

Hepatitis isquémica en una paciente con enfermedad hepática poliquística

Raúl Carrillo Esper, * Yaret Sofía Ornelas Arroyo,** Salomón Aguilar Medina**

RESUMEN

La enfermedad hepática poliquística es un padecimiento poco frecuente; su prevalencia es de 0.05 a 0.13%. Se caracteriza por ser autosómica dominante y por múltiples quistes. Las mutaciones genéticas descritas asociadas son PRKCSH y SEC63. Las principales complicaciones descritas son: hemorragia, infección y síntomas secundarios a la compresión de órganos vecinos por la hepatomegalia resultante. La hepatitis isquémica, también conocida como hepatitis hipóxica, se caracteriza por necrosis centrolobulillar y elevación masiva de las aminotransferasas secundarias al estado de choque. La asociación entre estos dos padecimientos no se ha reportado. El objetivo de este artículo es describir el caso de una paciente con enfermedad hepática poliquística que resultó con hepatitis isquémica secundaria a choque hemorrágico y describir los principios generales de estas dos enfermedades.

Palabras clave: hepatitis isquémica, enfermedad hepática poliquística, choque hemorrágico.

ABSTRACT

Adult polycystic liver disease (APLD) is a rare condition with a prevalence of 0.05% to 0.13%. APLD is characterized by autosomal dominant inheritance and numerous hepatic cysts. Mutations in two distinct genes, PRKCSH and SEC63, are associated to liver cysts. The principal complications are bleeding, infection or compressive symptomatology secondary to massive hepatic cyst disease. Ischemic hepatitis, also known as hypoxic hepatitis, is characterized by centrilobular liver cell necrosis and sharply increasing serum aminotransferase levels in a clinical setting of shock. The association between these two entities has not been reported. The aim of this paper is to describe the case of a patient with polycystic liver disease who developed ischemic hepatitis after hemorrhagic shock and review the principles of these two entities.

Key words: ischemic hepatitis, polycystic hepatic illness, hemorrhagic shock.

La hepatitis hipóxica es un incremento masivo, pero transitorio, en las concentraciones de transaminasas séricas secundario a un desequilibrio entre el aporte hepático de oxígeno y las demandas.¹ Los pacientes con daño hepático previo son particularmente susceptibles. La enfermedad quística del hígado representa un grupo

heterogéneo de enfermedades, con diferente etiología, prevalencia y manifestaciones clínicas. La mayoría de los quistes hepáticos se encuentra de manera incidental en estudios de imagen, tienen un curso benigno y asintomático y rara vez se asocian con morbilidad y mortalidad importante.² El objetivo de este trabajo es comunicar una interesante asociación de enfermedad hepática poliquística autosómica dominante y hepatitis isquémica secundaria a choque hemorrágico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 85 años de edad, con antecedentes familiares de enfermedad poliquística hepática en su madre. Ingresó al hospital con choque séptico y tensión arterial de 81/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 38 por minuto. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis de 20,400, con predominio de polimorfonucleares (PMN) 86%, crea-

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra. México 14050, DF.

Recibido: 10 septiembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Ornelas-Arroyo YS, Aguilar-Medina S. Hepatitis isquémica en una paciente con enfermedad hepática poliquística. Med Int Mex 2011;27(2):193-197.

tinina de 3.04 mg/dL (0.64-1.27 mg/dL), nitrógeno ureico en sangre (BUN) 24.3 mg/dL (8-20 mg/dL), pruebas de funcionamiento hepático con hiperbilirrubinemia de 4.47 mg/dL (0.4-1.5 mg/dL), a expensas de bilirrubina directa (BD) 3.18 mg/dL (0-0.3 mg/dL), bilirrubina indirecta (BI) 1.29 mg/dL (0.3-1.4 mg/dL), alaninamino transferasa (ALT) 151 U/L (17-63 U/L), aspartatoamino transferasa (AST) 210 U/L (15-41 U/L), fosfatasa alcalina (FA) 97 U/L (32-91 U/L), gamaglutamil transpeptidasa (GGT) 376 U/L (7-50 U/L), deshidrogenasa láctica (DHL) 270 U/L (98-192 U/L). El ultrasonido de abdomen mostró múltiples quistes hepáticos, en ambos lóbulos, el mayor en el derecho, además de observarse a la vesícula biliar aumentada de tamaño, con pared engrosada, aire y líquido libre en la cavidad abdominal (Figura 1). La TAC de abdomen corroboró la existencia de múltiples quistes hepáticos pero sin quistes renales o pancreáticos. (Figura 2) Con el diagnóstico de piocollecisto y enfermedad hepática poliquística se le realizó una laparotomía exploradora y colecistectomía. Durante el procedimiento quirúrgico tuvo hemorragia de difícil control, cuantificada en 5 L, y choque hemorrágico, por lo que se realizó empaquetamiento para control de la hemorragia.

Ingresó a la unidad de terapia intensiva con choque séptico y hemorrágico, por lo que se inició la reanimación guiada por metas, ventilación mecánica invasiva, antibióticos y transfusión de hemoderivados, con lo que se logró la estabilidad hemodinámica. Se le realizó otra laparotomía dos días posteriores a su ingreso para desem-

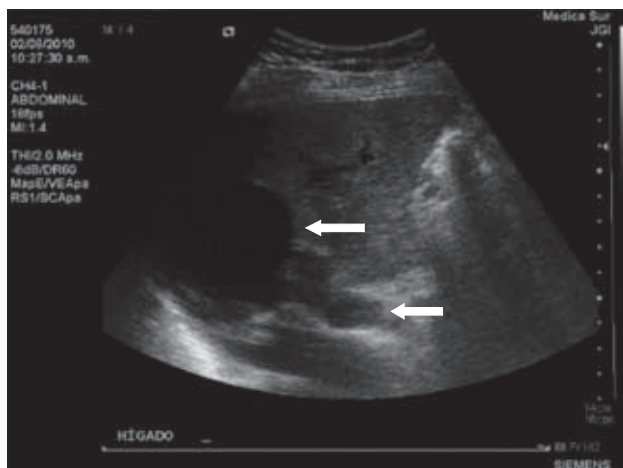


Figura 1. Ultrasonido hepático en donde se observan quistes hepáticos en el lóbulo derecho. (Flechas)

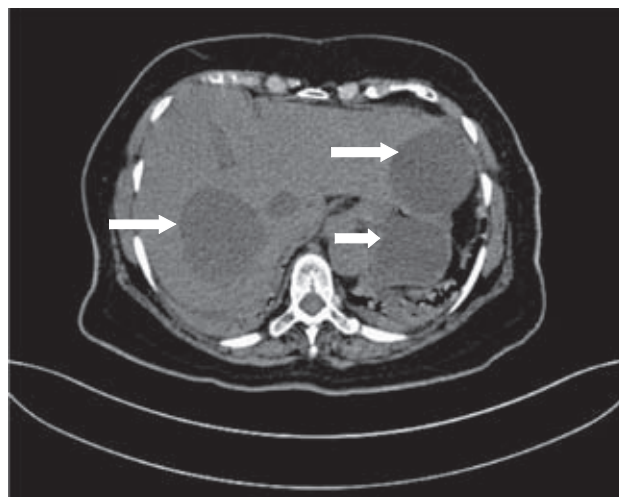


Figura 2. Tomografía simple de abdomen en donde se observan múltiples quistes hepáticos. (Flechas)

paquetamiento y lavado de la cavidad abdominal. Durante su estancia en la unidad de terapia intensiva la paciente cursó con elevación progresiva de transaminasas, DHL y bilirrubinas, la FA y GGT tuvieron incremento moderado y el INR permaneció en rango normal, con pico máximo al tercer día de estancia. Conforme las condiciones de la paciente mejoraron y se optimizó la perfusión esplácnica, las concentraciones de transaminasas y DHL disminuyeron, normalizándose al décimo día. Cuadro 1

DISCUSIÓN

La enfermedad hepática poliquística es autosómica dominante y diferente a la poliquistosis hepática asociada con quistes renales y pancreáticos. En la enfermedad poliquística renal los quistes hepáticos son la manifestación extrarrenal más común, se caracteriza por tener patrón de herencia autosómico dominante por mutación en el gen PKD1 en 85% de los casos y en el gen PKD 2 en el resto, así como autosómico recesivo por mutación en el gen PKHD1.²

La enfermedad poliquística hepática se caracteriza por el desarrollo progresivo de múltiples quistes hepáticos originados del epitelio biliar y sin comunicación con la vía biliar. Predomina en el género femenino y sus manifestaciones se acentúan con la edad, de aproximadamente 10% en pacientes menores de 30 años a más de 50% en pacientes mayores de 60 años.^{2,3} Existen dos tipos de mutaciones que ocasionan esta enfermedad: mutación en

Cuadro 1. Patrón evolutivo de pruebas de función hepática.

Fecha	Tgp/Alt 17-63 U/L	Tgo/Ast 15-41 U/L	Fa 32-91 U/L	Ggt 7-50 U/L	Dhl 98-192 U/L	Inr .5-1.9	B. Total .4-1.5 mg/dL	B. Directa 0-0.3 mg/dL	B. Indirecta .3-1.4 mg/dL
02/08/2010	151	210	97	376	270	1.07	4.47	3.18	1.29
02/08/2010	702	1154	41	46	2055	1.29	1.87	0.9	0.97
03/08/2010	731	1447	47	40	1922		5.11	3.8	1.29
04/08/2010	480	794	60		389	0.99	6.94	4.89	1.2
04/08/2010	501	793	60	43	391	1.04	7.14	4.8	2.26
05/08/2010	309	327	61	49	245	1.04	7.45	5.41	2.04
06/08/2010	194	136	68	55	190		4.76	3.17	1.59
07/08/2010	116	77	72	70	238	1.15	3.19	1.81	1.38
08/08/2010	74	54	73	77	212	1.09	2.3	1.19	1.11
09/08/2010	61	46	75	79	210	1.04	2.51	1.37	1.14
10/08/2010	52	48	81	103	242		2.36	1.31	1.05
11/08/2010	46	45	82	104	236		2.4	1.21	1.19

el gen PRKCSH que codifica la hepatocistina y otra en el gen SEC63 localizado en el cromosoma 6q21 que codifica la SEC63p, involucrada en la traslocación de proteínas en el retículo endoplásmico.³

Lo común es que los pacientes cursen asintomáticos y la mayoría de los casos se diagnostica incidentalmente en estudios de imagen. Cuando hay síntomas suelen deberse al crecimiento masivo del hígado y al efecto de masa de los quistes e incluyen: disnea, saciedad temprana, reflujo gastroesofágico, oclusión del flujo venoso hepático, compresión de la vena porta, vena cava o conductos biliares.^{2,3} Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad hepática poliquística son: infección, hemorragia y transformación maligna.³ Al momento de escribir este reporte no se encontró en la bibliografía la asociación entre ésta y la hepatitis isquémica, lo que realza su importancia.

La hepatitis isquémica, también conocida como hepatitis hipóxica o hígado de choque, es secundaria a la hipoperfusión y al aporte inadecuado de oxígeno a los hepatocitos centrolobulillares, lo que resulta en necrosis. Es una causa frecuente de daño hepatocelular agudo en pacientes en la unidad de terapia intensiva, lo que representa en algunas series el 1% de los pacientes admitidos.¹

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad son:^{1,4}

1. Estado de choque, hipoperfusión esplácnica e hipoxia.
2. Elevación masiva pero transitoria de las concentraciones de transaminasas séricas de por lo menos 20 veces el límite superior de la normalidad.

3. Exclusión de otras causas de daño hepatocelular.

El hígado recibe de 20 a 30% del gasto cardiaco, 70% a través de la vena porta y 30% a través de la arteria hepática, puede extraer hasta 95% del contenido de oxígeno del flujo sanguíneo. La compleja vasculatura hepática y los altos requerimientos metabólicos lo hacen particularmente vulnerable a alteraciones circulatorias.¹ La gravedad de la lesión hepática depende de los vasos sanguíneos involucrados y el grado en que la lesión se relaciona con congestión hepática pasiva o disminución en la perfusión. Aunque la patogenia de la hepatitis isquémica es multifactorial, la vía final común es la disfunción hepatocelular secundaria a concentraciones críticamente bajas de oxígeno.⁵ Cualquier causa de choque o inestabilidad hemodinámica puede ocasionar daño hepático isquémico; sin embargo, el estado de choque no es una situación *sine qua non* en la fisiopatología de la hepatitis isquémica. Henrion⁶ en una serie de casos encontró la asociación de hepatitis isquémica con hipotensión grave y choque profundo únicamente en 50% de los mismos. Otros factores que pueden contribuir a su desarrollo incluyen: hipoxemia, extracción inadecuada de oxígeno por los hepatocitos o incremento en sus demandas metabólicas. Histológicamente existe congestión de la vena centrolobulillar, infiltración por polimorfonucleares, desintegración del núcleo celular de los hepatocitos y necrosis centrolobulillar.^{2,4} El área que rodea a la vena central, o zona 3 acinar, es el área más susceptible al daño isquémico.⁴

En el caso reportado se presentó un mecanismo fisiopatológico de lesión interesante, ya que además del choque hemorrágico e hipoperfusión esplácnica y hepática secundarias a éste, la enferma cursó con choque séptico, padecimiento que condiciona mayor daño microcirculatorio hepático, lo que de seguro acentuó el desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno de los hepatocitos. (Figura 3)

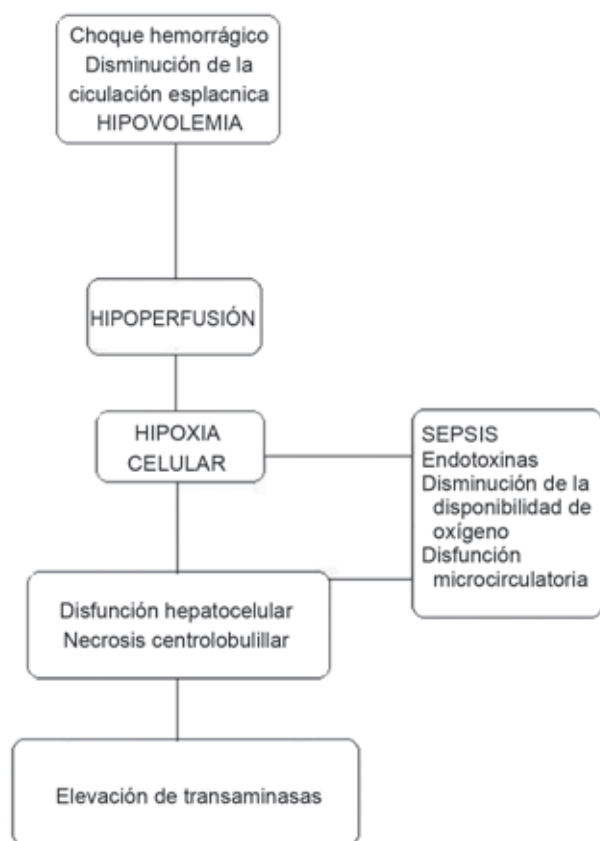


Figura 3. Mecanismo de lesión hepática

El diagnóstico puede establecerse con base en la clínica y criterios bioquímicos, la biopsia hepática no es indispensable para el diagnóstico. En general, los pacientes con hepatitis isquémica son mayores de 60 años, con múltiples comorbilidades y característicamente la lesión hepática suele ser precipitada por un evento agudo^{1,4}. Fuchs,⁷ en un estudio clínico observacional, mostró que más de 90% de los pacientes tenían tres o más comorbilidades asociadas; la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca izquierda. Los síntomas incluyen: debilidad, dolor abdominal en el

cuadrante superior derecho, hepatomegalia y congestión hepática. Champeon⁸ y Grimaud⁹ describieron tres fases en la evolución de la hepatitis isquémica: fase inicial de daño, fase intermedia de alteración funcional, y una fase final de recuperación. Las concentraciones de transaminasas séricas y DHL se elevan 12 a 48 h después del evento inicial, la DHL suele llegar antes a un pico máximo. Las transaminasas disminuyen en 50% en las 72 horas posteriores a que se ha eliminado el evento precipitante. El INR ocasionalmente puede incrementarse casi siempre después del pico de transaminasas. También puede haber hiperbilirrubinemia; sin embargo, la ictericia es excepcional. En el ultrasonido hepático pueden observarse áreas hipoeoicas y por tomografía se pueden observar hipodensidades parenquimatosas difusas.¹

El pronóstico depende de las comorbilidades y de la condición que llevó al enfermo al estado de hipoperfusión esplácnica más que a la disfunción hepatocelular. La mortalidad varía de 25-73%. Fuhrmann⁴ encontró como predictores independientes de mortalidad en pacientes con hepatitis isquémica, presencia de choque séptico (IC 1.42-19.89), INR mayor a 2 (IC 1.19-8.86), calificación de SOFA al ingreso mayor a 10 (IC 1.04-7.79). Así mismo pacientes dentro de la unidad de cuidados intensivos con terapia con vasopresores, presentan mayor riesgo de mortalidad.¹⁰

No existe tratamiento específico para la hepatitis isquémica. El aspecto decisivo del tratamiento es mejorar la perfusión y oxigenación del lecho esplácnico y el control de la condición desencadenante de la hipoperfusión hepática y las comorbilidades asociadas de manera temprana y oportuna.¹

CONCLUSIÓN

La enfermedad hepática poliquística es poco frecuente, las complicaciones asociadas son: infecciones, hemorragia y transformación maligna; sin embargo, a la fecha no se ha reportado asociación de ésta con hepatitis isquémica, de ahí la relevancia de esta publicación.

REFERENCIAS

1. Ebert EC. Hypoxic Liver Injury. *May Clin Proc* 2006; 81:1232-1236.

2. Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, McFann K, Doctor RB, Drenth JP et al. Polycystic liver: clinical characteristic of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int* 2008; 28:264-270.
3. Onori P, Franchitto A, Mancinelli R, Carpino G, Alvaro D, Francis H, et al. Polycystic Liver Disease. *Dig Liver Dis* 2001; 42:261-271.
4. Fuhrmann V, Kneidenger N, Herkner H, Nikfardjam M, Heinz G. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009 35:1397-1405.
5. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic Hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007; 46: 1063-1070.
6. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study en 142 consecutive cases. *Medicine* 2003; 82: 392-406
7. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26:183-186.
8. Champeon H, Jones RT, Trump BF, Decker R, Wilson S, Miginski M, et al. A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock. *Sur Gynecol Obstet*, 1976; 142: 657-663.
9. Grimaud D, Philip F, Livrelli N, Sudaka P, Maestracci P. Biological study of the human liver in shock. *Ann Anesthesiol Fr* 1979; 20: 79-88.
10. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis-epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 129-139.