en México es, sin embargo, rara.
5. **Síndrome de Sjögren:** Este trastorno autoinmune caracterizado por destrucción progresiva de glándulas exocrinas puede asociarse con enfermedad hepática crónica, CBP (cirrosis biliar primaria), o hepatitis crónica activa y presentarse clínicamente con manifestaciones pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial linfocítica o pseudolinfoma.
6. **Cirrosis biliar primaria:** Es un padecimiento crónico, colestático, con daño progresivo, que afecta principalmente a mujeres de edad mediana, bioquímicamente caracterizado por elevación de fosfatasa alcalina, IgM y bilirrubina sérica y asociado a positividad en los anticuerpos antimitocondriales en un porcentaje cercano a 100. Puede asociarse a síndrome de Sjögren, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar semejante a sarcoidosis. La biopsia hepática no siempre demuestra las lesiones características. por ser focales.
7. **Colangitis autoinmune:** Recientemente se ha identificado un grupo de enfermos con cuadro clínico y alteraciones histológicas compatibles con CBP y anticuerpos antimitocondriales negativos. Esta situación ha planteado la necesidad de introducir el concepto de *colangitis autoinmune* como una entidad que engloba CBP con anticuerpos antimitocondriales, CBP sin estos anticuerpos y probablemente otras entidades que comparten las mismas características histológicas.
8. **Daño hepático colestático secundario a medicamentos:** Se ha descrito daño hepatocelular secundario a eritromicina y rifampicina. El daño crónico se ha asociado al desarrollo del síndrome de los conductos biliares evanescentes, caracterizado por disminución en

el número de conductos biliares y colestasis progresiva e irreversible, probablemente por un mecanismo inmunológico.

Las entidades clínicas que a mi juicio podrían explicar integralmente el caso de la enferma son las siguientes:

I. Enfermedad hepática primaria
a. Colangitis autoinmune
- Probable cirrosis biliar primaria
b. Daño hepático colestático secundario a drogas
- Síndrome de conductos biliares evanescentes
II. Enfermedad pulmonar intersticial
a. Sarcoidosis
- Síndrome de colestasis intrahepática semejante a CBP.
III. Síndrome de Sjögren
a. Forma linfoproliferativa
b. Enfermedad hepática crónica asociada.

Comentario Anatomopatológico

La autopsia mostró el cadáver de una mujer de edad semejante a la cronológica, con ictericia intensa, signos de desnutrición, empiema basal derecho y 1500 ml de líquido de ascitis amarillo. El hígado se observó moderadamente aumentado de tamaño (2000 g), verde oscuro, de superficie externa irregular, con un hematoma de 11 x 10 cm sobre el lóbulo derecho; las vías biliares extrahepáticas no mostraron alteraciones. Los riñones pesaron 190 g cada uno, presentaron color verde, más intenso en la médula. En el examen histológico se establecieron los diagnósticos de colestasis con fibrosis e inflamación portal, nefrosis colémica, congestión y hemorragias pulmonares, bronconeumonía incipiente y lesión de parótidas compatible con síndrome de Sjögren por la presencia de infiltración linfoide y proliferación mioepitelial de los conductos. No se observaron lesiones tuberculosas o fibrosis intersticial en los pulmones. El examen histológico inicial del hígado no reveló alteraciones que pudieran corresponder a alguna entidad responsable de colestasis intrahepática, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria o la sarcoidosis.

No se pudo determinar con certeza si la ictericia se presentó inmediatamente antes de la administración de la eritromicina o coincidió con ésta; sin embargo, el cuadro

de colestasis persistió y se agravó después del empleo del antibiótico. La posibilidad de que el daño hepático fuera ocasionado por el medicamento no parecía una explicación satisfactoria debido a que en una publicación previa se señalaba que «el pronóstico de la lesión hepática por derivados de la eritromicina siempre es bueno, con recuperación en pocas semanas después de la interrupción de la droga» (1).

Diez años después de la muerte de la paciente, en un estudio de colestasis crónica por drogas el empleo de biopsias hepáticas seriadas demostró la destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulillares en varios pacientes, uno de los cuales había sido tratado con eritromicina durante 21 días (2). Los cortes histológicos de las biopsias hepáticas y de la autopsia del presente caso se revisaron nuevamente; en las biopsias no se identificaron conductos biliares (Fig. 1) y en los cortes de autopsia solamente el 13 % de los espacios porta presentaron conductos interlobulillares o de mayor calibre (Fig. 2).

En el hígado normal los conductos biliares se distribuyen paralelamente con las ramas intrahepáticas de la arteria hepática (Fig. 3); la proporción normal de arterias y conductos es de 10 a 8 respectivamente, la única estructura que permite identificar con certeza un espacio porta es la arteria o la arteriola hepática, y se considera que hay una disminución anormal en el número de los conductos cuando menos del 50% de los espacios porta pequeños presentan conductos interlobulillares, cuya luz varía de 15 a 100 micras de diámetro.

La destrucción de los conductos biliares intrahepáticos se ha designado con el nombre de síndrome de los conductos biliares evanescentes y puede ser un trastorno congénito o adquirido, este último es secundario a cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, drogas, sarcoidosis, rechazo de aloinjerto hepático, enfermedad de Hodgkin y otras causas (3). El síndrome de los conductos biliares evanescentes tiene un curso crónico, su pronóstico es malo en casi todos los casos y el único tratamiento adecuado es el trasplante hepático.

Diagnóstico: Síndrome de los conductos biliares evanescentes secundario a eritromicina.

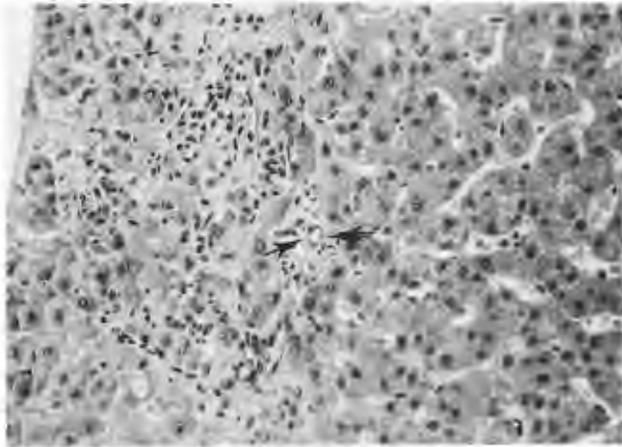


Fig. 1. Biopsia hepática por punción. Se observa un espacio porta, que se reconoce por la presencia de una arteriola (flecha), desprovisto de conductos biliares; hay moderada infiltración de linfocitos.

Fig. 2. Corte histológico de hígado de autopsia con un espacio porta que presenta fibrosis e infiltración moderada de linfocitos. Hay varias ramas de la vena porta y dos arterias (flechas); no se observan conductos biliares.

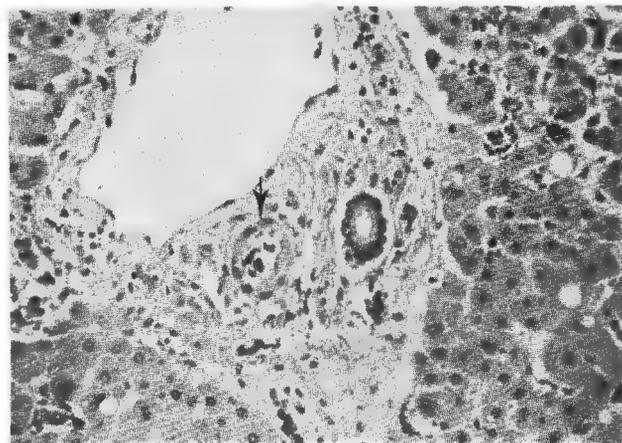
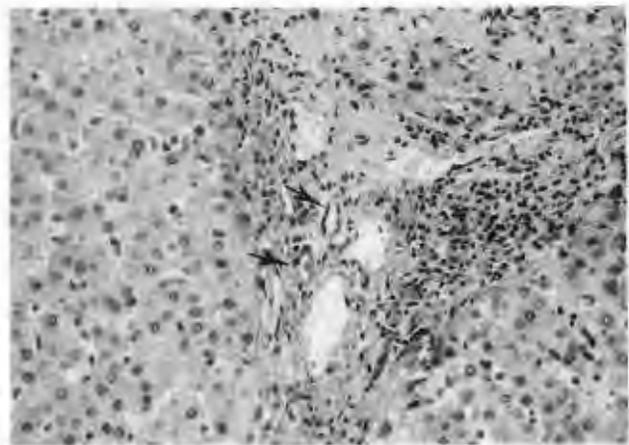


Fig. 3. Espacio porta normal. Al lado de la arteria (flecha) generalmente se encuentra un conducto biliar de calibre semejante al del vaso.

Referencias

1. Zafrani ES, Ishak KG, Rudzki C: Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters. Report of nine cases. Dig Dis Sci 1979; 24: 385-96.
2. Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al: Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histologic semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. Hepatology 1992; 15: 244-51.
3. Desmet VJ: Vanishing bile ducts disorders. Prog Liver Dis 1992; 10: 89-121.