"DEGENERACION GRASA AGUDA DEL HIGADO EN EL EMBARAZO"

(Moore 1956)

"ATROFIA HEPATICA AMARILLA AGUDA OBSTETRICA"

(Sheehan 1940)

INFORME DE TRES CASOS

*Dr. Arnulfo Gómez Rueda, M.D.**

*Dr. Jorge Enrique Zúñiga, M.D.***

La metamorfosis grasa aguda del hígado en el embarazo, o esteatosis espongocitaria aguda del hígado del embarazo de los franceses, fue descrita en la literatura médica por primera vez por Stander en 1934 y luego por Sheehan en 1940, recopiló y presentó los primeros 20 casos, haciendo el análisis clínico e histopatológico de ellos.

Posteriormente Kunelis descubre igualmente un número de casos acaecidos durante el embarazo con la misma característica clínica e histopatológica de las anteriores pero relacionadas con el uso de Tetraciclinas durante la gestación.

Hasta 1950 solamente 12 informes sobre la entidad habían sido descritos en la literatura médica mundial, sin embargo en los últimos 15 años, el síndrome ha sido descrito con alarmante frecuencia y gran parte de ellos asociados con la administración de Tetraciclinas, incriminando a dichos compuestos un importante papel en la patogénesis de la enferme-

dad y como tal en el aumento de ella. Está comprobado por estudios hechos cuando la droga fue inicialmente dada como quimioterapia infecciosa a dosis grandes, su efecto nocivo sobre la célula hepática produciendo falla hepática aguda y cambios asociados con metamorfosis grasa del hígado.

Sus efectos inhibitorios sobre el metabolismo celular en general interfiriendo con la incorporación de glutamato dentro de las proteínas, e inhibiendo el metabolismo aceptado y produciendo daño efectivo sobre la fosforilación oxidativa. Este efecto depresivo sobre el anabolismo proteico ha llevado hasta el punto de que la droga fuera usada aún en la quimioterapia del cáncer.

* Profesor Auxiliar. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.

** Auxiliar de Cátedra. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.

Igualmente en el uso de la clorpromazina existe una lesión hepática menos severa que la anterior que comienza a las 3 semanas después de iniciada la droga con un cuadro de ictericia de tipo obstructivo sin alteración manifiesta de las pruebas funcionales hepáticas. Se acompaña además de fiebre, dolor abdominal, náuseas y prurito generalizado. Es reversible con la suspensión de la droga y recidivante con la reiniciación de esta. No produce lesión permanente de hígado. Clínicamente la entidad se caracteriza por su aparición hacia los últimos 6 meses del embarazo, luego de un período preictérico variable acompañado de cefalea, anorexia, náuseas y vómitos, dolor epigástrico severo concomitante con un estado de anemia **"desnutrición y edemas generalizados"**.

Posteriormente la madre comienza a presentar ictericia severa, aumento de los síntomas digestivos y nota la ausencia de los movimientos fetales, causa frecuente de consulta, dando comienzo a la iniciación de un trabajo de parto prematuro con la expulsión la mayoría de las veces de un mortinato prematuro.

El cuadro clínico se agrava pese a la interrupción del embarazo acentuándose los síntomas digestivos y la ictericia que llevan a la paciente a un estado de acidosis llegando en muchos casos a la deshidratación y anuria como manifestación de una insuficiencia renal aguda, muriendo la paciente poco después de esto, en el 85% de los casos.

Igualmente como complicaciones finales se pueden presentar pancreatitis aguda, hemorragias gastrointestinales severas, várices esofágicas sangrantes.

Etiopatogenia

No existe un factor etiológico conocido como causa de enfermedad. Como factores predisponentes **se consideran de gran importancia la desnutrición severa y la anemia concomitante, común denominador de la mayoría de los casos conocidos hasta ahora.**

Los signos físicos y el cuadro clínico son los de una insuficiencia hepática aguda. Ober y Le'Compte sugieren que la alteración hepática es causada por lesión metabólica relacionada con insuficiencia nutricional intensa y la acción tóxica de un agente humoral elaborado en el embarazo, capaz de intervenir en el metabolismo de la metionida. La teoría sostiene que la infiltración grasa del hígado resulta de la lesión metabólica que interrumpe la transformación y movilización de la grasa, causada por una inhibición del sistema enzimático, o por antagonismo biológico a un metabolito necesario. Se altera en consecuencia la capacidad de transmetilación del hígado. La infiltración grasa en los túbulos renales y la producción de pancreatitis aguda apoya el denominador común de deficiencia nutricional. La deficiencia de colina produce cuadro similar.

Moore, H. C.: Ausencia de factores lipotrópicos.

Caroli: Hipótesis de un virus.

El laboratorio ha aportado elementos de diagnóstico muy valiosos y que le son característicos:

- 1) La hiperazoemia constante y progresiva.
- 2) La hiperbilirrubinemia con elevación especialmente de la bilirrubina conjugada.
- 3) La leucocitosis inicial con leucopenia final.

4) Anemia con trombocitopenia y disminución considerable de los elementos del complejo protrombínico.

5) Hipocolesterolemia.

6) Hipoproteinemia e inversión del índice A/G.

Pruebas de floculación hepática dentro de los límites normales con elevación moderada de las fosfatasas alcalinas y elevación especialmente constante de la transaminasa glutamicopirúvica.

Comentario

En general la enfermedad comienza en los últimos 6 meses del embarazo. La paciente se queja de dolor epigástrico, náuseas, vómitos constantes seguidos de ictericia. Aparece luego cefalea y confusión mental grave. Concomitantemente hay asociado, un estado de desnutrición severa. Se pueden presentar hemorragias graves por alteraciones en la formación de protrombina.

Es frecuente el parto de un feto muerto prematuro.

Las pruebas de funcionamiento hepático solo muestran un ligero aumento de las fosfatasas alcalinas, permaneciendo normales las reacciones de enturbiamiento.

Hay aumento progresivo de la bilirrubina en especial de la directa o conjugada. La hipoproteinemia con inversión de la relación albúmina/globulina es frecuente. Se encuentra también anemia con trombocitopenia. Leucocitosis con fases de leucopenia.

El nitrógeno ureico se aumenta progresivamente; puede encontrarse necrosis tubular aguda en el riñón. Es característico de la enfermedad, el aumento de la transaminasa glutamicopirúvica.

La insuficiencia hepática progresa hasta ocasionar la muerte de la paciente.

FIGURA Nº 1 — Microfotografía del hígado de la paciente del Primer Caso. Se observa el aspecto típico de la grasa en las células hepáticas. Coloración con sudan. Evidenció la presencia de grasa en todo el parénquima hepático.

CASO N° 1

Paciente de 20 años de edad de raza mestiza y con embarazo de aproximadamente 20 semanas.

Consultó por dolor abdominal, diarrea, anorexia, fiebre y gran decaimiento. Esto acompañado de edemas de miembros inferiores y últimamente se nota como "obnubilada" y con "temblor".

Antecedentes: Sin importancia.

Al examen llamó la atención: la desnutrición severa, la presencia de ictericia, confusión mental y hepatomegalia. Hay signos pulmonares de compromiso basal bilateral. Edema de miembros inferiores. Hay hiperreflexia osteotendinosa.

En los exámenes de laboratorio llama la atención:

La leucocitosis de 22.400. La bilirrubina total de 3,2 mgrs.% con aumentos progresivos. Una anemia con hemoglobina de 10,6 grs.%. Un tiempo de protrombina de 17%. La hipoproteinemia con inversión de la relación albúmina/globulina. (Proteínas totales 4,2; albúmina 1,7; globulina 2,5).

Un timol de 3 unidades y un Hanger de ++.

Las fosfatasas alcalinas de 5.6 unidades Bodansky.

Las transaminasas glutamicopirúvicas de 120 unidades con aumento progresivo.

Murió a los 3 días de su ingreso al Hospital.

INFORME DE AUTOPSIA

Esteatosis hepática marcada; T.B.C. pulmonar y ganglionar; **necrosis tubular reciente.**

FIGURA N° 2 — Microfotografía del hígado de la paciente del Segundo Caso. Células hepáticas de aspecto espumoso por la presencia de grandes cantidades de grasa. No hay signos de necrosis.

CASO N° 2

Paciente de 20 años de edad con embarazo de 30 semanas y trabajo de parto en período expulsivo.

Refería epigastralgia, fatiga epigástrica, acedías e intolerancia a las grasas, vómitos postprandiales diarios. Últimamente fiebre, tos,

anorexia, pérdida de peso, síntomas urinarios (polaquiuria y disuria).

Antecedentes: Grávida 2 para 1. Cefáleas frecuentes.

Al examen llama la atención: la desnutrición, masas musculares fundidas, extremidades muy

delgadas, hiperreflexia osteotendinosa, signos de deshidratación.

El laboratorio informó: nitrógeno ureico inicialmente dentro de límites normales pero que luego aumentó a cifras dos veces de lo normal (52 mgrs.%). Aumento de la bilirrubina hasta 7 mgrs.%. Leucocitosis (13.000) con regresión a cifras normales (7.400). Hemoglobina de 11 grs.%, proteínas totales 1,96 grs.%; Timol de 2 y 3 unidades y Hanger +.

Fosfatasa alcalinas 9,8 unidades Bodansky.

Transaminasas glutamicopirúvicas en aumento progresivo 38,4 unidades inicialmente.

Murió a los 60 días de su ingreso al Hospital.

INFORME DE AUTOPSIA

Infiltración grasa aguda del hígado; atelectasia pulmonar; moniliasis sistémica; esplenitis aguda; **desnutrición severa;** esofagitis aguda; cistitis; cervicitis; estado post-parto; hemoperitoneo.

FIGURA Nº 3 — Microfotografía del hígado de la paciente del Tercer Caso. No se pierde la arquitectura lobular. Aspecto espumoso por la grasa distribuida en finas gotas en las células hepáticas. No hay alteraciones en las células periportales del hígado.

CASO Nº 3

Paciente de 24 años de edad con embarazo de 30 semanas. Consultó porque "no siente el niño". Refiere edema de miembros inferiores, vómitos frecuentes post-prandiales por lo que "no volvió a comer". Diarrea.

Antecedentes: Grávida 4 para 3. Enfermedad de los riñones.

Al examen se encontró: paciente muy pálida, en pésimas condiciones nutricionales, edema de miembros inferiores, feto muerto de 30 sema-

nas. Lesiones pelagroides en todas las extremidades. Ictericia.

El laboratorio informa: bilirrubina de 6,4 mgrs.% que llegó hasta 11 mgrs.%, nitrógeno ureico de 18,3 mgrs.% que se aumentó hasta 35,5 mgrs.%. Hemoglobina de 8,7 mgrs.%. Trombocitopenia.

Colesterol total de 97 mgrs. Timol de 2,7 unidades, Hanger negativo. Fosfatasa alcalinas 5,9 unidades Bodansky.

Transaminasas glutamicopirúvicas 84 unidades inicialmente.

Murió al 7º día de su ingreso al Hospital.

INFORME DE AUTOPSIA

Degeneración grasa aguda del hígado; desnutrición severa; pelviperitonitis purulenta; endometritis aguda; estado post-parto.

COMENTARIO HISTOPATOLOGICO

En la autopsia el hígado aparece de un tamaño poco menor que el normal (1.040-1.300 grs.) y un color amarillo pálido con hemorragias infracapsulares. La arquitectura lobular no se pierde. El signo más notable consiste en la presencia de células hepáticas de aspecto espumoso y fino en las porciones centrales de los lóbulos.

Esta imagen se debe a la presencia en las células hepáticas de grandes cantidades de grasa neutra distribuida en forma de finas gotas espumosas y no del tamaño grande que caracteriza a la infiltración aguda. No se encuentran alteraciones en las células periportales del hígado; tampoco existen signos de necrosis de las células hepáticas y la infiltración celular es muy pequeña, motivo por el cual la imagen histológica contrasta con la de la necrosis hepática aguda. Son frecuentes los trombos en los canalículos biliares.

1. Se presentan 3 casos de la llamada degeneración adiposo aguda del hígado en la gestante.

2. Se hace notar la asociación de la enfermedad con un estado de desnutrición severa.

3. La frecuencia de síntomas y signos gastrointestinales con ictericia de tipo obstructivo.

4. Las alteraciones del nitrógeno ureico, las transaminasas glutámico-pirúvicas, la bilirrubina y las proteínas plasmáticas.

5. La presencia de anemia con trombocitopenia; puede haber leucocitosis con leucopenia final.

6. El hecho de que las pruebas funcionales hepáticas de enturbiamiento permanezcan sin alterarse aún con daño hepático tan severo.

7. La poca modificación de las fosfatasa alcalinas.

8. Mortalidad materna del 82% y fetal del 70% según muchos autores, cifras que hablan claramente de la gravedad del paciente.

Summary

1. Three cases of the so-called "acute fatty liver degeneration" in pregnancy are presented.

2. The authors underline: the association of the disease with severe malnutrition.

3. The frequency of gastrointestinal signs and symptoms with obstructive jaundice.

4. The variations in ureic nitrogen, bilirubin, plasma proteins, the Sgot serum enzymes.

5. The presence of anemia with thrombocytopenia; leukocytosis with final leukopenia may occur.

6. The fact that the liver function turbidity tests did not change even with such a severe hepatic damage.

7. The slight modifications of the alkaline phosphatases.

8. Maternal mortality up to 82%, 70% for the fetus, according to many authors; this data speak clearly on the seriousness of these patients.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ALVIN M. SIGLER: Acute Hepatitis in Pregnancy. Am. J. of Obst. & Gynec. 86-8-1074 August 15, 1963.
- 2 MICHAEL S. BRUNO M. D., and WILLIAM B. OBER, M. D.: Jaundice at the End of Pregnancy. New York State Journal of Medicine. Vol. 62, N° 23 Pages 3792.
- 3 C. P. C. DEL BARNES and Wohl Hospitals con participación del Departamento de Clínica Interna y Patología de la Universidad de Washington; sobre Fulminating Liver Disease in Pregnant Woman at Tearm. American Journal of Medicine, Página 231, Agosto 1963.

- 4 DASNOY M. SUZANNE et al Atrofia amarella aguda obstetrica. Hospital (rio) 67: 937; 1965.
- 5 GEORGE J. GABUZDA: Hepatic Coma. Clinical considerations patogenesis y management advances in Internal Medicine. 1962. Vol. IX, Pag. 11.
- 6 FERNANDO GUERRA ALVARIZ - PAULO DECORSO FILHO: Metamorfose gorda aguda do figado na gravidez. Rio Hospital Vol. 68, Nº 5 Pages 1055-1070, Nov. 1965.
- 7 CONSTANTINE T. KUNELIS, M. D., JOHN L. PETERS, M. D. and HUGH A. EDMONSON, M. D.: Fatty Liver of Pregnancy and Its Relationship to Tetracycline Therapy. The American Journal of Medicine, Vol. 38, Nº 3, Pages 359-480.
- 8 LEWIS P. L. TAKEDA M. and WARREN W. J.: Obstetric Acute Yellow Atrophy. Report of a case Obst. & Gynec. 22: 121; 1962.
- 9 MITCHEL WEST and HYMAN J. ZIMMERMAN: Serum enzyme levels in the diagnosis of hepatic disease. Am. J. Gastroenterology, 40-4 October 1963.
- 10 MITCHEL A. SPELLBERG: Current Concept of the Hepatorenal syndrome. A Clinic Pathol. Geriatrics 48: 11; Nov. 1963.
- 11 MOORE H. C.: Acute fatty liver of pregnancy. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 63: 189; 1956.
- 12 OBER, WB. LE COMPTE P.: Acute Fatty liver in Pregnancy. Am. J. of Med. 19: 743; 1955.
- 13 PETERS, R. L. and LE COMPTE P.: Acute Fatty metamorfosis of the liver in Pregnancy. J.A.M.A. 180: 767; 1962.
- 14 Tetracyclines and the liver pregnancy. Lancet 1: 357; 1966.
- 15 SHERLOCK, SHEILA: Diseases of the liver and biliary. System 547 March 1968.