

Hepatitis de tipo colestásico en la infancia

A. Molina Merino, F. Martínez-Huguet, M^a T. Asensi Monzó, J. Brines Solanes, P. Codoñer Franch¹

Resumen. *Objetivo:* Valoración de la incidencia, etiología, evolución clínica y pronóstico de la hepatitis de tipo colestásico en la infancia.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 145 niños hospitalizados por hepatitis aguda, definiéndose la hepatitis colestásica por la presencia de una bilirrubina directa superior al 50 % de la bilirrubina total.

Resultados: Se identificaron cinco casos, lo que supone el 3,45 % de las hepatitis hospitalizadas, con una edad media de 8 años. La sintomatología de colestasis fue predominante en todos ellos, con bilirrubinemias entre 10,5 y 32 mg/dl. La citólisis fue de moderada a intensa con elevación importante de la 5' nucleotidasa, seguida de la GGT. El índice de Quick fue anormal en 2 casos. Tanto el colesterol como los triglicéridos estaban elevados, así como las γ -globulinas. En un sólo paciente se objetivó engrosamiento de la pared vesicular, con dilatación de la misma por ecografía. Tres casos obedecieron al virus A de la hepatitis, uno al B, y en el quinto se identificaron autoanticuerpos antimúsculo liso (SMA).

La evolución fue favorable en todos ellos en un tiempo máximo de 8 semanas, excepto en la niña con insuficiencia hepatocelular subaguda y SMA +, en la que la normalidad se produjo a los 3 meses del tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones: 1) La hepatitis colestásica es una forma infrecuente de evolución de hepatitis aguda en la infancia y puede estar causada por el virus A o B de la hepatitis. 2) Presenta un pronóstico favorable, salvo que obedezca a una etiología no vírica.

An Esp Pediatr 1998;49:253-256.

Palabras Clave: Hepatitis aguda; Hepatitis colestásica; Hepatitis vírica; Hepatitis autoinmune.

intense. Regarding enzymes indicating cholestasis, the most elevated was 5' nucleotidase, followed by GGT. Quick's index was abnormal in 2 cases, one of which was not corrected by vitamin K. Cholesterol, triglycerides and γ globulins were slightly increased. In only one case was there a thickening of the wall of the vesicula, which was dilated. Three cases corresponded to hepatitis A virus, one to hepatitis B virus and SMA (smooth muscle autoantibodies) were identified in the fifth. Evolution was favorable in all patients within 8 weeks, except for a girl with subacute hepatocellular insufficiency (SMA positive) where a normal state was achieved 3 months after immunosuppression treatment was started.

Conclusions: 1) Cholestatic hepatitis is an infrequent form of acute hepatitis evolution in childhood and can be promoted by hepatitis virus A or B. 2) It shows a favorable prognosis, except when it comes from a non-viral etiology.

Key words: Acute hepatitis. Cholestatic hepatitis. Viral hepatitis. Autoimmune hepatitis.

Introducción

La hepatitis, principalmente la causada por el virus A (VHA), sigue siendo una infección a menudo infraestimada, debido a que es asintomática o pasa inadvertida muchas veces en la edad pediátrica, especialmente en el niño pequeño^(1,2). Cuando es sintomática, la norma es que la hepatitis aguda siga un curso anictérico, o muy ligeramente icterico, alertando la existencia de ictericia la posibilidad de complicaciones. Por otra parte, de forma ocasional, esta enfermedad sigue un curso inhabitual, aunque de pronóstico similar al de la forma anictérica, caracterizado por ictericia prolongada, prurito y niveles de bilirrubina elevados, dando lugar a las llamadas hepatitis colestásicas.

Presentamos en este artículo cinco casos de hepatitis de distinta etiología, en los cuales la característica clínica principal era la presencia de ictericia intensa, acompañada de síndrome colestásico (acolia, coluria y prurito), circunstancia inusual en la edad pediátrica.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de 145 historias de pacientes en edad pediátrica que estuvieron hospitalizados por hepatitis aguda en el Hospital Clínico Universitario de Valencia desde diciembre de 1983 a septiembre de 1996. Se definió la hepatitis colestásica, únicamente por la presencia de una bilirrubina directa superior al 50% de la bilirrubina sérica total. Se estudiaron diversas variables como sintomatología clínica al inicio de la enfermedad y evolución, valores extremos de transami-

CHOLESTATIC HEPATITIS DURING CHILDHOOD

Abstract. *Objective:* The aim of this study was to evaluate the incidence, etiology, clinical evolution and prognosis of cholestatic hepatitis during childhood.

Patients and methods: A retrospective study of 145 children hospitalized for acute hepatitis between December 1983 and September 1996 were studied. Cholestatic hepatitis was defined by a direct bilirubin higher than 50% of the total bilirubin.

Results: Five cases were identified, which represents 3.45% of all hospitalized hepatitis cases. The average age was 8 years. Cholestatic symptomatology was predominant in all cases with bilirubin values ranging from 10.5 to 32 mg/dl. Cytolysis ranged from moderate to

Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario. ¹Unidad de Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Peset. Universitat de Valencia. Valencia.

Correspondencia: Dra. Pilar Codoñer Franch. Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilár, 90. 46017. Valencia

Recibido: Febrero 1998

Aceptado: Mayo 1998

Tabla I Exploraciones complementarias de los niños que presentaron hepatitis de forma colestásica

	<i>AST</i> U/L	<i>ALT</i> U/L	<i>GGT</i> U/L	<i>FA</i> U/L	<i>5'NT</i> U/L	<i>Br total/Br dir</i> mg/dl	<i>Quick</i> %	<i>Serología</i>
CASO 1	572	628	41	44	9,6	23/18,4	71	AgHBs
CASO 2	780	350	289	174	54,3	13/8,5	37	SMA
CASO 3	315	965	71	218	18	10,5/8,3	89	IgM-VHA
CASO 4	380	560	83	299	35	15/11,1	43	IgM-VHA
CASO 5	6.210	5.220	48	146	68,5	32,2/21,8	93	IgM-VHA
VN	< 20	< 22	< 28	< 138	< 9			

nasas, bilirrubina (en sus dos componentes) pruebas de hemostasia, metabolismo lipídico, valor de γ -globulinas, serología vírica y autoanticuerpos. Las variables bioquímicas se expresaron como múltiplos de la normalidad, en función de los valores de normalidad de nuestro laboratorio, estimándose la media y la desviación estándar de los mismos.

Resultados

De las 145 historias clínicas revisadas, sólo se identificaron cinco casos de hepatitis con valores de bilirrubina directa superior al 50% de la bilirrubina total, lo cual supone el 3,45% de los pacientes que requirieron ingreso por hepatitis aguda. De los cinco casos, tres fueron niños y dos niñas, con unas edades comprendidas entre los 3 y los 14 años, con una media de 8 años. Clínicamente, la fiebre mayor de 38 °C, la astenia y anorexia, los vómitos incoercibles y dolor abdominal importante estuvieron presentes en tres de ellos, siendo la sintomatología inicial de los otros dos niños mucho más leve. En la exploración clínica, destacó la presencia de hepatomegalia importante (4-5 cm) en cuatro niños, estando la consistencia incrementada y siendo ligeramente dolorosa a la palpación. La existencia de esplenomegalia sólo fue manifiesta en un niño, siendo ésta de 3 cm. La coloración icterica cutaneomucosa era intensa en todos ellos adquiriendo uno de los niños una coloración verdínica, aunque sólo tres niños presentaron un síndrome colestásico completo con acolia y prurito, que ocasionó la aparición de lesiones de rascado debido a su intensidad.

En las exploraciones complementarias (Tabla I) destacó inicialmente una citólisis importante, con valores de AST entre 15 y 155 veces el valor normal (media 51 x N) y de ALT entre 17 y 130 (media 50 x N). En cuanto a las enzimas que indican colestasis, la más elevada fue la 5' nucleotidasa (5'-NT), con una media de 4,6 veces su valor normal (rango de 1 a 7,6 x N), seguida de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) (3,7 x N), y de la fosfatasa alcalina (1,37 x N). Los valores de bilirrubina oscilaron de 10,5 mg/dl a 32 mg/dl, con una bilirrubina conjugada de 8,3 a 22 mg/dl, lo cual suponía unos porcentajes respecto al total de bilirrubina que siempre fueron superiores al 65%. El índice de Quick fue anormal en dos de los casos con valores de 37% y 43%, corrigiéndose con la administración de vitamina K en un niño, mientras que la otra niña mostraba un déficit

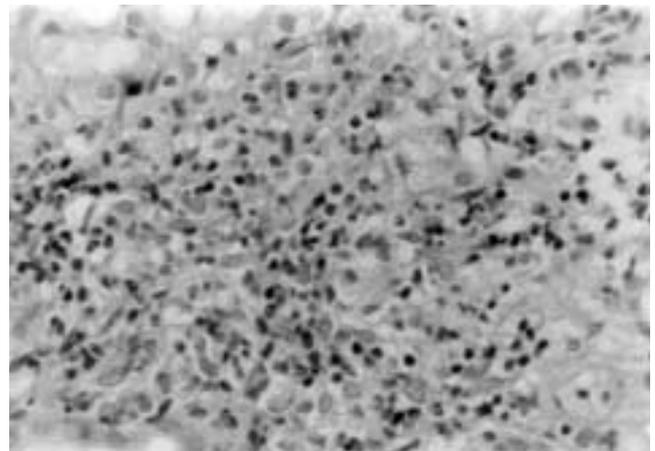


Figura 1. Biopsia hepática de la niña que presentó hepatitis colestásica con positividad de los autoanticuerpos SMA. Se observa gran degeneración hepatocitaria con infiltrado inflamatorio a nivel del lobulillo hepático. H-E, 40 X.

de síntesis hepatocelular, con un factor V disminuido (40%), así como el fibrinógeno (0,9 g/L). En esta última niña se realizó una biopsia hepática en la que se encontró una gran degeneración hepatocitaria, sin observarse lesión a nivel de los canalículos biliares (Fig. 1). El colesterol estuvo elevado con valores entre 201 y 221 mg/dl, aunque fue más marcado el aumento de los triglicéridos, cuyos valores oscilaron entre 271 y 406 mg/dl. Las γ -globulinas se encontraron ligeramente elevadas, con un valor medio de 1,5 g/L (rango de 0,7 a 2,2 g/L).

Las ecografías practicadas de hígado y vías biliares fueron normales, salvo en uno de los casos en el que se objetivó un engrosamiento de la pared de la vesícula con dilatación de la misma (Fig. 2).

En cuanto a la investigación etiológica, en tres casos se demostró una IgM anti-VHA positiva, en otro AgHbs positivo y en el quinto, positividad de los autoanticuerpos antimúsculo-liso (SMA-smooth-muscle-antibody), con negatividad frente a marcadores de los virus A, B, C, D y E.

Con respecto a la evolución, es de destacar que la clínica de colestasis persistió un mínimo de tres semanas desde el inicio de la sintomatología, en el niño con resolución más rápida, mien-



Figura 2. Ecografía hepatobiliar de un niño con hepatitis colestásica. Engrosamiento de la pared vesicular.

tras que en el resto se prolongó hasta un mes o mes y medio. Las transaminasas y las enzimas de vía biliar alcanzaron los valores normales aproximadamente al mismo tiempo, excepto en la niña con insuficiencia hepatocelular y SMA positivo, en la cual la normalidad se produjo a los tres meses de iniciado el tratamiento inmunosupresor.

Discusión

El primer caso que aparece publicado en la literatura sobre hepatitis colestásica es en 1937, como una hepatitis caracterizada por ictericia prolongada y colestasis y que se definió como forma "colangítica"⁽³⁾. Desde entonces han sido ocasionales los casos descritos, casi siempre ligados a hepatitis por virus A, aunque puede observarse en otras hepatitis virales, como ocurre en uno de nuestros pacientes, con una hepatitis por virus B, o por otros casos descritos, relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana⁽⁴⁾. El mecanismo exacto de esta colestasis en la hepatitis vírica no se conoce con certeza. En los casos estudiados anatomopatológicamente⁽⁵⁾ existe colestasis intracelular y canalicular en forma de tapones biliares, y una reagrupación de hepatocitos alrededor de estos últimos (rosetas colestásicas). También se pueden observar estructuras ductulares anómalas en la periferia del infiltrado portal o en el parénquima. Todo ello puede representar un mecanismo de adaptación al efecto irritante de la bilis, inducido por leucotrienos, o bien pudiera reflejar una reacción inmunológica de tipo idiosincrático mediada por la inmunidad celular⁽⁶⁾. El pronóstico de esta forma colestásica no difiere del de la forma habitual, anictérica, siendo la recuperación completa en todos los casos⁽⁷⁾.

Sin embargo, no hay que olvidar que la aparición de una ictericia intensa y prolongada en el curso de una hepatitis aparentemente aguda puede significar la existencia de una fallo hepático fulminante⁽⁸⁾ o corresponder a otra entidad nosológica, bien de alteración de vía biliar o de hepatopatía crónica como la hepatitis autoinmune o la enfermedad de Wilson⁽⁹⁾. Puesto que la alteración de las pruebas de coagulación puede ser debida,

tanto a un déficit de síntesis hepatocitario, como a una malabsorción de vitamina K secundaria a la colestasis, tiene gran importancia la corrección del alargamiento del tiempo de protrombina tras la administración de la vitamina K para discernir entre esos dos supuestos, ya que se normalizará en el segundo caso, permaneciendo por el contrario anómalo cuando existe fallo de síntesis. En este sentido, es de destacar que una de nuestras pacientes presentó un cuadro de insuficiencia hepatocelular subagudo, con positividad de los autoanticuerpos SMA, lo cual nos podría estar indicando la existencia de un proceso autoinmune desencadenado por una infección viral o tóxico, o en el caso de tener reactividad específica antiactina, ser una verdadera hepatitis autoinmune de tipo I⁽¹⁰⁾. En esta paciente, el índice de Quick no se corrigió con la vitamina K, indicando un déficit de masa funcionante hepatocitaria; ello, junto con la positividad de los autoanticuerpos llevó a la realización de una biopsia hepática, encontrándose una necrosis hepatocitaria importante, que se resolvió tras la instauración de un tratamiento inmunosupresor.

Las hepatitis colestásicas, se definieron por Gordon et al. en 1984⁽¹¹⁾ como las que cumplen los siguientes criterios:

- Ictericia de al menos 12 semanas de evolución.
- Cifra mínima de bilirrubina de 10 mg/dl, con valores de transaminasas en disminución.
- IgM anti-VHA positivo, en ausencia de infección por otros virus.
- Ecografía del árbol biliar normal.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que hacen referencia a adultos, en los cuales la sintomatología ictericia es más evidente. En efecto, el 90% de los pacientes adultos tienen ictericia, mientras que la mayoría de las hepatitis en niños son asintomáticas, mostrando ictericia únicamente el 25-30% de ellas⁽¹²⁾. Esto hace que nos podamos cuestionar el aplicar estos criterios en la edad pediátrica, principalmente en cuanto al criterio cronológico del tiempo de evolución, por cuanto una ictericia intensa que persiste más de dos semanas en el niño no es habitual. Asimismo, el que se acompañe de prurito nos indica que se trata de una forma colestásica, puesto que se trata de un síntoma excepcional en los niños, al contrario que en los adultos.

Lo ocasional de la evolución hacia la colestasis en el contexto de la hepatitis por virus A, así como lo aparatoso de la sintomatología, hace que, en ocasiones, sea difícil el diagnóstico, y que se haya confundido con otros procesos⁽¹³⁾, lo cual puede llevar a exploraciones complementarias innecesarias. La evolución en los casos de hepatitis aguda colestásica es generalmente favorable, con normalización progresiva de las cifras de bilirrubina y de transaminasas, así como del resto de variables bioquímicas alteradas. En este sentido, hay que destacar en nuestra serie, que de las enzimas que ponen de manifiesto el grado de colestasis, la fosfatasa alcalina apenas si se modifica, siendo las que más alteración muestran la GGT y la 5' NT, quizá por el carácter agudo del proceso, de forma diferente de lo que ocurre en adultos.

En relación con el virus de la hepatitis B, la aparición de una colestasis podría hacernos pensar que existe una reactivación de

una hepatopatía crónica, bien por el predominio de las formas mutantes del virus o por sobreinfección delta. Ambas situaciones se deben descartar, basándonos, tanto en datos clínicos, como analíticos.

Evidentemente, siempre hay que comprobar la integridad del árbol biliar, mediante la ecografía hepatobiliar, encontrándose que dichas ecografías son generalmente normales, aunque se ha descrito en algún caso engrosamientos de la pared vesicular, superiores a 10 mm⁽¹³⁾, cuando la normalidad es de hasta 2 mm. En nuestra serie, uno de los niños presentó un engrosamiento de 6,8 mm.

El pronóstico de la ictericia colestasis en los niños no difiere del de la forma habitual, anictérica, de la hepatitis viral aguda. La recuperación total es la norma, en un tiempo no superior a un mes. Únicamente la paciente que sufrió una insuficiencia hepatocelular subaguda a causa de una hepatitis autoinmune presentó un período de convalecencia más prolongado (3 meses).

Dada la buena evolución, no es necesario ningún tratamiento específico. Algunos autores han usado en las formas colestásicas graves la resino-colestiramina⁽¹⁴⁾ y los corticoides (intravenosos u orales), habiendo observado que estos últimos producen un descenso rápido de las cifras de bilirrubina. Su uso se debe desaconsejar en las formas secundarias a VHB o VHC por la evolución potencial que presentan hacia la cronicidad, que se incrementaría en caso de favorecerse la replicación viral con la terapia corticoidea.

Ante la existencia de una colestasis en el contexto de una hepatitis viral aguda, es imprescindible el determinar el estado de la función hepatocelular para descartar, en primer lugar, la posibilidad de un fallo hepático. Si la función hepatocitaria se conserva dentro de los límites de la normalidad, y la etiología es el virus A de la hepatitis, el pronóstico es excelente, y no es necesario realizar otro tipo de exploraciones complementarias. En el caso de una hepatitis por virus B, el pronóstico es igualmente benigno; sin embargo, no hay que olvidar que se puede tratar de una reactivación de un proceso crónico subyacente. Por último, es imprescindible realizar marcadores de autoinmunidad (ANA, SMA -preferentemente determinando la reactividad antiactina- o LKMA), siempre que nos encontremos una ictericia marcada en la edad pediátrica, y en el caso de que aparezcan, realizar una biopsia hepática para valorar el grado de lesión y su actividad, ya que la forma más frecuente de inicio de la hepatitis autoinmune es de tipo colestásico⁽¹⁵⁾. No obstante, esta forma de hepatitis es también muy agresiva desde el punto de vista biológico, observándose alteraciones en la síntesis hepática en todos los casos, así como indicadores de inflamación elevados.

Como conclusión, la hepatitis colestásica es una forma infrecuente de evolución de hepatitis aguda, que en la mayoría de ocasiones es secundaria a infección por VHA, aunque puede te-

ner otras etiologías, y que clínicamente se caracteriza por ictericia prolongada, de duración variable (en niños menor que en adultos), prurito y cifras elevadas de bilirrubina sérica, con predominio de la fracción directa. Tiene una evolución favorable en el caso de las hepatitis virales, siendo innecesaria, generalmente, la biopsia hepática, salvo en el caso de que existan indicadores de cronicidad o presencia de autoanticuerpos.

Bibliografía

- 1 Roy C, Silverman A, Alagille D. Acute and chronic viral hepatitis. En: C Roy, A silverman, D Alagille (eds). *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4ª ed. Mosby Co. St Louis 1995: 684-711.
- 2 Rainer Poley J. Viral hepatitis. En: M Gracey, V Burke (eds). *Pediatric Gastroenterology and Hepatology*. 3ª de Blackwell Scientific Publications. Oxford 1993: 640-683.
- 3 Eppinger H. *Die Leberkrankheiten: allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber*. Vienna. Julius Springer, 1937.
- 4 Persaud D, Bagaru B, Greco MA, Nachman S, Mittal K, Chandwani S, Krasinski K, Borkowsky W, Kaul A. Cholestatic hepatitis in children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:492-498.
- 5 Sciote R, Van Damme B, Desmet VJ. Cholestatic features in hepatitis A. *J Hepatol* 1986; **3**:172-181.
- 6 Feinstone SM. Hepatitis A. En: H Popper, F Schaffner (eds). *Progress in Liver Diseases*, Vol VIII. Orlando. Grune & Stratton, 1986: 299-310.
- 7 Calvo Rigual F, Hernández Aguilar MT, Hervás Andrés A. Hepatitis colostásica por virus A. A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1991; **34**:235-236.
- 8 Codoñer Franch P, Rico Marí E, Maset Maldonado J, Tío Guillamón MD, Marco Orts F. Hepatitis colestásica debida a la asociación amoxicilina-clavulánico. *Acta Ped Esp* 1992; **50**:491-494.
- 9 Motoo Y, Sanabu N, Watanabe H, Okai T, Nakanuma Y. Prolonged intrahepatic cholestasis in acute-onset, severe autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 1997; **32**:410-413.
- 10 Nikias G, Batts K, Czaja A. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994; **21**:866-871.
- 11 Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, Schiff ER. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute Hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984; **101**:635-637.
- 12 Tong MJ, el Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995; **171**:S15-18.
- 13 Hermier M, Pouillaide JM, Descos B, Lachaux A, Regent P. Hépatite virale à forme cholestatique et épaississement des parois des voies biliaires intrahépatiques. *Arch Fr Pediatr* 1987; **44**:605-606.
- 14 Corpechot C, Cadranet JF, Hoang C, Assogba U, Beaumont JL, Rogeaux O, Lunel F. Hépatite virale A cholestatique de l'adulte. Étude clinique, biologique et histopathologique de 9 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; **18**:743-750.
- 15 Gregorio GV, Portmann B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology* 1997; **25**:541-547.