

## Síndrome de bilis espesa en un neonato con isoimmunización anti-c

R.L. Rueda García, M.D. Ruiz González, R. González de Caldas Marchal, M.J. Párraga Quiles, I. Tofé Valera, J.M. Guzmán Cabañas

Servicio de Neonatología. Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus especialidades. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba

### Resumen

De los antígenos del sistema Rh, la isoimmunización anti-c es la segunda más frecuente, después de la anti-D, como causa de una enfermedad hemolítica grave en el feto y el recién nacido. A pesar de que la isoimmunización anti-c suele mostrar una afectación leve en el recién nacido, presentamos un caso clínico de un neonato con diagnóstico prenatal de isoimmunización anti-c con afectación severa, que requirió tanto transfusiones intrauterinas como posnatales. En su evolución posnatal desarrolló un síndrome de bilis espesa, entidad poco conocida, asociada a todas aquellas enfermedades que pueden afectar a la composición de la bilis y/o a la secreción biliar, y que para su resolución suele requerir tratamiento quirúrgico. Sin embargo, este neonato evolucionó de forma favorable exclusivamente con tratamiento médico.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

### Palabras clave

Enfermedad hemolítica, isoimmunización anti-c, transfusiones intrauterinas, síndrome de bilis espesa

### Abstract

*Title:* Inspissated bile syndrome in a neonate with anti-c isoimmunization

Anti-c isoimmunization is a common cause of severe hemolytic disease in the fetus and newborn. Usually has a mild impairment in the newborn. Here we describe a clinic case of a neonate with prenatal diagnosis of severe anti-c isoimmunization, requiring both intrauterine and postnatal transfusions. The newborn developed an inspissated bile syndrome, a little known entity associated with diseases that can affect the composition of bile and/or biliary secretion, and often require surgery as treatment. Nevertheless our infant responded favorably with full recovery to medical treatment, phenobarbital and ursodeoxycholic acid.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

### Keywords

Hemolytic disease, anti-c isoimmunization, intrauterine transfusions, inspissated bile syndrome

### Introducción

La enfermedad hemolítica del recién nacido era, hace unas décadas, una enfermedad frecuente y grave, pero ha pasado a ser una patología ocasional con una incidencia de 1 por cada 1.000 nacidos vivos<sup>1,2</sup>. Del sistema Rh, el antígeno D es la causa más común de isoimmunización, pero existen otros antígenos, como C, c, D, E y e. De todos los antígenos del sistema Rh, la isoimmunización anti-c es la segunda más frecuente como causa de enfermedad hemolítica grave en el feto y el recién nacido<sup>3,4</sup>.

A continuación, presentamos un caso de enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización anti-c que se inició en el periodo fetal, con evolución final hacia un síndrome de bilis espesa.

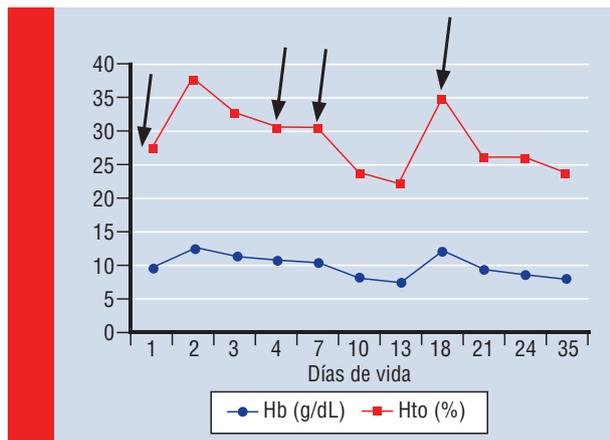
### Caso clínico

Recién nacido pretérmino (36 +3 semanas), ingresado tras la realización de una cesárea urgente por riesgo de pérdida del

bienestar fetal, con diagnóstico prenatal de isoimmunización anti-c. Madre de 33 años y grupo A+, secundípara y secundigesta, sin antecedentes de abortos previos ni constancia de enfermedades previas o consumo de tóxicos. Como antecedentes personales, precisó una transfusión antes del primer embarazo por metrorragias. Su primer hijo fue diagnosticado de isoimmunización anti-c de forma posnatal, y precisó ingreso hospitalario para la realización de una exanguinotransfusión.

El embarazo fue controlado, con serologías y cultivo vaginal EGB negativos. Se estableció el diagnóstico prenatal de isoimmunización anti-c a las 26 semanas de edad gestacional (EG). El grupo de la madre era A+ Rh DCe, el del padre A+ Rh Dce, y el del recién nacido A+ Rh DCce.

Se detectaron anticuerpos específicos anti-c en suero materno con títulos de 1/128 a las 29 semanas de EG y 1/1.024 a las 31 semanas, de clase IgG1. En las ecografías gestacionales se observaron datos ecográficos de anemia fetal grave (ascitis severa, alteración del flujo sistólico de la arteria cerebral me-



**Figura 1.** Evolución de los valores de hematocrito (Hto) y hemoglobina (Hb). El neonato recibió una transfusión de concentrado de hemáties al nacimiento, a los 4, 7 y 18 días de vida (flechas); posteriormente dichos valores se mantuvieron estables

dia), motivo por el cual se realizaron tres transfusiones intrauterinas (a las 28, 30 y 33 semanas)<sup>5</sup>.

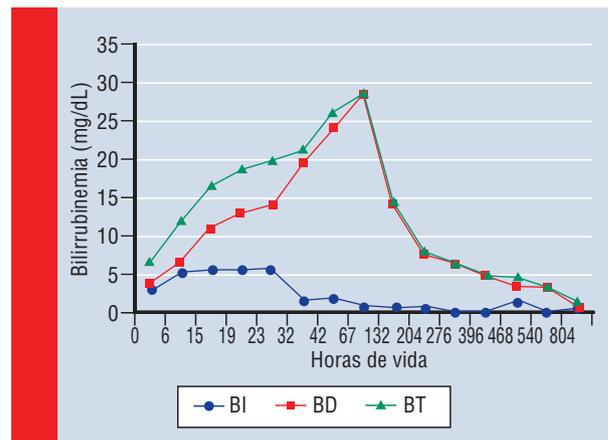
Se indujo el parto a las 36 semanas de EG, terminando en cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal. El test de Apgar fue de 8/9, y precisó reanimación tipo II.

En la exploración física en el momento del ingreso, destacaba una marcada palidez mucocutánea con tinte subcianótico peribucal y periférico, una regular perfusión periférica con frialdad distal y un relleno capilar enlentecido, así como una gran hepatoesplenomegalia a la palpación abdominal.

El valor de hemoglobina en sangre de cordón fue de 9,6 mg/dL, por lo que el neonato precisó una transfusión de concentrado de hemáties. Los valores de hemoglobina y hematocrito (figura 1) fueron disminuyendo, lo que motivó otras dos transfusiones de concentrados de hemáties, a los 4 y 7 días de vida, y una más tardía a los 18 días de vida. También se constató la presencia de trombopenia, posiblemente por el secuestro esplénico como consecuencia de la importante esplenomegalia, por lo que el recién nacido precisó una transfusión de plaquetas al tercer día de vida. La esplenomegalia fue disminuyendo, al igual que la hepatomegalia, a lo largo de su evolución.

El valor de la bilirrubina total en sangre de cordón fue de 6,9 mg/dL, y en el primer control bioquímico la bilirrubina total era de 6,8 mg/dL (3,8 mg/dL la bilirrubina directa y 3 mg/dL la indirecta). Desde su ingreso recibió fototerapia doble e inició tratamiento con inmunoglobulina i.v.<sup>6</sup>. En los siguientes controles se observó un aumento de la bilirrubina a expensas de la directa, con un aumento de bilirrubina indirecta menor de 0,5 mg/dL/h, por lo que se suspendió la fototerapia.

Los valores de bilirrubina directa continuaron aumentando hasta alcanzar cifras de 28 mg/dL a los 5 días de vida. Las ci-



**Figura 2.** En la gráfica se aprecia que la elevación de la bilirrubina (BI) se corresponde mayoritariamente con la bilirrubina directa (BD). El pico máximo, de 28 mg/dL, se alcanza a los 5 días de vida, y a partir de entonces comienza a descender paulatinamente hasta alcanzar valores normales al alta. BT: bilirrubina total

fras de bilirrubina indirecta fueron normales (figura 2), por lo que se amplió el estudio diagnóstico.

Las transaminasas y la GGT estaban discretamente elevadas, y el nivel de ferritina sérica era de 2.556,6 ng/mL a los 6 días de vida (como consecuencia de las transfusiones intra/extrauterinas recibidas). Estos valores se fueron normalizando a lo largo de su estancia hospitalaria. Las serologías y los demás parámetros analíticos realizados fueron todos normales. Se realizó una ecografía abdominal a los 2 días de vida, que demostró una vesícula biliar levemente distendida con algo de barro biliar en su interior. Ante estos resultados, se sospechó un síndrome de bilis espesa como causa de la hiperbilirrubinemia directa observada. Se inició tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico, vitamina E y fenobarbital, con buena respuesta por parte del paciente.

## Discusión

Aunque la isoimmunización anti-c parece producir una enfermedad leve, en una revisión de casos realizada por Hackney et al.<sup>4,7</sup> se observó que un grupo considerable de los pacientes de su estudio desarrolló una isoimmunización anti-c clínicamente significativa. Sin embargo, la mayoría de pacientes mantiene títulos bajos de anticuerpos durante el embarazo y el estado del recién nacido es bueno. Este caso clínico se encuentra entre el grupo menos frecuente de afectación grave ya desde el periodo fetal<sup>8</sup>.

Sobre la actitud prenatal, ante el diagnóstico de una isoimmunización Rh<sup>1,2</sup> se procede a la evaluación de la historia de embarazos anteriores, a registrar el título de anticuerpos maternos (con valores superiores a 1:32 se debe valorar y tratar a los pacientes en centros con experiencia sobre esta enferme-

dad) y a la evaluación de los parámetros de afectación fetal, destacando la medida de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media mediante ecografía Doppler, pues una velocidad superior a 1,5 veces la media establecida es útil para sospechar la presencia de anemia fetal, e incluso para indicar una transfusión intrauterina<sup>1</sup>.

El síndrome de bilis espesa es una causa rara de ictericia neonatal, con un número escaso de casos descritos en la bibliografía<sup>9,10</sup>. Se incluye dentro de la definición de colestasis y debe hacerse un diagnóstico diferencial con otras causas de hiperbilirrubinemia conjugada. Dentro de los factores etiológicos se incluyen muchas enfermedades que alteran la composición de la bilis y la dinámica de la secreción biliar: sepsis, deshidratación, nutrición parenteral total, transfusiones sanguíneas, uso de diuréticos y fibrosis quística. En los niños que reciben oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)<sup>11</sup> se observa con frecuencia una ictericia colestásica autolimitada, probablemente secundaria a la hemólisis que conlleva la ECMO. Además, podemos encontrarnos con esta entidad ante cualquier enfermedad hemolítica grave, pero especialmente en niños con eritroblastosis fetal que han recibido una transfusión intrauterina<sup>1</sup>.

La forma de presentación clínica más frecuente es la intolerancia a la vía oral, la presencia de heces acólicas, ictericia severa, hepatomegalia y distensión abdominal, además de los datos relacionados con la patología subyacente. El diagnóstico se basa en la historia clínica, los datos de laboratorio, como la hiperbilirrubinemia mixta o de predominio directo, y el patrón colestásico en las pruebas de función hepática. Como pruebas de imagen se pueden utilizar la ecografía y la tomografía computarizada, pero para confirmar el diagnóstico suele recurrirse a la colangiografía hepática.

Aunque se han descrito casos de resolución espontánea<sup>12</sup>, suele requerirse el tratamiento médico para su curación, que es efectivo en la mayoría de los casos de colestasis, en especial los casos secundarios a nutrición parenteral<sup>13</sup>. Los casos de hiperbilirrubinemia conjugada secundaria a transfusiones intrauterinas suelen requerir tratamiento quirúrgico para su resolución (lavado del árbol biliar con una colangiografía transhepática percutánea, o bien una colecistectomía y colocación de catéter)<sup>9,14,15</sup>.

El paciente de este caso evolucionó favorablemente con la administración de ácido ursodesoxicólico, vitamina E y fenobarbital, con normalización completa de los valores de bilirrubina y demás parámetros de función hepática a los 34 días de vida.

Por tanto, estamos ante un caso clínico de una enfermedad poco frecuente, como es la isoimmunización anti-c, con una afectación severa (a pesar de que la mayoría de los casos descritos suelen tener poca repercusión en el estado general del recién nacido), que evolucionó presentando una complicación aún menos frecuente, como es el síndrome de bilis espesa, que se corrigió exclusivamente con tratamiento médico. ■

## Bibliografía

1. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual de neonatología, 6.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer, 2009.
2. Omeñaña F, De la Cámara C, Valverde E. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP. Disponible en: [www.aeped.com](http://www.aeped.com)
3. Orzinska A, Guz K, Brojer, Zupanska. Preliminary results of fetal Rbc examination in plasma of pregnant women with anti-c. *Prenat Diagn.* 2008; 28: 335-337.
4. Hackney DN, Knudtson EJ, Karen Q, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 24-30.
5. De Boer IP. Pediatric outcome in rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 54.e1-4.
6. Kriplani A, Singh BM, Mandal K. Fetal intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 63: 176-180.
7. Felc Z. Haemolytic disease of the newborn caused by rhesus isoimmunization (anti-c). *East Mediterr Health J.* 2001; 7: 1.065-1.069.
8. Byers C. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Cw. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (5 Pt 2): 1.180-1.182.
9. Maltos W, Garza A, Ochoa G, Pérez P, Rodríguez R, Rodríguez I, et al. Caso atípico de síndrome de la bilis espesa. *Rev Mex Pediatr.* 2002; 69: 29-31.
10. Taba R, Yamakawa M, Miyakoshi C, Imai Y. Refractory cholestasis presenting as cholangiolitis in an Rh (E)-incompatible neonate. *J Paediatr Child Health.* 2010.
11. Schneider B, Cronin J, Von Marter L, et al. A prospective analysis of cholestasis in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 13: 285-289.
12. Lang EV, Pinckney LE. Spontaneous resolution of bile-plug syndrome. *Am J Roentgenol.* 1991; 156: 1.225-1.226.
13. Kleim CJ, Ravenis M, Kusenda C, Scavo L. Parenteral nutrition-associated conjugated hiperbilirrubinemia in hospitalized infants. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110: 1.684-1.695.
14. Gunnarsdottir A, Holmqvist P, Arnbjörnsson E, Kullendorff CM. Laparoscopic aided cholecystostomy as a treatment of inspissated bile syndrome. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: e33-35.
15. Evans JS, George DE, Mollit D. Biliary infusion therapy in the inspissated bile syndrome of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 12: 131-135.