

series publicadas, se presenta entre el 3,75 y el 6,6%<sup>4-8</sup> de los casos. Según Bagwell, las HDC con secuestro extralobar presentan una mayor incidencia de malformaciones asociadas (15-50%)<sup>9</sup>.

Sólo existe un caso publicado en la bibliografía de duplicación intestinal y poliesplenía, que necesitó un segundo tiempo quirúrgico para su exéresis<sup>5</sup>. Queremos recalcar que a pesar del mal pronóstico inicial, la paciente presentó una evolución favorable que permitió su extubación a las 48 h tras la cirugía, y que fue dada de alta de la UCIN a los 13 días.

Con respecto a los métodos de diagnóstico prenatal, éstos han demostrado tener una elevada sensibilidad y una baja especificidad<sup>10</sup>, como vemos en nuestro caso, en que se detectó la HDC y el secuestro pero no las otras malformaciones asociadas.

**F. Cáceres<sup>a</sup>, M. Castañón<sup>a</sup>, J. Moreno<sup>b</sup>,  
E. Gratacos<sup>c</sup>, J. Lerena<sup>a</sup> y J.M. Ribó<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Cirugía Pediátrica. <sup>b</sup>Neonatología. <sup>c</sup>Medicina Fetal.  
Agrupació Sanitària Hospital Sant Joan de Déu-Clínic.

Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Presentado en el II Congreso Mundial  
de Cirugía Pediátrica (WOFAPS).

Buenos Aires, 2007, como póster .

**Correspondencia:** Dr. F. Cáceres Aucatoma.  
Cirugía Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.  
p.º Sant Joan de Déu, 2.

08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: fcaceres@hsjdbcn.org

## BIBLIOGRAFÍA

- Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-side diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:18-22.
- Ansman R, Bambini D, Chiu B. Congenital diaphragmatic hernia and eventration. En: Aschcraft K, Holcomb G, Patrick Murphy J, editors. *Pediatric surgery.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 307.
- Cass D. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: the North American experience. *Semin Perinatol.* 2005;29:104-11.
- Cunniff C, Jones KJ, Jones MC. Patterns of malformation in children with congenital diaphragmatic defect. *J Pediatr.* 1990;116:258-61.
- Hosgor M, Karaca I, Karkiner A, Ucan B, Temir G, Erdag G, et al. Associated malformations in delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1073-6.
- Ryan A, Finer N, Etches P, Tierney A, Peliowski A. Congenital diaphragmatic hernia: associated malformations-cystic adenomatoid malformation, extralobar sequestration, and laryngo-tracheoesophageal cleft: two case reports. *J Pediatr Surg.* 1995;30:883-5.
- Hamrick SE, Brook MM, Farmer DL. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia and pulmonary sequestration complicated by postnatal diagnosis of transposition of the great arteries. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:40-2.
- Harris K. Extralobar sequestration with congenital diaphragmatic hernia: a complicated case study. *Neonatal Netw.* 2004;23:7-24.
- Bagwell CE. Surgical lesions of pediatric airways and lungs. En: Koff PB, Eitzman D, Neu J, editors. *Neonatal and pediatric respiratory care.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1993. p. 128-54.
- Borsellino A, Zaccara A, Nahom A, Trucchi A, Aite L, Giorlandino C, et al. False-positive rate in prenatal diagnosis of surgical anomalies. *J Pediatr Surg.* 2006;41:826-9.

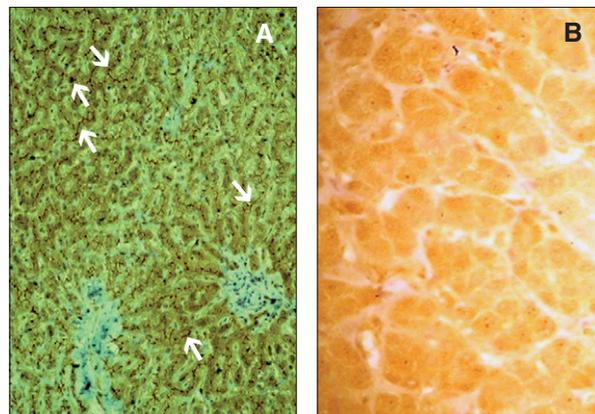
## Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3. Defecto de MDR3

*Sr. Editor:*

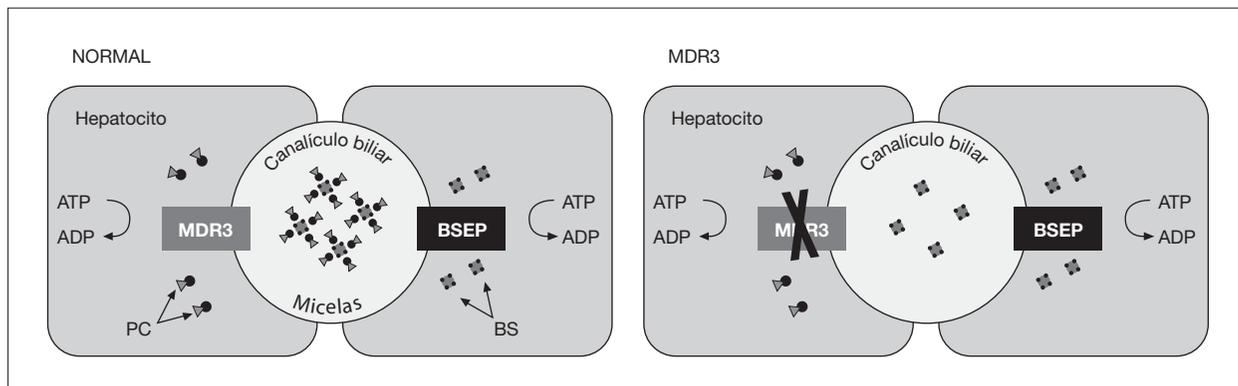
La colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3, o defecto de MDR3, es un trastorno colestásico hereditario crónico autosómico recesivo, aunque se han descrito mutaciones *de novo*, que se inicia en los primeros meses de vida y puede evolucionar a cirrosis hepática en la primera década.

Informamos del caso de un niño de 2 años y 8 meses de edad, que desde los 12 meses presentaba ictericia, coluria e hipocolia sin prurito. Es el sexto hijo de padres no consanguíneos fruto de un embarazo bien controlado que cursó sin ictericia ni prurito. El parto fue a término, eutócico, pesó al nacer 3.000 g y el período neonatal transcurrió sin incidencias. Sus 5 hermanos están sanos.

A su ingreso presentaba buen estado general, bien nutrido, ictericia cutaneomucosa, abdomen distendido, hepatomegalia de 3-4 cm, de consistencia dura y esplenomegalia de 6-7 cm, con red venosa superficial visible. No se observaban rasgos dismórficos ni soplos. En la analítica destacaba hipertransaminasemia (GOT 211 U/l, GPT 156 U/l, GGT 789 U/l), elevación de los ácidos biliares (450  $\mu$ mol/l, VN [0-6]) e hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa (9,2 mg/dl); el estudio de autoinmunidad, serología de virus hepatotropos, inmunoglobulinas y  $\alpha_1$ -antitripsina fueron normales. En la ecografía se evidenciaban datos de hipertensión portal, flujo portal hepatópeto y esplenomegalia homogénea de 10,5 cm. Los estudios histológico e inmunohistoquímico mostraron proliferación ductal, cúmulo de pigmento biliar en el citoplasma de hepatocitos y células de Kupffer y minúsculos nódulos hepatocitarios, carentes de espacios porta, incluidos en una densa trama fibrosa que conecta entre sí los espacios porta junto con ausencia de tinción canalicular normal para MDR3-P gp (fig. 1). La evolución de nuestro paciente, pese al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) y soporte nutricional, ha sido desfavorable, y actualmente está incluido en la lista de espera para trasplante hepático.



**Figura 1.** Tinción inmunohistoquímica para MDR3-P gp en tejido hepático. **A)** Tinción canalicular normal (flechas). **B)** Ausencia total de tinción canalicular, defecto de MDR3 (por cortesía de los doctores P. Jara, del Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil, y L. Álvarez, de la Unidad de Investigación, ambos del Hospital Universitario La Paz. Madrid).



**Figura 2.** La P-glicoproteína transmembrana (MDR3) interviene en el transporte transmembrana de la fosfatidilcolina al espacio canalicular, que, junto con las sales biliares, forman micelas. En ausencia de fosfatidilcolina, las sales biliares secretadas ejercen su acción detergente en el epitelio canalicular.

El *ABCB4*, gen responsable del defecto de MDR3, está localizado en el cromosoma 7 (7q21), y codifica una P-glicoproteína de membrana denominada proteína de resistencia a multifármacos 3 (MDR3), que en condiciones normales se expresa predominantemente en la membrana canalicular del hepatocito y, con menor intensidad, en la glándula suprarrenal, el corazón, el músculo estriado, el bazo y las amígdalas<sup>1</sup>. La proteína MDR3 interviene en la excreción canalicular de la fosfatidilcolina, cuya función es la formación de micelas mixtas e impedir el daño canalicular secundario a la acción detergente de las sales biliares (fig. 2).

La enfermedad es variable según la mutación dé lugar a una proteína truncada o sea una mutación *missense* con actividad residual<sup>2</sup>. Los síntomas son ictericia, coluria, acolia, hepatoesplenomegalia y prurito de intensidad variable e inconstante. Menos del 10% de los casos se inician como colestasis neonatal y la evolución tras el inicio suele ser a colestasis crónica (ictérica o anictérica), hipertensión portal e insuficiencia hepática<sup>3,4</sup>.

Es frecuente la hipertransaminasemia con cifras muy elevadas de GGT (hasta 25 veces el valor normal), elevación de la fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y ácidos biliares, con valores de colesterol en rangos normales. En la biopsia hepática se aprecia proliferación ductal, fibrosis e inflamación portal. El diagnóstico se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica en el tejido hepático. El 66% de los pacientes no expresan MDR3 en el canalículo biliar, el 22% muestran una tinción leve y el 12% expresan MDR3 normalmente. Si la expresión de MDR3 es normal (suele ocurrir en pacientes con mutaciones *missense*), se recurre al estudio de mutaciones<sup>4,5</sup>.

El tratamiento es común al de otras colestasis, aporte calórico del 120% de los requerimientos calóricos, suplementos de vitaminas hidrosolubles y liposolubles (D, E y K) y calcio. Junto a éstos se utilizan fenobarbital, rifampicina, colestiramina y UDCA<sup>6</sup>. El UDCA mejora los parámetros analíticos, reduce la hepatoesplenomegalia, así como la necesidad de trasplante hepático en algunos pacientes con defecto de MDR3<sup>7</sup>. El trasplante hepático (50% de los casos) está indicado ante la falta de respuesta clínica al tratamiento. La alteración nutricional grave, el prurito incapacitante y/o el retraso en el crecimiento deben hacer plantear el trasplante antes de que existan signos de insuficiencia hepatocelular. El trasplante permite la normalización de la función sin recidiva de la enfermedad con una supervivencia global del 90% a los 5 años<sup>8</sup>.

Las mutaciones en el gen *ABCB4* se han relacionado también con colestasis neonatal transitoria, litiasis biliar por cálculos de colesterol, colestasis gravídica, colestasis inducida por anovulatorios y cirrosis idiopática del adulto<sup>3,9,10</sup>.

En conclusión, el defecto de MDR3 debe sospecharse en trastornos colestásicos y cirrosis hepática idiopática con cifras muy elevadas de GGT. El diagnóstico se establece en el 85% de los casos mediante técnicas de inmunohistoquímica en la biopsia hepática, aunque en el 15% habrá que recurrir al estudio de mutaciones. La respuesta al UDCA es variable y la evolución, pese al tratamiento, es, en el 50% de los casos, a trasplante hepático. Los pacientes afectados de mutaciones tipo *missense* tienen un inicio más tardío de los síntomas, formas clínicas más leves, menor progresión a cirrosis y mejor respuesta al tratamiento con UDCA.

**M.G. Espinosa Fernández, V.M. Navas López,  
J. Blasco Alonso, C. Sierra Salinas  
y A. Barco Gálvez**

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil.  
Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil  
Carlos Haya. Málaga. España.

**Correspondencia:** Dr. V.M. Navas López.  
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya.  
Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. España.  
Correo electrónico: victor.navas@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smit JJ, Schinkel AH, Mol CA, Majoor D, Mooi WJ, Jongsma AP, Lincke CR, et al. Tissue distribution of the human MDR3 P-glycoprotein. *Lab Invest.* 1994;71:638-49.
2. Hierro L, Jara P. Colestasis y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:388-95.
3. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis.* 2001;21:551-62.
4. Jacquemin E, De Vree JLM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001;120:1448-58.

5. Harris M, Le Couteur D, Arias I. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:807-17.
6. Carbajo Ferreira AJ, Manzanares López-Manzanares J. Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestática crónica. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:174-80.
7. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997;25:519-23.
8. Jara P, Álvarez L. Genética de las colestasis crónicas en la infancia. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:475-80.
9. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*. 2001;120:1459-67.
10. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1649-53.

## Quilotórax tras reparación de atresia de esófago: tratamiento conservador con octreotida

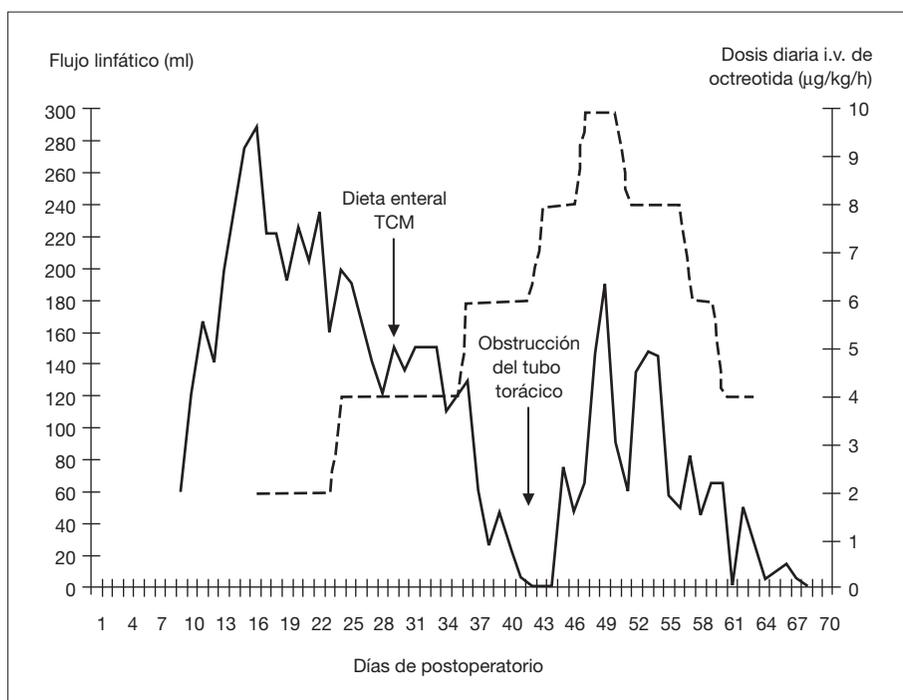
Sr. Editor:

En la bibliografía se ha recogido diferentes tipos de quilotórax tratados con octreotida, pero ninguno tras la reparación quirúrgica de una atresia de esófago, por lo que nos parece interesante su publicación.

Presentamos el caso clínico de una niña con diagnóstico de atresia de esófago, trasladada a nuestro hospital para su tratamiento quirúrgico. Antecedentes de crecimiento intrauterino retardado e hidrámnios, cesárea a la semana 35 de gestación y peso al nacer de 1.423 g. Fue intervenida a las 48 h de vida de atresia de esófago tipo 3, mediante abordaje extrapleural. Al día 7 del postoperatorio desarrolló un derrame pleural que requirió la colocación de un tubo de drenaje torácico. El análisis del líquido pleural fue diagnóstico de quilotórax. El flujo linfático se incrementó rápidamente, alcanzando 288 ml/día en el día 16 del postoperatorio. En este momento se inició tratamiento con octreotida intravenosa en dosis de 2 µg/kg/h. La respuesta fue lenta, por lo que se incrementó progresivamente la dosis hasta 10 µg/kg/h el día 47 del postoperatorio. Se inició alimentación enteral con triglicéridos de cadena media el día 29 del postoperatorio y se redujo progresivamente la nutrición parenteral. Dada la favorable respuesta al tratamiento, disminuimos la dosis de la octreotida a partir del día 51 del postoperatorio, y suspendimos su administración el día 64 (fig. 1). El resto de la evolución se desarrolló sin incidencias.

El quilotórax es la causa más frecuente de derrame pleural neonatal<sup>1,2</sup>, con una incidencia del 1%<sup>3</sup>, que aumenta tras procedimientos quirúrgicos torácicos; es del 3,8% tras cirugía cardíaca<sup>4</sup> y hasta del 27% tras reparación de una hernia diafragmática<sup>5</sup>. Su incidencia tras la reparación de una atresia de esófago es desconocida, con muy pocos casos descritos en la bibliografía<sup>1,2,6</sup>.

El quilotórax neonatal posquirúrgico es generalmente secundario a la lesión del conducto torácico y/o canales linfáticos<sup>3</sup>. El intervalo entre el traumatismo quirúrgico y la aparición del quilotórax varía entre 1 y 25 días, con un periodo medio de 7 días<sup>2,4,6</sup>. La eficacia del tratamiento conservador del quilotórax es alta, logrando su resolución en el 80% de los casos<sup>1</sup>. Este tratamiento incluye medidas nutricionales destinadas a disminuir el flujo linfático a nivel torácico, como la alimentación enteral con triglicéridos de cadena media, la nutrición parenteral to-



**Figura 1.** Efecto de la octreotida sobre el flujo linfático torácico. La línea continua representa el volumen de linfa recogida (ml), y la línea discontinua representa la dosis intravenosa diaria de la octreotida (µg/kg/h). TCM: triglicéridos de cadena media.