

ESCUELA CLINICO QUIRURGICO "JOAQUIN
ALBARRAN"

Colestasis intrahepática.

Presentación de siete casos

Por los Dres.:

ANTONIO SENTÍ PAREDES, JOSÉ PERIRA GUIARDINÚ JESÚS
GANDUL PÉREZ, CÉSAR MUÑIZ RUIZ

INTRODUCCION

La clasificación de los ícteros desde el punto de vista práctico en los tipos médicos y quirúrgicos, es un hecho que se realiza en líneas generales con bastante facilidad y frecuencia en las salas de clínica.

Comúnmente se hace el diagnóstico de ictericia hepatocelular, bien por hepatitis viral o por cirrosis hepática o ictericia de tipo quirúrgico, por litiasis o neoplasia situada a nivel de las vías biliares extrahepáticas. No obstante, desde hace cierto tiempo se han venido estudiando un pequeño grupo de ictericias en las cuales los aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos coinciden con los encontrados en las obstrucciones extrahepáticas; pero sin

estar ésta presente y que han sido designadas con el nombre de colestasis intrahepática. Sobre este grupo de ictericias se han ocupado ampliamente *Popper* y *Schaffner*.⁹ Considerando las múltiples causas que pueden producir este cuadro, es bueno designar a la colestasis intrahepática como un síndrome.

Ya desde hace algún tiempo *IFatson* y *Hoffbauer*^{*} habían invocado a la hepatitis viral como causa de un cuadro de colestasis intrahepática a los que ellos designaron hepatitis colangiográfica. Más adelante se fueron reportando una serie de sustancias que producían un cuadro similar y entre ellas la Sulfadiacina,⁴ el Methimazole,⁵ Carbarsone,⁶ el grupo de esteroides y anabólicos, donde sobresale la producida por la Metiltestosterona,⁷ siendo ésta la droga reportada como la más antigua dentro de este grupo y se señalan además otros medicamentos anabólicos como el Norethynodrel y Mestranal (Enovid).⁸ No menos importante y más frecuentes son los casos reportados por el uso de los derivados de la Fenotiazina, ocupando un lugar prominente la Clorpromacina.^{8*10*11*12} En nuestro medio ha sido publicado un caso de ictericia debida a esta droga, teniendo como manifestación una ictericia obstructiva intrahepática (Albacete, Blattner y Redondo) La droga se había administrado por vía oral.

9 Profesores Auxiliares de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana, en el Hospital Escuela Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán", Vía Blanca y calle 26, Cerro, Habana, Cuba.

10 Instructor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana en el R. C. M.

Junio 30. 1969

Hospital Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán", Vía Blanca y calle 26, Cerro, Habana, Cuba.

11 Patólogo Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Escuela "Joaquín Albarrán", Vía Blanca y calle 26, Cerro, Habana, Cuba.

Más raramente se ha reportado a la Nitrofurantoina¹¹ como causante del síndrome que nos ocupa. Además, son capaces de producirlo el Paraminosalicílico, Eritromicina, la Clorpropamida (Diabinese) .¹⁵ Este síndrome ha sido observado en el curso del llamado íctero idiopático del embarazo,¹⁶ en la ictericia obstructiva recurrente benigna,^{17,18} en la hepatitis aguda alcohólica, en la cirrosis postnecrótica y en la enfermedad de *Hodgkin*.¹⁹

Para una mejor comprensión de este síndrome haremos un recuento breve de la automofisiología del sistema biliar.

La bilirrubina es un producto de la degradación de la hemoglobina en el SRE y transportada por la sangre hasta el sinusoides hepático y penetra en la célula a través de las microvellosidades para pasar a los microsomas donde se conjugará con los glucorónicos y otras sustancias. Ya conjugada, es llevada al polo excretor de la célula para ser vertida en los canalículos los cuales no son nada más que los canales entre las propias células hepáticas. Estos canalículos se vacían dentro de los ductulos o colangiolos o canales de Hering que pasan a formar los conductos interlobulares, siendo éste el primer canal biliar que va acompañado de una rama de la arteria hepática y de la vena porta. A su vez estos canales o conductos se unen para formar los conductos biliares septales y así hasta que se forman los conductos hepáticos principales que parten tanto del lóbulo derecho como el izquierdo.

La colestasis intrahepática puede ser producida por la interferencia al libre flujo de la bilis en cualquier parte del sistema

biliar antes descrito o sea desde los microsomas de las células hepáticas hasta las vías biliares principales, pudiendo hacerse una clasificación anatómica siguiendo a la *Shcrlock*, la cual a su vez establece un concepto anatómico, clínico y bioquímico de la misma.

CONCEPTO ANATOMICO

Con el microscopio de luz pueden observarse acumulaciones de bilis en las células hepáticas, células de Kupffer y canalículos, que por medios de histología se demuestra que es bilis conjugada. Se encuentra gran acumulación de pigmento en las áreas: centrozonales con excepción de la cirrosis biliar primaria que es peri portal. Las células hepáticas muestran también degeneración plumosa de su citoplasma, siendo pues muy escasa la regeneración celular, así como la hiperplasia nodular.

Desde el punto de vista del microscopio electrónico pueden observarse ciertas alteraciones de las microvellosidades, encontrándose estas dilatadas, disminuidas en número, edematosas y distorsionadas. El aparato de Golgi juega un papel importante en la secreción biliar, así como en la concentración, transporte y excreción biliar. En los casos de colestasis pueden encontrarse vacualización del mismo, además la formación de vesículas pericanaliculares cargadas de bilis; aumento de los lisosomas y alteraciones de las mitocondrias en el sentido de observarse ciertas formaciones intramitocondriales que recuerdan figuras de mielina. También se señalan elongación y encorvamiento de las mismas.

CONCEPTO CLINICO

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentra en primer término, la ictericia

que se desarrolla lentamente, no existiendo fiebre persistente ni dolor. No obstante, en hepatitis viral colostática puede hacer su presentación con cierto grado de dolor y fiebre. El prurito es un síntoma bastante frecuente. Las heces fecales son pálidas debido a la interferencia del flujo biliar al intestino, pudiendo ser éstas también voluminosas y grasosas. Puede encontrarse deficiencias de ciertas vitaminas como la A, D y K.

CONCEPTO BIOQUIMICO

Todos los constituyentes de la bilis muestran su aumento en el suero. La conjugación de las sustancias biliares se encuentran intactas, siendo su excreción defectuosa. Por lo tanto, aumentan en el suero la bilirrubina conjugada, sales biliares, fosfatada alcalina.

Cuando la B.S.P es administrada, es retenida en la sangre en forma conjugada. Aumenta igualmente el colesterol, así como las lipoproteínas de baja densidad. El urobilinógeno urinaria es excretado en la orina en proporción inversa a la cantidad de bilis que alcanza el intestino.

Desde el punto de vista etiológico *Sherlock* señala distintas causas con su topografía lesional:

A-A Nivel Hepatocelular

—Por trastorno excretorio más allá de los microsomas. Síndromes de Dubin-Jhonson y Rotor. En el primero hay depósito en el citoplasma de un pigmento parecido a la melanina, en el segundo hay ausencia de pigmento.

—Hepatitis viral colostática: Hepatitis colangioliática que simula íctero obstructivo. En este caso se puede decir que probablemente representa una exageración de la colestasis que marca los estados iniciales de la hepatitis viral.

Clínicamente se caracteriza por ictericia de más de 3 semanas con buen estado general, prurito, así como aumento del colesterol y fosfatasa alcalina, estando poco aumentadas las transaminasas.

—Cirrosis postnecrótica. En ciertos números de casos se han encontrado formas colostáticas con ictericia, xantoma, aumento de la fosfatasa alcalina, colesterol, hecho ya reportado por *Datta, Sherlock y Scheuier*.

B-Colestasis Canalicular y Pericanalicular

—Aquí se incluyen las producidas por drogas especialmente la metil-testosterona y otras drogas esteroideas. Se observa una colestasis pura sin reacción celular en las zonas portales no encontrándose afectados los colangiolo y conductillos. Los autores colocan el sitio de la colestasis a nivel postmicro-sómico y canalicular. Las drogas corticoideas no tienen efecto sobre el íctero. Existen otras drogas esteroideas asociadas con esta reacción tales como Norethandrolone, Norethynodrel, Methandiemone, Mestranol, Lynoestrol, Norethysterone.

—Enfermedad de Hodgkin. Aparte de la ictericia por hemolisis, infiltración parenquimatosa o de vías biliares principales, puede observarse colestasis intrahepática.

C-Colestasis de colangiolo.

—Se caracteriza por reacción celular en zonas portales más el cuadro común de colestasis.

—Se señalan aquí a la Clorpromacina y otras drogas promacinas. La infiltración portal muestra mononucleares y eosinófilos.

—Colestasis idiopática recurrente. Proceso descrito en 1959 por *Summers-kiel* v *Walsh*²¹ en dos pacientes con múltiples episodios de ictericia colostática de etiología no conocida. El estudio colangiográfico y laparoscópico fue negativo. El inicio está asociado con prurito, síntomas al parecer gripales y vómitos. La ictericia aparece y persiste por 3 ó 4 meses. El hígado muestra las alteraciones propias de la colestasis e infiltrado porta con mononucleares. Se acepta que en cierto grado pudiera ser de origen congénito, ambiental o de ambas.

D-Colestasis a nivel de colangioloos y conductos biliares interlobulares y septales.

—Cirrosis biliar primaria (cetero crónico obstructivo intrahepático). Más frecuente en mujeres de mediana edad, con ictericia de comienzo insidioso, usualmente precedido de prurito. La muerte ocurre por insuficiencia hepática al cabo de 2 a 7 años. En un estadio inicial el proceso se caracteriza por reacción granulomatosa no supurativa crónica en que participan los conductos interlobulares y septales con distorsión y ruptura de los mismos, estableciéndose al final una cirrosis septal (*Schaffner y Popper*). En este proceso se encuentra un test de inmunofluoresceína positiva.

—Atresia biliar intrahepática. Puede encontrarse en todos los sitios del árbol biliar desde los colangioloos hasta las vías biliares principales. El cuadro recuerda cirrosis biliar.

E-Colestasis a nivel septal y grandes conductos intrahepáticos.

—Colangitis esclerosante. Consiste en un proceso inflamatorio crónico y fibroso en te de los grandes conductos intrahepáticos.

Existen dos variedades, primaria y secundaria. Siendo la primera un proceso inflamatorio submucoso y fibrosis, fundamentalmente de los conductos biliares extrahepáticos, encontrándose en la biopsia hepática cambios inflamatorios y fibrosis en los tractus portales sin reduplicación de los conductillos interlobulares, con participación del proceso esclerosante de las ramas intrahepáticas. Se ha descrito asociado este proceso a colitis ulcerativa, fibrosis retro-peritoneal y exoftalmus bilateral.

La forma secundaria está asociada a obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.

—*Cclangiocarcinoma.*

Carcinoma del hígado que puede asentar en los conductos biliares intralobulares y ductales, pudiendo dar perfectamente colestasis intrahepática.

MATERIAL Y METODO

Se escogen 7 casos de colestasis intrahepática, de los casos observados por el servicio de gastroenterología de nuestro hospital, en el período 1961-1967.

Se realizó Historia Clínica detallada, estudios funcionales hepáticos, fosfatasa alcalina, colesterol, bilirrubina por el método Malley Evelyn, transaminasa pirúvica y oxalacética, electroforesis de de proteínas, estudio laparoscópico, biopsia hepática con el trocar de Vim Silverman, ya dirigida o a ciegas, estudio radiológico contrastado de las vías biliares extrahepática; se realiza también la prueba con prednisona, considerándose positiva si en 5 días la bilirrubina total desciende más de un 40% (la dosis de prednisona fue de 40 mg. día). En algunos casos se realizó la prueba de sobrecarga acuosa de Kalk. considerándose normal cuando eliminó el 100% del líquido administrado en 6 horas.

La colecistocolangiografía laparoscópica se intentó en el caso No. 1, no siendo accesible la vesícula. No se realizó en el resto por no ser necesaria para el diagnóstico final.

En el caso antes mencionado se intentó la colangiografía percutánea, no lográndose canalizar los conductillos, por no encontrarse dilatados.

Solamente uno de los casos fue llevado al salón de operaciones para una laparotomía exploradora.

REPORTE DE CASOS

CASO No. 1

Paciente H.S. Fecha de ingreso: julio 13—1966.

H.C. 68352. Edad: 62 años. Sexo: masculino. Raza: blanca.

M.I. Ictericia.

H. E. A.: Astenia y anorexia desde hace 3 semanas, pérdida de peso de 40 libras en dos meses. Desde hace 6 días orinas oscuras y coloración amarilla de piel y mucosas, prurito y heces poco coloreadas.

Al examen físico se observa ictericia intensa de fondo verdínico, huellas de rascado. Hepatomegalia de 2 traveses de dedo, lisa. No bazo.

Investigaciones-, ver cuadro adjunto.

Evolución: La ictericia duró 135 días, haciendo remisiones espontáneas y otras con el empleo de esteroides.

Laparoscopia: el aspecto endoscópico es compatible con ictericia obstructiva incompleta: hígado algo aumentado de volumen de color pardo-rojizo con jaspeado verdoso.

Biopsia hepática dirigida: Se aprecian abundantes trombos de pigmento biliar intracanalicular y retención de pigmento intracelular. Muy discreto infiltrado inflamatorio (Fig. 1).

No se realiza colecistocolangiografía laparoscópica por no ser accesible la vesícula.

Una semana después, se trata de practicar una colangiografía percutánea transhepática, iro llevándose a cabo por no hallarse los conductos dilatados.

Se realiza laparotomía exploradora, encontrando los cirujanos las vías extrahepáticas permeables. Se realiza colangiografía operatoria donde se informa permeabilidad de las vías biliares extrahepáticas.

Fue dado de alta el día 24 de octubre de 1966 con remisión del íctero y vuelto a ingresar en diciembre 24 con un cuadro similar y dado de alta el día 18 de marzo de 1967., falleciendo un mes después en un cuadro de ictericia obstructiva intensa.

El diagnóstico de necropsia fue de colangiocarcinoma de vías biliares intra y extrahepáticas. (Figs. 2 y 3).

CASO No. 2

Paciente R. H. D. Fecha de ingreso: marzo 23—1966.

H. C. 126645. Edad: 36 años. Sexo: masculino. Raza: blanca.

M. I. Ictericia.

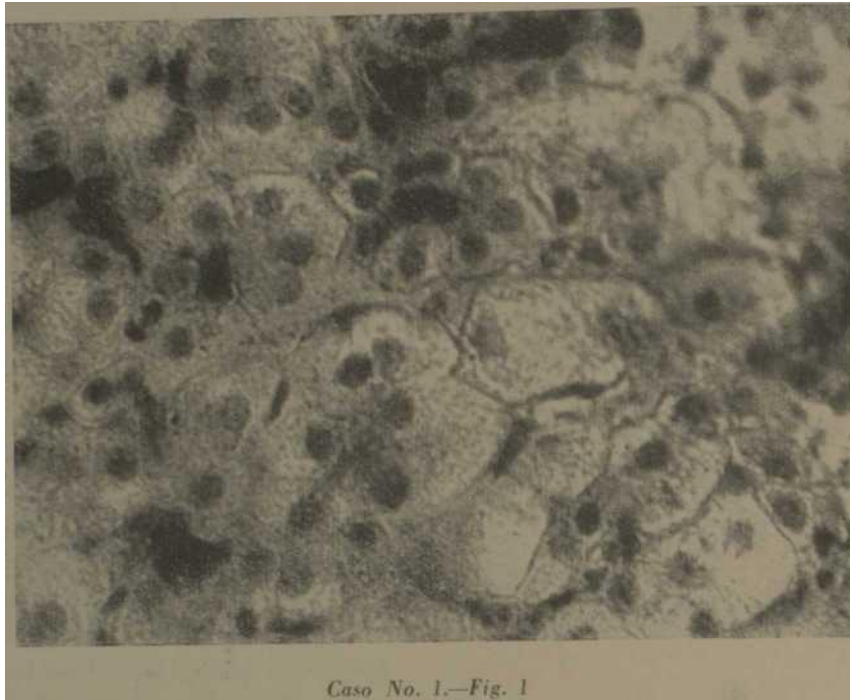
H. E. A. Antecedentes de tratamiento por tiazídicos. Cuatro días antes del ingreso, fiebre, vómitos y escalofríos, dos días después orinas color caoba y heces claras con coloración amarilla de la piel.

Al examen físico: ictericia no muy intensa. Hepatomegalia de dos traveses de dedo, lisa, no dolorosa. No bazo.

Investigaciones: ver cuadro adjunto.

Evolución: la ictericia duró 56 días. A este caso se le realizó prueba de la Prednisona, obteniéndose una buena respuesta. No se efectuó laparoscopia por haber tenido antecedentes de peritonitis T. B. con múltiples adherencias.

Biopsia hepática: Infiltrado inflamatorio difuso con severa colestasis. (Fig. 4).



Caso No. 1.—Fig. 1

La evolución fue satisfactoria, siendo dado de alta el día 25 de abril de 1966.

Caso No. 3

Paciente R. E. fecha de ingreso: junio 16—1966.

H. C. 148662. Edad: 32 años. Sexo: femenino. Raza: blanca.

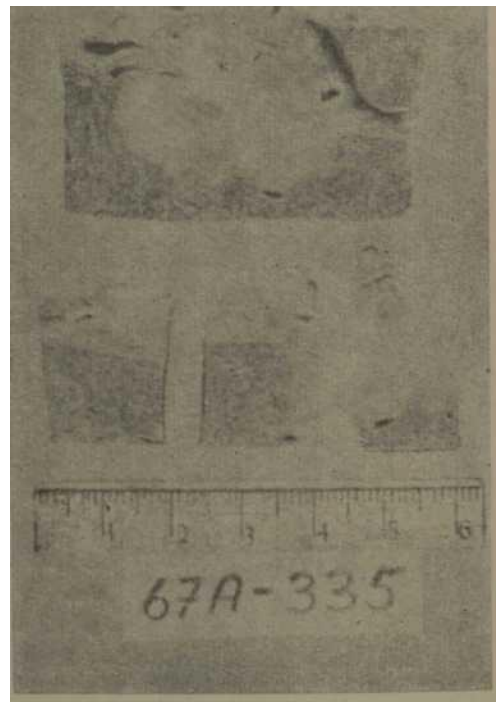
M. I. Ictericia.

H. E. A. Antecedentes de hace 10 días de astenia, anorexia y molestias en el hipocondrio derecho. Hace 4 días orinas oscuras y heces poco coloreadas.

Al examen físico: tinte icterico marcado de aspecto verdínico. Hepatomegalia de 2 traveses de dedo, lisa de borde fino, no doloroso. Bazo: matidez en área esplénica.

Investigaciones: Ver cuadro adjunto.

Evolución: tiempo de duración del ictero: 66 días. Se realizó Laparoscopia: informándose que el aspecto endoscópico es de un hígado rojizo con jaspeado verdoso discreto, siendo compatible



Caso no. 1. Fig. 2.—Se observa área tumoral de color blanquecino y aspecto fibrótico alrededor de los conductos hepáticos infiltrando parénquima.



Caso No. 1, Fig. 3.—Glándulas neoplásicas típicas rodeando un área de necrosis.

No. 1

DIAGNOSTICO: COLANGIOMA

H C. 68352

Fecha 1966	T	Bili	D	F. Ale.	Sgot (u)	Sgpt (u)	Col. mg	P.F.H.	Protro.	Ser.	Gamma
19/12	12.2	6.6			—	—	—	Normal	15		
20/12	—	—	'	—	—	—	—	—	—	40.4	24.6
29/12	5.2	1.8				—	—	—	—	—	—
<hr/>											
1967											
3/1	5.1 3.5 23.97	— — —	Normal	— — —	14/1 7.1 6.78 3.72	— — —	Normal	13.7	— — —	27/1 6.8 3.8 24.03	— — — 322
17/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25/2	20.8 13.8 21.87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18/3	20.5 13.3	—	Normal	14							

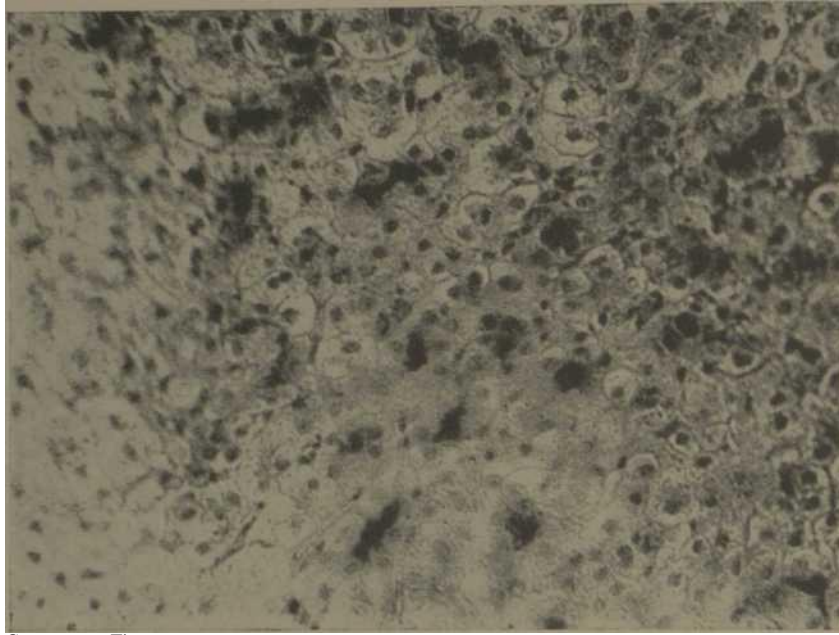
Colecisto: Normal. Biligrafina: Normal P. Esferoide: Positiva

con ictericia obstructiva intrahepática o extrahepática incompleta.

Biopsia hepática dirigida: Se observan pequeños tapones de bilis, también retención de pigmento intracelular y algunos pequeños focos de infiltrado inflamatorio. (Fig. 5).

Se realizó prueba de esteroides siendo positiva, siendo igualmente positiva la prueba de sobrecarga acuosa.

Después de desaparecido el íctero se realizó colecistografía oral y biligrafina endovenosa, siendo permeable las vías biliares extrahepáticas.



Caso no. 2.—Fig. 4

No. 2

HEPATITIS VIRAL CON COLESTASIS

Fecha 1966	H. C. 126645		F. Ale.	Sgot	Sgpt	P.F.H.	Protro.	Col.	Ser.	Gamma
	T	Bili D								
25/3	14	9.9	5.10	310	245	Alterada	13		17.3	42.9
30/3	20.7	15.7	—	—	—	Alterada	—	435.2	—	—
5/4	9.9	4.6	1.26	95	110	Alterada	—	—	17	—
23/4	0.8	0.5	1.27	38	42	Normal		196	47	18

Colecisto: Normal.

Biligrafina: Normal.

P. Esferoide: Positiva.

Fue dada de alta el día 19 de agosto de 1966.

CASO NO. 4.

Paciente L. R. A. fecha de ingreso: julio 30—1966.

H. C. 67538. Edad: 58 años. Raza: blanca. Sexo: masculino. M. I. Ictericia.

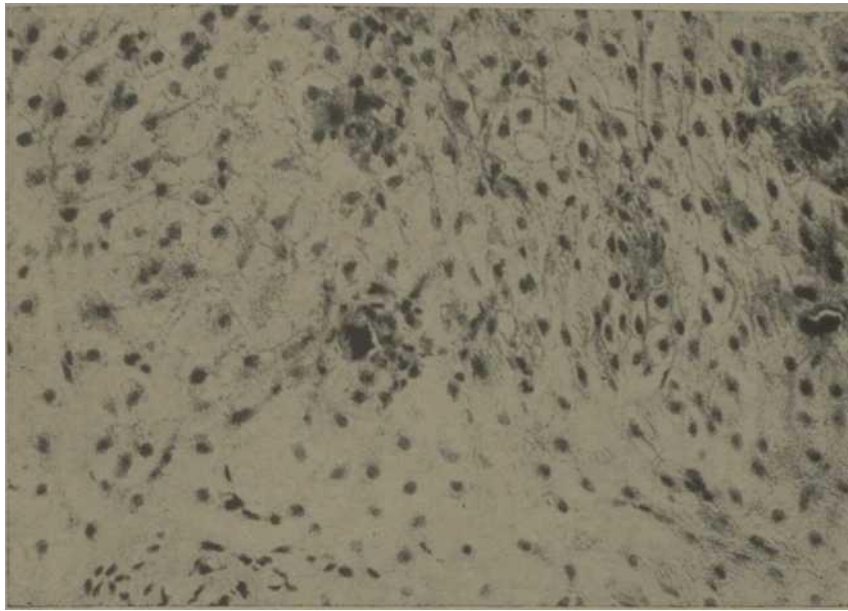
H. E. A. Hace una semana nota orinas oscuras y hace dos días coloración amarilla de la piel, así como las heces de

color blanco grisáceo. Astenia y anorexia. No prurito.

Al examen físico: tinte icterico verdínico. El hígado rebasa dos traveses de dedo el reborde costal de consistencia blanda y de borde romo. Área esplénica: matidez.

Investigaciones: Ver cuadro adjunto.

Evolución: Tiempo de duración del íctero: 75 días. No se realizó laparoscopia por amplia cicatriz de laparotomía anterior.



Caso No. 3.—Fig. 5 DIAGNOSTICO: HEPATITIS VIRAL CON COLESTASIS

No. 3

H.C. 148662

Fecha 1966	T	Bilí D	F. Ale. b.i.	Sgot (v)	Sgot (v)	Col. mg	PF.H.	Protro.	Ser.	Gamma
18/6	42.7	33.3	3.24	14	13	,	Normal	14	42.2	18.6
25/6	40.9	25.8	6.77	—	—	450.4	Normal	—	—	—
2/7	21.9	14.1	—	—	—	—	—	—	—	—
4/7	20.4	12.6	—	—	—	—	—	—	—	—
6/7	12.6	9.1	—	—	—	—	—	—	—	—
12/7	8.1	2.9	—	—	—	—	—	—	—	—
29/7	4.7	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—
30/7	2.3	0.08	—	—	—	196	—	—	—	—

Colecisto: Normal.

Bilirufina: Normal.

P. Esteroides: Positiva

Biopsia hepática transcotal: Retención de pigmento y pequeños tapones de bilis. Discreto infiltrado inflamatorio (Fig. 6).

Se realizó prueba de esferoides y prueba de sobrecarga acuosa siendo positivas las dos investigaciones.

La evolución fue satisfactoria siendo dado de alta el 15 de octubre de 1966.

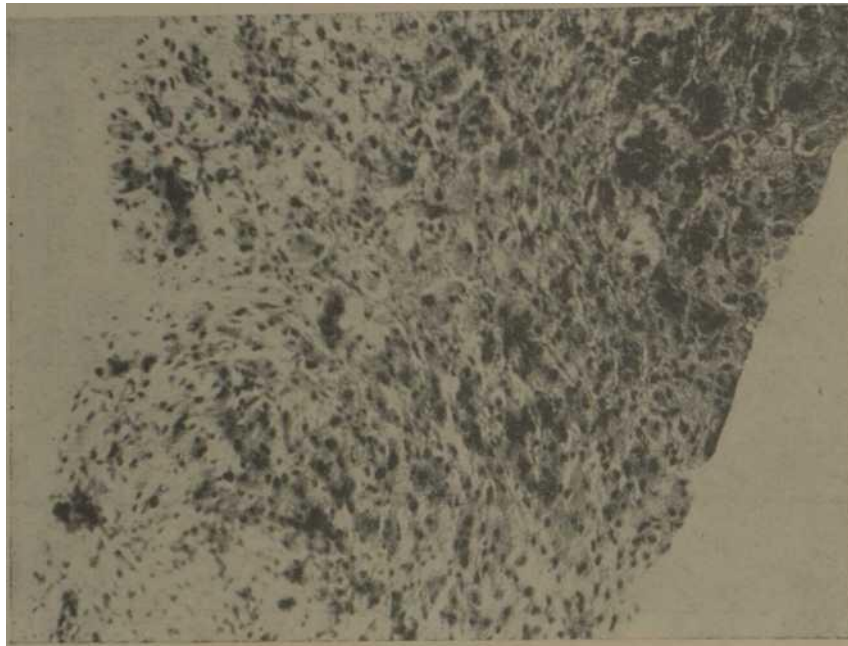
CASO No. 5.

Paciente A. B. O. Fecha de ingreso: noviembre 18—1965.

H. C. 113015. Edad: 80 años. Sexo: masculino. Raza: blanca.

M. I. Ictericia.

H. E. A. Antecedentes de hace tres meses de transfusión de sangre. Hace 10 días diarreas con molestias en hipo



Caso No. 4.—Fig. 6

Fecha	T	Bili	D	F. Ale.	Sgot	Sgpt	Col.	PF.H.	Protro.	Ser.	Gamma
	DIAGNOSTICO: HEPATITIS VIRAL CON COLESTASIS										
	H. C.: 67528										
30/7	55.7	39.3				90		Normal	15.7		
2/8	36.3	21.7	7.15	--	--		340	--	--	--	--
10/8	6.9	3.7	--	--	--		--	--	--	--	--
12/8	5.7	2.08	2.92	--	--		196	--	12	--	--
20/8	4.1	2.44	2.04	--	--		--	--	--	--	--
22/8	2.6	2.22	4.3	--	--		--	--	--	--	--
7/9	3.5	1.48	2.25	--	--		--	--	--	--	--
10/9	2.7	1.52	2.11	--	--	25	--	Normal		--	
23/9	1.7	0.4	--	--	--		--	--		--	
10/10	1.6	0.04	1.02	32	27		186	Normal	12	--	

Colecisto: Normal. Biligrafina: Normal. P. Esteroides: Positiva

condrio derecho. Dos días más tarde nota orinas oscuras, heces blancas como masilla y coloración amarilla de la piel. No prurito.

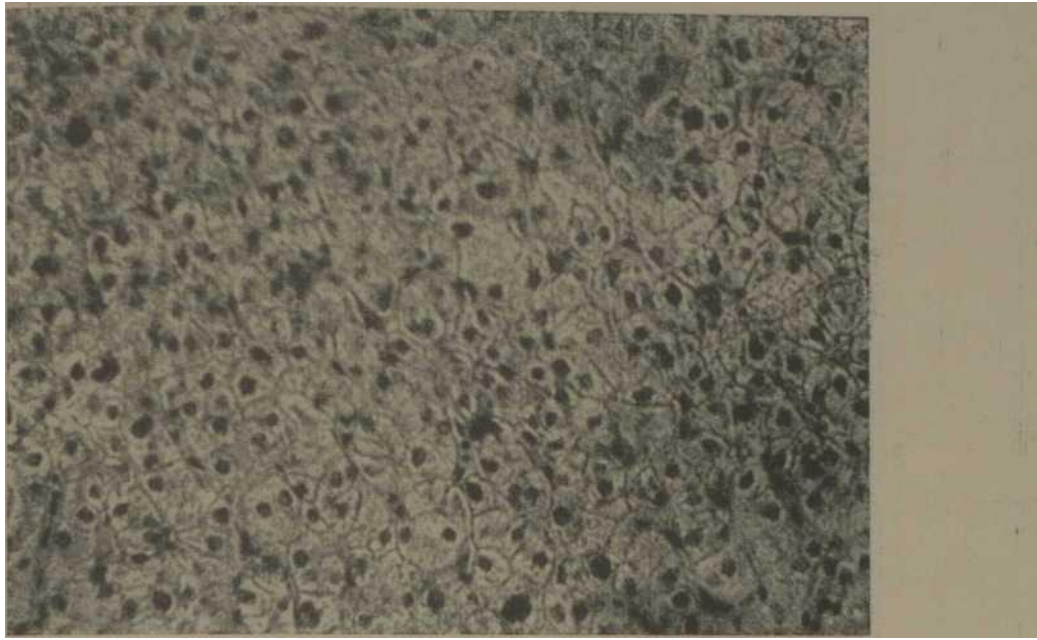
Al examen físico: el hígado rebasa tres traveses de dedo sin más caracteres.

Bazo: no señalado en la historia.

Investigaciones: Ver cuadro adjunto.

Evolución: Tiempo de duración de la ictericia: 29 días. Se practicó prueba de esteroides siendo ésta positiva.

No se realizó laparoscopia por negarse el paciente, pudiéndose realizar en-



Cáso No. 5.—Fig. 7"

DIAGNOSTICO: HEPATITIS VIRAL CON COLESTASIS

N.H.C.: 11305

Fecha 1965	Bili T	D	F. Ale.	Sgot	Sgpt	Col.	P.F.H.	Protro.	Ser.	Gamma
20/11	44.12	26.9	4.5	310	215	311.2	Alternada			
29/11	15.4	9.32	4.1	—	126	245.7	Alternada	12.5	39.5	36.3
8/12	8.58	5.88	—	95	126	—	Alternada		—	—

Colecisto: Normal.

Biligráfica: Normal.

P. Esferoide: Positiva

onces biopsia hepática transcostal, la cual se informó de la forma siguiente:

Pequeños trombos y discreta retención de pigmento. Ligera infiltración inflamatoria y células de citoplasma claro. (Fig. 7).

Con evolución satisfactoria fue dado de alta el día 19 de agosto de 1966.

CASO No. 6.

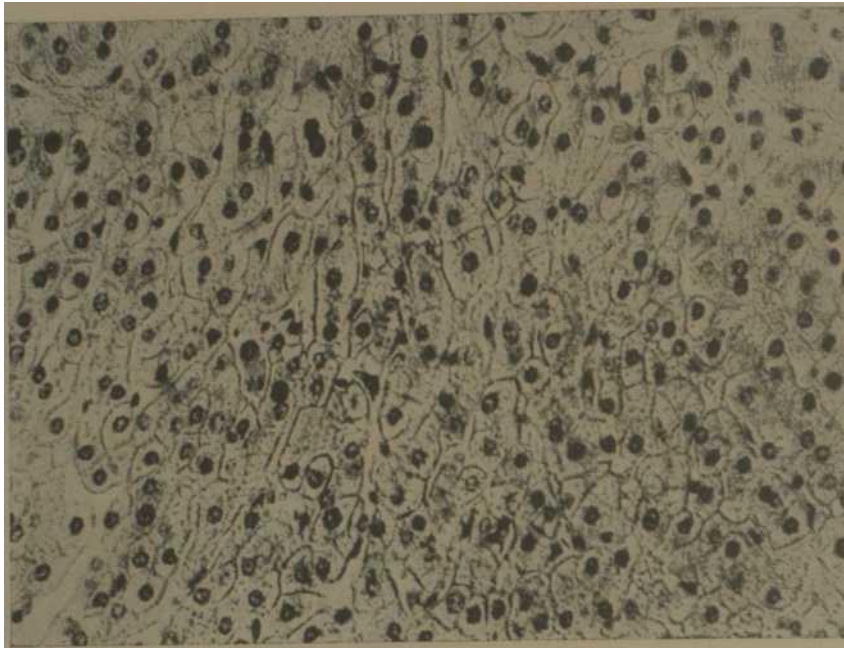
Paciente M. R. B. Fecha de ingreso: octubre 30—1961.

H. C. 47913. Edad: 16 años. Sexo: femenino. Raza: blanca.

M. I. Ictericia.

H. E. A.: Antecedentes de haber estado tomando Carbarsone por espacio de 14 días, dos tabletas diarias indicadas por Ameba coli. Al cabo de los cuales comenzó a sentir epigastralgia, náuseas, vómitos, cefalea y fiebre. Dos días más tarde notó orinas oscuras, heces blancas, coloración amarilla de la piel y prurito.

Examen físico: No se detectó hepato-esplenomegalia.



Caso No. 6.—Fig. 8

No 6

DIAGNOSTICO: COLESTASIS POR CARBASONE

Fecha 1961	H. T	C.: 47913 Bili	D	F. Ale.	Sgot	Sgpt	Col.	P.F.H.	Protro.	Ser. Gamma
3/11		9.8	6.8	5.7	—	—	—	Normal	12	—
14/11		—	—	—	200	206	301	—	—	—
28/11		—	—	—	63	125	—	—	—	—
13/12		1.3	0.8	—	104	84	—	—	—	—

Colecisto: Normal.

Biligrafina: Normal. *P.*

Esferoide: No.

Investigaciones: Ver cuadro adjunto.

Evolución: la duración de la ictericia fue de 50 días. No se realizó laparoscopia, pero sí la biopsia hepática transcostal, siendo infernad, en la forma siguiente: Arquitectura conservada. Retención intracelular de pigmento y pequeños y pequeños canaliculos con pigmento biliar.

No se usaron esferoides.

Evolución satisfactoria, siendo dada de alta el 19 de diciembre de 1961.

Caso No. 7.

Paciente A. V. M. Fecha de ingreso:
junio 22—1967.
H. C. 79022. Edad: 77 años. Sexo:

M.I Ictericia.

H. E. A.: Astenia y anorexia desde hace 10 días, hace tres días orinas oseu-
ras, prurito, heces blancas y piel de
coloración amarilla.



Caso no. 7.—Fig. 9

No. 7

DIAGNOSTICO: HEPATITIS CRONICA CON COLESTASIS

H C. 79022

Fecha 1967	T	Bili	D	F. Ale.	Sgot	Sgpt	Col.	P.F.H.	Protro.	Ser.	Gamma
23/6	?		9	2.83		45	269	Normal	—		
26/6		3.8	3.25	4.4	-	38	284	Normal	—	27.6	26.8
10/7		5.25	3.5	3.98	-	70	420	Normal	14	—	—
15/7		2.2	1.7	2.7		59	169	Normal	—	—	—

Colecisto: Normal.

Biligrafina: Normal.

P. Esferoide: Positiva

Al examen físico: Ictero verdínico ligero, huellas de rascado, hepatomegalia de dos traveses firme y de borde fino. Bazo: palpable y percutible.

Investigaciones: Ver cuadro adjunto.

Evolución: La duración de la ictericia fue de 25 días. No se realizó laparoscopia por negación del paciente y sí se realizó biopsia hepática transcostal, informándose: discreta fibrosis. Abundantes trombos intracanales, infiltrado inflamatorio de espacios porta. (Fig- 9).

La prueba de esteroides y la sobrecarga acuosa fueron positivas. La evolución fue satisfactoria con el tratamiento esteroideo. Siendo dada de alta en julio 17 de 1967.

DISCUSION

Del estudio de nuestros casos pudimos constatar que la edad osciló entre los 15 y 80 años, correspondiendo el mayor número entre la 5ta. y 8va. década. El sexo más común fue el masculino y la raza fue la blanca.

Desde el punto de vista etiológico podemos señalar que dos fueron por drogas (Carbarsone y posiblemente Hidroclorotiazida). Un caso por colangioma intra-extrahepático y 4 de etiología viral. En el caso del Carbarsone (Caso No. 6), se puede precisar bien como al final de la ingestión del medicamento se presentaron los síntomas, después de inferir aproximadamente 28 tabletas. Se invocan varios mecanismos patogénicos, como, por ejemplo, sobredosis, la cual no corresponde a nuestro caso; hipersensibilidad a la droga, o la toxicidad de la preparación del Carbarsone por la presencia del ácido arsenílico en el producto como resultado de su almacenamiento o a la propia impureza del mismo. En el caso No. 2 los únicos antecedentes que se recogen es con respecto a la ingestión de Hidroclorotiazida por espacio prolongado de tiempo, habiendo reportado algunos autores colestasis intrahepática con dicha droga.²²

La duración de la ictericia fluctuó entre los 25 y 135 días, correspondiendo a la de menos tiempo el caso No. 7 y la mayor al caso No.1. El prurito estuvo presente en tres casos solamente.

En todos excepto uno, se encontró hepatomegalia de dos a tres traveses, de superficie lisa y poco sensible. El bazo, sólo estuvo presente en tres.

Las pruebas de floculación se encontraron moderadamente positivas en dos de los casos (casos 2 y 5), los cuales correspondían a los de etiología viral, en los cinco restantes estaban dentro de límites normales. Igualmente sucedió con las transaminasas pirúvica y oxalacética con respecto a los mismos casos y el No. 4, siendo su cifra máxima de 310 U. La electroforesis de proteínas también demostró un aumento de la fracción gamma en los casos 2 y 5 predominante y discretamente elevada en el 7, en el resto fue normal.

Solamente el caso cuya causa correspondió al colangiocarcinoma, la fosfatasa alcalina sobrepasó la cifra de 15 U. Bodansky, permaneciendo el resto excepto uno, con valores superiores a 4 U.B. pero inferiores a 10 U., demostrando con esto cierto grado de obstrucción intrahepática.

Las cifras de colesterol total, siempre sobrepasaron la de 300 mgs. %, correspondiendo la de más valor al caso No.

1 con 512 mgs. %

Con relación a la bilirrubinemia, siempre predominó la de tipo directa, pero queremos señalar que la mayor cifra alcanzada (55.7 mgs. de total, con 39.3 mgs. % de directa) correspondió al caso No. 4, catalogado como hepatitis de tipo colangiolítica.

La investigación laparoscópica se realizó solamente en dos de los casos con biopsia hepática dirigida, de los restantes, tres se negaron a la misma, otro era portador de peritonitis plástica de etiología T.B. y en el otro no se practicó por poseer gran cicatriz operatoria abdominal.

El aspecto macroscópico de los casos examinados demostró un hígado de color rojizo con jaspeado verdoso, siendo más evidente en el caso No. 1 (Colangioma) que en el otro caso No. 3 (Viral).

En todos se realizaron estudios histológicos por medio de la biopsia hepática, en dos de tipo dirigida y en los cinco restantes a ciegas transoostal, utilizando el trocar de Vim-Silverman. Los datos más sobresalientes fueron los siguientes: Trombos biliares, retención de pigmento biliar intracelular y mayor o menor grado de infiltrado inflamatorio y ocasionalmente ligeras alteraciones celulares.

De lo expuesto anteriormente podemos decir que la diferencia histológica pura entre una colestasis intra o extra-hepática

es la más de las veces imposible. Sin embargo, existen algunos pequeños detalles que a veces ayudan a la inclinación diagnóstica de unos u otros. Quizás el más notorio lo sea la presencia de lagos biliares en los de causa extrahepática. En este sentido actúa también, aunque con menor fuerza de convicción la presencia de la llamada degeneración plumosa. Esta, que cuando está presente hace pensar en el origen extrahepático, se ha demostrado también presente en casos de origen intrahepático. La evidencia de encontrar una mayor dilatación canicular se ha señalado que aboga a favor de la causa extrahepática.

Cuando el pigmento retenido se dispone en áreas próximas al centro del lobulillo, inclina al origen intrahepático.

De lo dicho se desprende lo difícil de esta interpretación en nuestros casos que conlleva en grado alto apreciaciones subjetivas y sujetas en su mayoría a la mayor experiencia del examinador en este tipo de examen.

Es por tanto muy importante recordar y tener siempre presente que en una mayoría de casos el anatomopatólogo deberá conformarse con el diagnóstico de colestasis de mayor o menor magnitud sin especificar la etiología intra o extrahepática.

En seis de los casos se practicó la prueba de la Prednisona,²³ obteniéndose en todos ellos un descenso de la bilirrubina total en más de 40%, lo cual fue lútil para el diagnóstico de colestasis intrahepática. El caso cuyo diagnóstico fue de colangioma intraextrahepático, la respuesta a la Prednisona, se puede explicar a través de la mejoría de los fenómenos inflamatorios asociados a la tumoración.

La prueba de sobrecarga acuosa de *Wolheim* modificada por *Kalk*,²⁴ fue

realizada en los casos 3, 4 y 7, de etiología viral, los cuales demostraron eliminación retardada acuosa.

Con respecto al estudio radiológico, durante la fase icterica, solamente un caso (Nº 1) fue necesario intentar la colecistocolangiografía laparoscópica, no pudiendo realizarse por no ser accesible la vesícula biliar, recurriéndose entonces a la colangiografía percutánea transhepática, la cual no fue posible hacer debido a que no se canalizó un conductillo biliar, lo interpretamos como que el sistema biliar intrahepático no se encontraba dilatado. En el resto de los casos los procedimientos antes mencionados no fueron necesarios para llegar al diagnóstico definitivo.

El estudio de las vías biliares extrahepáticas se realizó después de haber desaparecido el íctero en el resto de los casos, no encontrándose alteraciones en vesícula ni conductos extrahepáticos.

Un solo caso fue intervenido quirúrgicamente (caso No. 1) practicándose colangiografía operatoria, la cual fue normal. Este caso falleció haciéndose el diagnóstico definitivo en el acto de la necropsia. El resto de los casos evolucionaron satisfactoriamente.

CONCLUSIONES

De la revisión realizada sobre un grupo de 7 casos de colestasis intrahepática, podemos hacer las siguientes consideraciones: (1) El diagnóstico positivo requiere, como dato fundamental, la confección de una historia clínica lo más precisa posible dirigida primordialmente a los datos que precedieron y acompañan a la ictericia del enfermo, así como un examen físico correcto. Se puede destacar que la duración de la ictericia es frecuentemente más prolongada que en el resto de las hepatopatías agudas que se ven en la clínica. (2) En relación con las pruebas de

laboratorio, creemos de gran orientación diagnóstica el aumento de la bilirrubina directa, el colesterol total, la fosfatasa alcalina y la normalidad de la prueba funcionales hepática, que recuerdan con bastante similitud a la obstrucción extrahepática. La prueba de sobrecarga acuosa, aunque no fue realizada en todos los casos, la recomendamos como útil en el diagnóstico de las hepatitis en general. (4) La prueba de la Prednisona la consideramos como un medio de diagnóstico de valor sobre todo en aquellos casos en que se sospeche la etiología viral del proceso. En cuatro de nuestros casos sus resultados fueron satisfactorios, así como el que tenía antecedentes de tiasidas. En uno de los casos se obtuvo una prueba falsa positiva que fue interpretada por regresión de los fenómenos inflamatorios acompañantes del tumor. (5) El estudio laparoscópico en ciertos casos puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial en las obstrucciones intrahepáticas y las extrahepáticas completas, pero no cabe duda que a veces el diagnóstico es sumamente difícil y entonces es requisito indispensable practicar la colecistocolangiografía laparoscópica o la colangiografía percutánea transhepática, siendo ésta de mayor utilidad cuando hay dilatación de las vías biliares intrahepáticas como ocurre en las obstrucciones extrahepáticas. hecho informado por varios autores y que nosotros hemos podido comprobar. La biopsia hepática por sí sola no es de utilidad para el diagnóstico diferencial entre los ícteros obstructivos intra y extrahepáticos en una gran mayoría de casos. (7) Desde el punto de vista terapéutico recomendamos el uso de los esfesoides frente al diagnóstico posible de una colestasis intrahepática, sobre todo si es de etiología viral, no siendo tan eficaz, según informan ciertos autores, en la colestasis por drogas.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

From a review performed on a group of seven cases of intrahepatic cholestasis, we can make the following considerations: (1) The positive diagnosis requires, as a fundamental fact, the building up of a medical history as precise as possible, specially directed to the data which preceded and accompanied jaundice in the patient, as well as a correct physical examination. It can be emphasized that duration of jaundice frequently is more extended than in the rest of acute hepatopathies that are seen in clinics. (2) As regards laboratory tests, we think a great diagnostic orientation the increase of direct bilirubin, total cholesterol, alkaline phosphatase and the normality of functional hepatic tests, which recall with quite resemblance the extrahepatic obstructions. (3) The test of aqueous overcharge, although not performed in all cases, is recommended by us as useful in the diagnostic of general hepatitis. (4) The test of Prednisone is considered by us as a valuable means for diagnostic, specially in those cases in which the viral etiology of the process is suspected. In four of our cases their results were satisfactory, and also in that of the one who had thiazide antecedents. In one of the cases it was obtained a false positive proof which was interpreted by regression of inflammatory phenomena which accompanied the tumour. (5) The laparoscopic study in certain cases can be useful in the differential diagnostic in the complete intrahepatic and extrahepatic obstructions, but no doubt that occasionally the diagnosis is most difficult and then it is an indispensable requisite to perform the laparoscopic cholecystocholangiography or the transhepatic percutaneous cholangiography, being this one the most useful when there is a dilatation of the in-

trahepatic biliary tracts as happens in extrahepatic obstructions. a fact reported by several authors and which we have been able to prove. (6) Hepatic biopsy by itself is not useful for the differential diagnosis between the intrahepatic and the extrahepatic obstructive icterus in most cases. (7) From a therapeutic point of view we recommend the use of steroids against a possible diagnosis of an intrahepatic cholestasis, especially if of viral etiology, not being so effective, as informed by several authors, in cholestasis by drugs.

RESUME ET CONCLUSIONS

De la révision réalisée sur un groupe de 7 cas de cholestase intrahepatique, nous pouvons faire les suivantes considérations: (1) Le diagnostic positif implique, comme donnée fondamentale, la confection d'une histoire clinique la plus précise possible dirigée principalement aux données qui précèdent et accompagnent l'ictère du malade, de même qu'un examen physique correct. On peut détacher que la durée de l'ictère est fréquemment plus étendue que dans le reste des hépatites aiguës qu'on voit dans la clinique. (2) En relation avec les preuves de laboratoire, nous croyons d'une grande orientation diagnostique l'augmentation de la bilirubine directe, le cholestérol total, la phosphatase alcaline et la normalité des preuves fonctionnelles hépatiques, qui rappellent avec assez de ressemblance à l'obstruction extrahepatique. (3) La preuve de surcharge aqueuse, quoiqu'elle n'a pas été réalisée dans tous les cas, nous la recommandons comme utile dans le diagnostic des hépatites en général. (4) La preuve de la Prednisone nous la considérons comme un milieu de

diagnostic de valeur surtout dans ces cas de soupçon de l'étiologie virale du processus. Dans quatre de nos cas les résultats furent satisfaisants, de même que celui qui avait antécédents de thiazides. Dans un des cas on obtint une preuve fautive positive qui fut interprétée par régression des phénomènes inflammatoires accompagnant la tumeur. (5) L'étude laparoscopique dans certains cas peut être d'utilité dans le diagnostic différentiel dans les obstructions intrahépatiques et les extrahépatiques complètes, mais sans doute quelques fois le diagnostic est extrêmement difficile et alors il est indispensable pratiquer la cholecystocholangiographie laparoscopique ou la cholangiographie percutanée transhépatique, étant celle-ci d'une majeure utilité quand il y a des dilatations des voies biliaires intrahépatiques comme il succède dans les obstructions extrahépatiques, fait informé par quelques auteurs et que nous avons pu prouver. (6) La biopsie hépatique elle seule n'est pas d'utilité pour le diagnostic différentiel entre les ictères obstructifs intra et extrahépatiques dans la plupart des cas. (7) Au point de vue thérapeutique nous recommandons l'emploi des stéroïdes en face du diagnostic possible d'une cholestase intrahépatique, surtout si elle est d'une étiologie virale, non étant aussi efficace, suivant quelques auteurs, dans la cholestase par drogues.

- BIBLIOGRAFIA
1. —*Popper, H.* and *Schulzinger, F.*: JAMA, 169: 1447. 1959.
 2. —*Schaffner, F.M.D.* and *Popper* Morphologic studies of cholestasis. Gas- troenterology. Vol. 37: No. 5, 565. November, 1959,
 3. —*Watson, C.J.* and *Hoffbauer, F.W.* "Ann. Intern. Med. 25: 195, 1946.
 4. —*Hoffman, G. Franklin, L.T.*: Colonel. USAF (MC) Cholangiolitic Hepatitis. Gastroenterology 29: 247, 1955.
 5. —*Shipp, C. Joseph*: Jaundice during Methimazole (Tapaíole) administration 42: 701, Ann of Internal Medicine. 1955.
 6. —*Radke, A. Ryle* and *Baroody, G. Waddy*: Garbarone toxicity: A review of the literature and report of 45 cases. Ann. of Intern. Med. 47: 418, 1957.
 7. —*Almadén J.P.* and *Ross W.*: Jaundice due to Methyl Testosterone therapy. Ann of Inter. Med. 40: 146, 1954.
 8. —*Boake, C. W S c h a d e*, S-S.; *Morrissey, F.J.* and *Schaffner, F.*: Intrahepatic cholestatic jaundice of pregnancy followed by Enovid-induced cholestatic jaundice. Ann of Inter. Med. 63 : 302, 1965.
 9. —*Hardy, Me. G.*; *Hardy, Me Robert* and *Canale, Salvador*: Chlorpromazine (Tho- razine) Hepatitis. Gastroenterology 29: 184, 1955.
 10. —*Herrón, G.M.J.D.* and *Bourdo, Stanley, M.D.*: Jaundice secondary to Promazine and an analysis of possible cross sensi- tivities between Phenothiazine deriva- tive. Gastroenterology 38: 87, 1960.
 11. —*Levine, A.J. et al.*: Chronic Chlorproma- zine Cholangiolitic Hepatitis. Gastroenterology 50 : 665, 1966.
 - 12.—*Walker, O. C.* and *Combes, B.*: Biliary cirrosis induced by Chlorpromazine Gas- troenterology 51: 631, 1966.
 13. —*Albacete, T. Blattner, C. y Redondo*: La ictericia obstructiva intrahepática secundaria al uso de Clorpromacina. Archivos del Hospital Universitario. Vol. 13: No. 6, 1955.
 14. —*Ernaelsteen, D.* and *Williams, R.*: Jaundice due to Nitrofurantoin. Gastroenterology 41: 590, 1961.
 15. —*Spellberg, A. Mitchell, M.J.* Intrahepatic cholestasis vs Posthepatic jaundice, Me- thods of diagnosis. M.C.N.A. 48 : 53, 1964.
 16. —*Svanborg, A.* and *Ohlsson, S.*: Am. J. Med. 27: 40, 1959.
 17. —*Spiegel, L.E., Shubert, W., Perrin, E.* and *Schiff, L.*: Benign recurrent intrahepatic cholestasis with response to cholesty- ramine. Am. J. Med. Vol. 32: 682, 1965.
 18. —*Da Silva, C.LMD.* and *De Brito Thales, MD.*: Benign recurrent intrahepatic cholestasis in two brothers. A clinical, light and electromicroscopy study. Ann. of Int. Medie. Vol. 65: 330, 1966.
 19. —Leading Articles: Intrahepatic cholestasis. British Medical. Journal. Saturday 25 January 1964 (Page 196).
 20. —*Sherlock, Sheila M.D.*: Biliary secretory failure in man. The Problem of cholestasis. Ann of Int. Med. Vol. 65: 397, 1966.
 21. —*Summerskill, W.H.J., Walshe, J.M.*: Benign recurrent intrahepatic Obstructive jaundice. Lancet. 2: 686, 1959
 22. —*Markoff Dr.*: Manual Práctico de las Enfermedades del Hígado y Vías Biliares (Diuril) Páginas 144-150, 1965.
 23. —*Williams, R.M.J.*: The place of steroid therapy in the treatment of liver disease. M.C.N.A. Vol. 47: No. 3, May, 1963.
 24. —*Kalk, H. Prof.* y *Wildhirt, Dr.* La clínica del presente. Afección hepática. Tomo VII. Pag. 409, 1963. Ed. Alhambra, S.A.

t