
Cirrosis hepática y fibrosis quística en un paciente pediátrico

Hepatic cirrhosis and cystic fibrosis in pediatric patients

Dra. Ana Danelis Reyes-Escobar; ^I **Dra. Bárbara Maitee Carmenates-Álvarez;** ^I **Dra. Yamilka Joamis Peña-Borroto;** ^I **Dr. Yon Luis Trujillo-Pérez;** ^{II} **Dr. Yosvany Rojas-Peláez.** ^{III}

I. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

II. Hospital Universitario Amalia Simoni. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III. Policlínico Docente José Martí Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: aunque la enfermedad hepática crónica como complicación de la fibrosis quística ha sido eclipsada por otros signos y síntomas más obvios a nivel respiratorio y pancreático, constituye la segunda causa de muerte en los pacientes con fibrosis quística.

Objetivo: presentar el caso de una transicional de tres años con hepatomegalia y pruebas analíticas hepáticas alteradas como manifestaciones iniciales de la fibrosis quística.

Caso clínico: paciente de tres años, femenina, con historia de distensión abdominal, hepatomegalia y desnutrición. Por esta sintomatología es remitida a la consulta de Gastroenterología.

Conclusiones: se debe sospechar la fibrosis quística en pacientes pediátricos con hepatopatía crónica. Se observó mejoría clínica de las manifestaciones respiratorias y del estado nutricional, sin embargo, la hepatopatía evolucionó a la cirrosis hepática establecida.

DeCS: HEPATOMEGALIA; FIBROSIS QUÍSTICA/mortalidad; FIBROSIS QUÍSTICA/complicaciones; CIRROSIS HEPÁTICA/complicaciones; PREESCOLAR.

ABSTRACT

Background: although the chronic hepatic illness as complication of the cystic fibrosis has been eclipsed by other signs and more obvious symptoms at breathing and pancreatic level, is the se-

cond cause of death in the patients with cystic fibrosis.

Objective: to present the case of a three year-old transitional one with hepatomegaly and hepatic analytic tests altered as initial manifestations of the cystic fibrosis.

Clinical case: a three-year old, female patient with history of abdominal distension, hepatomegaly, and malnutrition. For this symptoms, she is remitted to the Gastroenterology consultation.

Conclusions: the cystic fibrosis should be suspected in pediatric patient with chronic hepatic diseases. Clinical improvement of the breathing manifestations was observed and of the nutritional state, however the chronic hepatic disease evolved to the established hepatic cirrhosis.

DeCS: HEPATOMEGALY; CYSTIC FIBROSIS/ mortality; CYSTIC FIBROSIS/complications; LIVER CIRRHOSIS/complications; CHILD, PRESCHOOL.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades genéticas mortales más frecuentes en la raza caucásica. Se caracteriza por una disfunción de las glándulas exocrinas, con insuficiencia pancreática y bronconeumopatía crónica. Es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva, se sabe que el gen defectuoso está localizado en el cromosoma 7 humano, conocido como gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y que de las más de mil mutaciones de este gen, la mutación F508del es la más común, pues se encuentra en un 70 % de los alelos CFTR defectuosos.¹

Aunque la enfermedad hepática crónica como complicación de la FQ fue descrita en 1938 por Andersen, la importancia de esta entidad ha sido ensombrecida por otros signos y síntomas más evidentes a nivel respiratorio y pancreático, a pesar de ser en la actualidad la segunda causa de muerte en los pacientes con FQ. El gen CFTR se expresa en la vesícula y en el epitelio de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Las posibles alteraciones hepatobiliares son diversas. De todas ellas, la

más importante es el desarrollo de obstrucción biliar y fibrosis periportal. El mecanismo causante de estas lesiones hepáticas se ha atribuido al aumento de la viscosidad y disminución del flujo biliar en los conductos biliares intrahepáticos, lo cual conduce de forma progresiva a fibrosis portal, formación de puentes y, en última instancia, desarrollo de cirrosis. La cirrosis biliar focal se considera patognomónica de la enfermedad; puede permanecer asintomática o evolucionar hacia una forma más grave como la cirrosis biliar multilobulillar con hipertensión portal.²

Todos los pacientes con FQ tienen un CFTR anormal, sin embargo no todos desarrollan enfermedad hepática. De hecho la mayoría no muestran síntomas y signos clínicos hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad. Esta variabilidad sugiere otros factores, tanto genéticos como ambientales, que modifican la enfermedad y determinan la significancia clínica de la lesión en cada caso particular.³

La heterogeneidad clínica depende de la cantidad de CFTR funcionante, la que está influenciada por el tipo de mutación. Otros genes o la

exposición ambiental podrían modificar el fenotipo.⁴

La incidencia varía de acuerdo con el grupo racial considerado, pero en los Estados Unidos se sitúa alrededor de 1:2 000 caucásicos nacidos vivos es menos frecuente en negros (1:17 000 nacidos vivos; mientras que estudios recientes revelan dudas sobre esta incidencia, al creer que es más elevada) y rara en orientales (1:90 000) y afecta cerca de 30 000 norteamericanos y 20 000 europeos.⁵

En niños con presencia de desnutrición, hepatomegalia, y evolución a la cirrosis hepática; la FQ es una de las consideraciones diagnósticas a tener en cuenta, por lo que se trazó como objetivo presentar el caso de una preescolar de tres años con hepatomegalia, desnutrición y pruebas analíticas hepáticas alteradas como manifestaciones iniciales de la fibrosis quística.

CASO CLÍNICO

Preescolar de tres años, femenina, mestiza, gemelar, con antecedentes prenatales, perinatales y postnatales sin elementos a señalar, es atendida en consulta de gastroenterología hace un año por presentar distensión abdominal, diarreas crónicas y desnutrición.

Datos positivos al examen físico: paciente desnutrida, por debajo del tercer percentil en todos los parámetros, palidez cutánea mucosa, acropaquias, hepatomegalia que rebasa 3 cm el reborde costal que impresiona de consistencia aumentada.

Estudios analíticos:

Hemoglobina (Hb): 106g/l.

Eritrosedimentación: 12mm/h.

Alanino aminotransferasa (ALT): 176U/L.

Aspartato aminotransferasa (AST): 235U/L.

Ganma glutamil transpectidasa (GGT): 388U/L.

Fosfatasa alcalina (FA): 1375U/L.

Proteínas totales: 65g/L, albúmina: 36g/L.

Tiempo de protrombina: control: 14 segundos, paciente: 16 segundos.

Bilirrubina total: 15mmol/L, bilirrubina directa: 6mmol/L.

Lámina periférica: hipocromía xx, microcitos, leucocitos normales, plaquetas normales.

Proteína C reactiva (PrCR): negativa.

Anticuerpo anti-transglutaminasa (ATG): negativo.

Tripsina en heces fecales: positivo.

Sudán III en heces fecales: negativo.

USD abdominal: (figura 1).

Tránsito intestinal: no signos radiológicos de malabsorción intestinal.

Se indicó endoscopia digestiva superior con el objetivo de tomar muestras de biopsia de duodeno para estudio de malabsorción pero la niña presentaba síntomas respiratorios persistentes como tos húmeda, productiva que fue interpretada como atopia respiratoria que en una ocasión fue agravada por neumonía adquirida en la comunidad que necesitó ingreso en unidad de cuidados intensivos (figura 2).

Rayos X de tórax: (figura 3).

El cuadro enteral mejoró de forma parcial con la retirada de la leche, sustitución por yogurt, micronutrientes, y suplementos pancreáticos. Sin embargo, no existió recuperación nutricional.

Durante la evolución apareció prolapso rectal que se resolvió sin complicaciones de forma manual. Los síntomas respiratorios se agravaron con necesidad de utilizar varias combina-

ciones de antimicrobianos. Los estudios analíticos que traducen necrosis de hepatocitos y alteración del flujo biliar se mantuvieron en valores superiores a los iniciales. Se indicaron electrolitos en sudor pues se sospechó la posibilidad diagnóstica de una enfermedad de origen genético como la FQ, que resultaron positivos (cloro: 112 meq/l y al repetirse cloro: 135 meq/l).

Se solicitó interconsulta con genética clínica. Se recibieron resultados de estudios moleculares para déficit de alfa-1 antitripsina: fenotipo Pi M/S (portadora). Estudio molecular de FQ que informó como resultado: paciente heterocigótico para la mutación F508del. No

presentó otra mutación de las estudiadas en Cuba.

Se interconsultó con el servicio de neumología y se inició tratamiento según protocolos específicos de atención a pacientes con FQ, que incluyó un enfoque integral por un equipo especializado multidisciplinario para su seguimiento.

Se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico para favorecer el flujo biliar.

Evolución: se observó mejoría clínica de las manifestaciones respiratorias y del estado nutricional, sin embargo, la hepatopatía crónica ya había evolucionado a la cirrosis hepática.



Figura 1. Ultrasonido abdominal. Hígado que rebasa tres centímetros el reborde costal, de ecogenicidad difusa e irregular con aspecto micronodular y borde romo. Eje esplenoportal normal, no líquido libre en cavidad. Vesícula biliar no visualizada.



Figura 2. Preescolar transicional con aspecto de desnutrición crónica en línea marasmática, con gran distensión abdominal a expensas de hepatomegalia, durante ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos.



Figura 3. Rayos X de tórax. Hilios prominentes, microatelectasias por impactación mucosa, signos de atrapamiento aéreo, acentuación de las densidades lineales de la trama broncovascular periférica.

DISCUSIÓN

Durante la edad preescolar y escolar, el cuadro clínico es más florido y las manifestaciones digestivas y respiratorias están presentes en el 85 % de los casos. En esta edad predominan las bronconeumonías a repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. En el ámbito digestivo pueden aparecer las crisis de dolor abdominal, que constituyen el síndrome de

obstrucción distal o equivalente del íleo meconial. No son raros los prolapsos de recto (15 %), la infección sinopulmonar recurrente y la esteatorrea con desnutrición, es lo manifestado por Escobar H y Sojo A.⁶ En el caso que se presentó la hepatomegalia asociada a la alteración de parámetros bioquímicos, como el aumento de las aminotransferasas constituyeron

señales de alarma para sospechar la hepatopatía.

Abreu Suárez G,⁷ señala que los resultados de la cuantificación de electrolitos en sudor es la prueba de elección para el diagnóstico de FQ, debe realizarse por un laboratorio confiable. Cifras de cloro superiores a 60 mEq/L se consideran diagnósticas, entre 40 y 60 mEq/L son consideradas como dudosas y pueden corresponder a mutaciones menos severas y deben valorarse con los datos clínicos, en estos casos puede realizarse determinación de diferencia de potencial nasal, que es mayor en los pacientes fibroquísticos, en el medio estudiado no se encuentra disponible este examen diagnóstico. En el caso la cuantificación de electrolitos en sudor fue superior a 100 mEq/l.

García FA et al.⁸ plantearon que los estudios genéticos son de alto costo. Casi la mitad de los pacientes con FQ son homocigotos del alelo F508del y padecen la forma clásica de la enfermedad; el 40 % de los pacientes con FQ son heterocigotos para la mutación F508del.

Las pruebas moleculares de la preescolar transicional descrita confirmaron que se trataba de una paciente heterocigótica para la mutación F508del. La prevalencia de la hepatopatía definida como un espectro de manifestaciones, desde hepatomegalia, alteración funcional asintomática o alteraciones ecográficas compatibles, hasta una cirrosis terminal asociada a esta enfermedad, se estima entre un 17-38 %.

En los casos de desarrollo de hepatopatía grave, cirrosis multilobular (5-10 % de todos los pacientes con FQ), predominan los signos y síntomas derivados de hipertensión portal

frente a la ictericia colestática. Se ha asociado el desarrollo de hepatopatía severa con el antecedente de íleo meconial neonatal o los casos con insuficiencia pancreática. De manera habitual la hepatopatía comienza en la infancia con un pico de incidencia en la adolescencia y caída posterior, según Vega A de la y Frauca Remacha E.⁹ La paciente referida desde los tres años de vida ya presentaba hepatomegalia, desnutrición y enzimas hepáticas elevadas que evolucionaron a la cirrosis hepática, no se evidenciaron signos clínicos ni ecográficos de hipertensión portal.

Se realizó en varias ocasiones ultrasonido abdominal y la vesícula biliar no fue visualizada en ninguna de las ocasiones. La microvesícula se pone en evidencia con el examen ecográfico (20 %); aunque la CFTR se expresa en el tejido biliar, se desconoce cómo influye en la atrofia de la vesícula. En exámenes *postmortem*, se describen vesículas hipoplásicas, en un 30 % de los casos, rellenas de un material mucoide espeso, con escaso contenido biliar. La ecografía es un método no invasivo y accesible para detectar la alteración del parénquima hepático, al indicar la existencia de esteatosis o cirrosis. La biopsia hepática, prueba de oro de cualquier hepatopatía crónica, no es admitida por todos los clínicos por ser una técnica invasiva no exenta de riesgo, el posible error de la muestra por ser las lesiones parcheadas, además de no existir un tratamiento eficaz que frene la fibrogénesis hepática, aportaron Escobar Castro H y García Novo MD.¹⁰ En la paciente referida se decidió diferir la toma de biopsia pues constituía un alto riesgo por presentar síntomas respiratorios persistentes y en múltiples ocasiones el servi-

cio de anestesiología consideró aplazar el proceder diagnóstico.

En cuanto al tratamiento de la FQ la optimización de la nutrición siempre es importante, pero en presencia de enfermedad hepática es una prioridad. La malnutrición es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática, pero ésta por si misma contribuye a la anorexia y un mayor deterioro del estado nutricional. Se recomienda un aporte energético de 120 a 150 % por encima de las necesidades promedio estimadas para la edad y somatometría. Esto con el fin de superar los efectos del aumento del catabolismo asociado con la patología respiratoria y hepática asociada a la FQ, al parecer de Ormeño JA et al.¹¹

La transicional estudiada se encontraba desnutrida desde el primer año de vida sin recuperación nutricional a pesar del tratamiento con suplementos pancreáticos, nutrición enteral.

Según Vega A de la y Frauca Remacha E,⁹ el objetivo del tratamiento se basa en minimizar el daño hepático y la progresión a cirrosis, dirigido a disminuir la viscosidad de la secreción biliar y obtener una bilis más fluida y menos tóxica por ser más rica en ácidos biliares hidrofílicos. El ácido ursodesoxicólico (15-20mg/kg/día) mejora los parámetros bioquímicos de disfunción hepática, pero no se ha demostrado que evite la evolución a cirrosis. El trasplante hepático está indicado en los casos con hipertensión portal severa o desarrollo de insuficiencia hepática sin contraindicación pulmonar. La paciente estudiada se encuentra bajo tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

CONCLUSIONES

Se debe sospechar la FQ en pacientes pediátricos con hepatopatía crónica. Se observó mejoría clínica de las manifestaciones respiratorias y del estado nutricional, sin embargo la hepatopatía evolucionó a la cirrosis hepática establecida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortigosa del Castillo L. Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos. Colomb Med [Internet]. 2007 [citado 12 Mar 2018];38(Supl 1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v38n1s1/v38n1s1a06.pdf>
2. Taberner da Veiga S, González Lama Y, Lama More R, Martínez Carrasco MC, Antelo Landera MC, Jara Vega P. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad. Nutr Hosp [Internet]. Ene-Feb 2004 [citado 12 Mar 2018];19(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000100005
3. Lezana Fernández JL, Bustamante Sáenz A, Ovando Fonseca JE, Boites Velarde R, Ruiz Gutiérrez HH. Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento [Internet]. México: Intersistema S.A de C.V.; 2016 [citado 12 Mar 2018]. Disponible en: http://fibrosisquistica.org.mx/~h4u3f3d9/wp-content/uplo_ads/2016/04/FibrosisQuistica-2016.pdf
4. Parra MG, Bozzo RI, Palomino MA. Fibrosis

quística atípica y enfermedad del cftr: A propósito de un caso de traqueobroncopatía Osteocondroplástica. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 12 Mar 2018];11(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/07/fq-atipica.pdf>

5. De Abreu e Silva FA, Caldeira Reis FJ. Fibrosis quística en Brasil. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2018];5(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/201051.pdf>

6. Escobar H, Sojo A. Fibrosis quística. En: Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G, editores. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHP-AEP*. España: Asociación Española de Pediatría; 2018. p. 99-110.

7. Abreu Suárez G. Fibrosis quística. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. *Gastroenterología y hepatología clínica*. La Habana: ECIMED; 2015. p. 2747-2753.

8. García FA, Barranco Moreno MP, Pellitero Santos A, Rodríguez Corbatón R-Calvo Godoy MC, Fernández Cuesta AI. Fibrosis quística atípica: la importancia de un diagnóstico precoz. *Atypical cystic fibrosis: The importance of early diagnosis*. *Rev Medicina general y familiar* [Internet]. Oct-Dec 2015 [citado 12 Mar 2018];4(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889543315000420>

9. Vega A de la, Frauca Remacha E. Síndrome colestático. *Actitud diagnóstico-terapéutica*. *Pediatr Int* [Internet]. Abr 2015 [citado 12 Mar

2018];19(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/sindrome-colestatico-actitud-diagnostico-terapeutica/>.

10. Escobar Castro H, García Novo MD. Fibrosis Quística. En: Acuña Quirós MD, Aguiar Santana I, Álvarez Coca González J, editores. *Tratado de gastroenterología, hepatología, nutrición pediátrica aplicada de la sociedad española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. España: Editorial Océano; 2010. p. 394-405.

11. Ormeño JA, García DC, Sumire UJ, Asato HC. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, Lima, Perú: reporte de caso. *Rev gastroenterol Perú* [Internet]. Jul-Set 2013 [citado 12 Mar 2018];33(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1022-51292013000300007>

Recibido: 8 de junio de 2018

Aprobado: 20 de septiembre de 2018

Ronda: 1

Dra. Ana Danelis Reyes-Escobar. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. Email: anadanelis.cmw@infomed.cu

