

Colestasis del lactante con fallo hepático asociado como forma de presentación de la fibrosis quística

C. Zulueta Garicano, C. Navas Heredia, H. Marcos Andrés,
C. González Armengod y F. Centeno Malfaz

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 285-287)

La fibrosis quística es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca y su forma de presentación es muy variada. La colestasis neonatal, aunque característica, suele ser una rara forma de presentación de esta enfermedad, que aparece generalmente en las primeras 3 semanas de vida, y a la que se asocia con frecuencia íleo meconial.

Se presenta el caso de un lactante con fibrosis quística que se manifestó con un cuadro de colestasis e insuficiencia hepática asociada a las 6 semanas de vida.

Palabras clave:

Fibrosis quística. Colestasis neonatal. Fallo hepático.

NEONATAL CHOLESTASIS AND LIVER FAILURE AS A CLINICAL MANIFESTATION OF CYSTIC FIBROSIS

Cystic Fibrosis is the most frequent hereditary disease in Caucasians. Its clinical presentation may be very variable. Neonatal cholestasis is a typical but rare primary clinical manifestation that usually occurs in the first 3 weeks of life. It is often associated with meconium ileus. We present the case of an infant with cystic fibrosis whose primary clinical manifestation was cholestasis and liver failure at the age of 6 weeks.

Key words:

Cystic fibrosis. Neonatal cholestasis. Liver failure.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística del páncreas es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca, con una incidencia de 1/2.000 recién nacidos¹⁻³.

Su forma de presentación en los primeros meses de vida incluye íleo meconial, ictericia prolongada, hipoproteinemia, anemia, bronquitis recidivante, alcalosis metabólica y deshidratación hiponatémica³⁻⁵. La afectación hepática con colestasis en esta etapa, aunque típica, es muy infrecuente⁶ y, a su vez, dentro de las causas de colestasis, la fibrosis quística representa menos del 1%^{7,8}.

Se presenta el caso de un lactante con colestasis e insuficiencia hepática asociada, como forma de presentación de fibrosis quística.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un paciente varón de raza blanca, segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Su hermano varón de 7 años estaba sano. La madre había sufrido dos abortos previos.

Embarazo controlado de curso normal. Parto a término, eutócico con Apgar 6/8. El recién nacido precisó la administración de oxígeno indirecto. Peso de nacimiento, 2.140 g. Fue ingresado en la unidad de neonatología por peso límite al nacimiento y riesgo de aspiración meconial. En la exploración inicial, salvo aspecto distrófico y palidez cutaneomucosa, no se observaron otras alteraciones. Las determinaciones analíticas iniciales resultaron normales. A lo largo de su estancia el paciente presentó una anemia progresiva. El tránsito intestinal fue normal en todo momento, y el día de alta se iniciaron heces hipocólicas.

Se realizó un control evolutivo de forma ambulatoria apareciendo edemas en dorso de pies, hipoproteinemia y mayor anemia, que precisó transfusión de concentrado de hematíes a los 26 días de vida. Se mantuvo con lactancia materna exclusiva con buena tolerancia y aceptable curva ponderoestatural.

Correspondencia: Dra. C. González Armengod.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega.
Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid.
Correo electrónico: cgonzalez@hurh.insalud.es

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

A los 39 días de vida acudió al servicio de urgencias por presentar rechazo de tomas, vómitos repetidos y deposiciones líquidas.

En la exploración física se evidenció mal estado general con relleno capilar lento (superior a 5 seg), hipotonía, ictericia verdínica intensa, distensión abdominal con hepatosplenomegalia a 3 cm del reborde costal, edemas de dorso de pies y tercio inferior de piernas, fontanela deprimida, mucosas secas y signo del pliegue positivo. Orina colúrica y heces acólicas de consistencia líquida. La somatometría en el momento del ingreso fue la siguiente: peso, 3.430 g (inferior al P₃); talla, 51 cm (P₃); perímetro cefálico, 35,5 cm (P₃); relación peso/talla, P₂₅₋₅₀; índice nutricional, 77%.

Las exploraciones complementarias realizadas obtuvieron los siguientes resultados. Sistemático de sangre: hematíes, 2,84 mill/ μ l; hemoglobina, 8,3 g/dl; hematócrito, 25%; velocidad corpuscular media (VCM), 89 fl; CHCM, 33 g/dl; hemoglobina corpuscular media (HCM), 29 pg; reticulocitos, 5%. Haptoglobina < 5,8 mg/dl. En el frotis sanguíneo se observaba anisopoiquilocitosis, dianocitos, esquistocitos e hipocromía. Proteína C reactiva (PCR), 35 mg/l. Bioquímica sanguínea: fosfatasa alcalina, 1.106 U/l; transaminasa glutámicooxalacética (GOT), 103 U/l; transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), 35 U/l; gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), 237 U/l; bilirrubina, 10,4 mg/dl (a expensas de bilirrubina directa); colesterol total, 184 mg/dl; proteínas totales, 4,2 g/dl; albúmina, 2,2 g/dl. Equilibrio acidobásico (capilar): pH, 7,30; pCO₂, 26 mmHg; HCO₃, 13,1 mmol/l; BEB: -10,9 mmol/l. Ionograma: sodio, 138 mEq/l, potasio, 6,4 mEq/l, cloro, 117 mEq/l; urea, 9,2 mg/dl; creatinina, 0,5 mg/dl. Coagulación: tiempo de protrombina, 17,1 seg, actividad de protrombina, 45%; INR, 1,68, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), 68 seg. Ratio TTPA, 1,98; fibrinógeno: 94 mg/dl.

Ante el cuadro de preshock, deshidratación con tensiones límite y sangrado por puntos de venopunción, se inició tratamiento con vitamina K, plasma fresco congelado, seroalbúmina y dopamina como apoyo inotrópico. Tras la estabilización persistió el cuadro de colestasis, hepatomegalia y anemia.

Como estudios de imagen se realizaron ecografías cerebrales y abdominales seriadas normales. La radiografía de tórax fue normal.

Otras exploraciones realizadas fueron serología para virus de la hepatitis A, B y C, que fue negativa; cultivo de citomegalovirus en orina, negativo; estudio de inclusiones de citomegalovirus en células de orina, negativo; alfa-1-antitripsina, 165 mg/dl; alfafetoproteína, 105.128 ng/ml; antígeno carcinoembrionario, 17,5 ng/ml; cromatografía de aminoácidos y azúcares en sangre y orina, normales.

A los 22 días de ingreso los padres recibieron la comunicación de que la prueba de detección neonatal de fibrosis quística (tripsina inmunorreactiva en sangre desecada en papel de filtro: [TIRS]) había sido positiva. Se realizó el test del sudor, que resultó positivo en dos determinaciones (ClNa > 100 mEq).

Ante el diagnóstico de presunción de fibrosis quística se inició el aporte de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles, con lo que mejoró la anemia y desapareció la ictericia al mes del ingreso.

Durante su ingreso el paciente presentó un episodio de vómitos que precisó rehidratación intravenosa, con un pH de 7,50; pCO₂, 47 mmHg; CO₃H, 39,2 mmol/l, y Eb, 13,4 mmol/l. La bioquímica mostró urea de 63,4 mg/dl; creatinina, 0,2 mg/dl; sodio, 124 mEq/l; potasio, 4,2 mEq/l, y cloro, 71 mEq/l.

El diagnóstico se confirmó por estudio genético, cuyo resultado fue una forma heterocigota compuesta para la mutación dF508 (situada en el exón 10 del gen *CFTR*) y una mutación aún no caracterizada situada en el exón 12 del gen *CFTR*.

DISCUSIÓN

En los primeros meses de vida existe un amplio grupo de afecciones que cursan con colestasis, y plantea serios problemas de diagnóstico diferencial^{5,9-11}. Esto hace necesaria la búsqueda de otros datos que orienten a cada uno de los diagnósticos. La fibrosis quística representa menos del 1%^{7-8,12} y se acompaña en el 50% de los casos de íleo meconial^{2,7,9,12}. En nuestro paciente el primer hallazgo indicativo de mucoviscidosis fue una anemia inespecífica en el período neonatal. Posteriormente se desarrollaron edemas con hipoproteinemia, y fallo de medro, debido posiblemente a la malnutrición proteicoalórica que acompaña a la fibrosis quística. La asociación de anemia, edemas e hipoproteinemia se ha documentado en pacientes con mucoviscidosis, que a menudo se manifiestan en las fases iniciales de la enfermedad y orientan el diagnóstico^{3,4}.

El test inmunorreactivo de tripsina en sangre desecada en papel de filtro (TIRS) parece ser la prueba de mayor especificidad y precisión para la detección neonatal de fibrosis quística^{13,14}. Presenta del 3 al 5% de falsos negativos, porcentaje que según algunos autores se eleva en los casos de íleo meconial¹³. Otros, por el contrario, defienden la ausencia de falsos negativos en esos casos¹⁴. En nuestro caso, esta prueba fue definitiva para establecer el diagnóstico.

El cuadro de colestasis asociado a fibrosis quística suele presentarse en las primeras 3 semanas de vida y puede persistir durante meses^{1,7-9,11}; Lykavieris et al refieren una serie de 9 casos con ictericia de presentación en las primeras 48 h de vida¹. Nosotros, sin embargo, no encontramos ningún dato de colestasis hasta la sexta semana de vida y, en cuanto a la duración de la misma, se mantuvo durante mes y medio.

Nos ha llamado la atención el aumento tan significativo de la alfafetoproteína en nuestro paciente. En la bibliografía revisada, tan sólo se han encontrado dos reseñas que asocian el aumento de ésta con la fibrosis quística^{5,15}. No ocurre lo mismo con la aparición de edemas secun-

darios a una hipoproteinemia grave, también presentes en este caso, y que han constatado numerosos autores^{5,8,16-19}.

La causa de su anemia no fue determinada. Hay datos que apuntan hacia un origen hemolítico, como es el hallazgo repetido de esquistocitos y dianocitos en el frotis sanguíneo. El déficit de vitamina E, presente en la fibrosis quística, puede provocar este tipo de anemia^{14,18}. Aunque no puede afirmarse en este caso que ésta fuera la causa, puesto que no se realizó dicha determinación, lo cierto es que sólo se consiguió la resolución de la anemia tras la introducción de suplementos de vitamina E en la dieta, precisando hasta entonces numerosas transfusiones.

El pequeño, en su evolución, presentó un episodio de deshidratación secundario a un golpe de calor, que cursó con hipocloremia, hiponatremia y alcalosis metabólica. Estos episodios han sido descritos previamente en la bibliografía asociados a mucoviscidosis^{7,16}.

Existe controversia en cuanto al pronóstico de los pacientes que presentan colestasis como forma de inicio de fibrosis quística. No parece ser predictiva de cirrosis precoz ni de otras alteraciones hepáticas posteriores^{2,8,19-21}. Sólo Lykavieris encontró un aumento de cirrosis durante la infancia¹. La mayoría de los autores coinciden en que esta forma de presentación de la fibrosis quística no empeora el pronóstico a corto ni a largo plazo^{2,8,19-21}.

Como conclusión cabe recordar que la fibrosis quística debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal y del lactante, así como en casos de edemas con hipoproteinemia, en particular si se acompañan de anemia y escaso crecimiento ponderoestatural^{3-4,17}. Esto ayudaría a evitar el retraso en el diagnóstico de estos enfermos, hecho que por desgracia ocurre con demasiada frecuencia en la práctica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
2. Shalon LB, Adelson JW. Cystic Fibrosis. Gastrointestinal complication and gene therapy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 157-188.
3. Bines JE, Jacobowitz Israel E. Hypoproteinemia, anemia, and failure to thrive in an infant. *Gastroenterology* 1991; 101: 848-856.
4. Nielsen OH, Larsen BF. The incidence of anemia, hypoproteinemia, and edema in infants as presenting symptoms of Cystic Fibrosis: a retrospective survey of the frequency of this symptom complex in 130 patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 355-359.
5. Cruz M, Jiménez R. Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia). En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. Vol. I. 7.ª ed. Barcelona: Expaxs, 1994; 187-203.
6. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Mieli-Vergani G. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999; 81: 125-128.
7. Spivak W, Grand RJ. General configuration of cholestasis in the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 381-392.
8. Leonardi S, Fischer A, Di Dio R, D'Agata A, Musumeci S. Neonatal cholestasis: clinical and diagnostic setting. *Pediatr Med Chir* 1986; 8: 189-200.
9. Fitzgerald JF. Cholestatic disorders of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 357-373.
10. Nazer H, Rahbeeni Z. Cystic fibrosis and the liver-a Saudi experience. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14: 189-194.
11. Barranco F, Carpena R, Ramos E, Tormo R, Infante D, Allende ME et al. Colestasis como primer signo de fibrosis quística de páncreas. *An Esp Pediatr* 1987; 28: 361-363.
12. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 28: S1-S13.
13. Sanjurjo Crespo P. Screening neonatal: ¿Debe ampliarse el número de enfermedades a detectar? *An Esp Pediatr* 1999; 50: 539-541.
14. Codoceo R. Diagnóstico de la fibrosis quística de páncreas en el período neonatal. *Pediatrka* 1988; 8: 15-22.
15. Adinolfi A, Adinolfi M, Lessof MH. Alpha-feto-protein during development and in disease. *J Med Genet* 1975; 12: 138-151.
16. Delgado A. Fibrosis quística. En: Delgado A, ed. *Pediatría Clínica. La pediatría a través de la historia clínica*. Vol. 9. Bilbao: Cátedra de Pediatría, 1998; 27-51.
17. Dolan TF. Hemolytic anemia and edema as the initial signs in infants with cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1976; 15: 597-600.
18. Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Mischler E. Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. *Clin Pediatr (Filadelfia)* 1994; 33: 2-7.
19. Psacharopoulos HT, Howard ER, Portmann B, Mowat AP, Williams R. Hepatic complications of cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2: 78-80.
20. Scher H, Bishop WP, McCray PB. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in infants with cystic fibrosis. *Am J Pharmacother* 1997; 31: 1003-1005.
21. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Sela M, Genoni S, Giunta A et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-399.