

Enfermedad veno-oclusiva del hígado (*)

Por los Dres.:

EMILIO ALEMÁN(**), ANTONIO GUERNICA(***)

MANUEL PÉREZ-STABLE(****) Y LUIS ROMERO(*****)

Esta condición denominada también en la literatura británica "V.O.D." (veno-oclusiva disease) es una enfermedad de etiología no precisada y alta mortalidad que ocurre particularmente en niños inadecuadamente alimentados de familias campesinas de las Antillas, de edades comprendidas entre uno y seis años, pero que se puede observar también ocasionalmente en lactantes de menos de un año y en adultos¹. Y, aunque la mayoría de los reportes de la misma provienen de Jamaica, su existencia ha sido señalada en otros países, Islas Barbadas, Egipto, etc. Constituye la causa más frecuente de cirrosis hepática en los niños jamaicanos y es también responsable de gran número de casos de cirrosis del hígado en personas adultas.

Hill, Rhodes, Stafford y Aub² clarificaron en 1953 el cuadro clínico, inicia-

ron la investigación de la histología del proceso y sugirieron los posibles factores etiológicos.

Más recientemente (1954) Bras, Jelliffe y Stuart³ demostraron el rol prominente de una condición obliterante de las raicillas de la vena hepática en la morfogénesis de esta enfermedad, por lo que se le empezó a llamar desde ese momento "enfermedad veno-oclusiva del hígado" (V.O.D.).

Según estos autores el proceso era determinado por una intoxicación debida a la costumbre de algunas madres antillanas de administrar a sus pequeños tisanas o cocimientos a base de ciertas hierbas del género *Senecio*, aunque reportes de numerosos casos de distintas partes del mundo,^{4,5} confirmativos de los hallazgos de los mismos, no concuerdan en la etiología única (intoxicación por *Senecio*), estimándose que deben existir además otros factores determinantes.

La cirrosis del hígado es rara en los niños de los países de zonas templadas, siendo entonces debida frecuentemente a alguna causa específica y demostrable: incompatibilidad Rh, galactosemia, sífilis congénita, anomalías congénitas del aparato biliar o como consecuencia de hepatitis infecciosa.

La hipótesis de la intoxicación por infusión de hierbas ha recibido el apoyo

(*) Trabajo presentado en el XI Congreso Médico, VII Estomatológico Nacional, celebrado en la Habana, del 23 al 26 de febrero de 1966.

(**) Jefe del Servicio de 2a. Infancia (varones) del Hospital Infantil "Ángel A. Aballí", Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(***) Profesor de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana, en el Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí", Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(****) Jefe de Servicio del Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí", Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

(*****). Profesor Radiólogo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana, en el Hosp. Infantil "Ángel A. Aballí", Calzada de Bejucal s/n., Prov. Habana, Cuba.

de un reporte reciente sobre una vaca que pastaba dichas plantas y se demostró que padecía la enfermedad.⁶

Selzer y Parker⁷ describieron en 1951 un brote que comenzó como un síndrome de Chiari agudo causado por la ingestión de pan elaborado con trigo inadecuadamente aventado y que estaba contaminado con especies de *Senecio*, o *ragwort*, una planta silvestre común, mientras Davidson⁸ había demostrado en 1935 que la retosina, uno de los alcaloides del *Senecio*, producía una proliferación endotelial de las venas centrales y sublobulillares del hígado como efecto primario.

Más recientemente (1957), estudios de Bras, Berry y György⁹ en animales de experimentación han demostrado que se pueden reproducir lesiones histológicas idénticas a las de la enfermedad veno-oclusiva en hígados de ganado vacuno y caballar por la administración de ciertas plantas tóxicas.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por tres fases, a menudo muy mal definidas y a veces imbricadas:

1) *Fase aguda*: esta fase inicial se caracteriza por el rápido desarrollo de molestia abdominal, hepatomegalia lisa, dura y a menudo de grandes proporciones, así como también ascitis considerable. La hepatomegalia y la ascitis parecen constituir los resultados mecánicos inmediatos de la congestión hepática y del impedimento a la circulación venosa producido por la oclusión de las venas hepáticas. Pueden ocurrir remisiones espontáneas pero pueden ser necesarias repetidas paracentesis durante varias semanas. La temperatura es habitualmente normal, pero puede estar ligeramente elevada. Frecuentemente hay náuseas y vómitos, pero sin características obstructivas. A veces se puede observar ligera esplenomegalia y edema, usualmente confinado a las ex-

tremidades inferiores, ocasionalmente generalizado. Anorexia y apatía pueden ser síntomas molestos. La condición resulta desencadenada a menudo por otros procesos tales como tos ferina y otras infecciones respiratorias. En algunos pacientes puede haber recuperación clínica completa con normalización de los aspectos histológicos de las biopsias por punción, pero otros mueren en la fase aguda a consecuencia de insuficiencia hepática y ocasionalmente de infección intercurrente. A veces se presenta ictero en ésta o en las fases posteriores de la enfermedad, pero es infrecuente y de grave pronóstico. Derrames pleurales, a veces masivos, no son raros. La fase aguda puede ir, a menudo de modo imperceptible, a la fase subaguda, o puede ser subaguda desde el comienzo.

2) *Fase subaguda*: en esta fase se constata hepatomegalia persistente y a veces esplenomegalia. Hay a menudo recidivas de ascitis en cantidad mínima, ocasionalmente considerable, pero el paciente se ve habitualmente libre de síntomas, siendo descubierta la condición fortuitamente por examen de rutina o por la presentación de algún otro síntoma asociado. La respuesta al tratamiento es variable y más lenta que en la fase aguda. Pueden ocurrir episodios de reagudización pero la enfermedad pasa frecuentemente, a menudo subclínicamente, a la fase crónica.

3) *Fase crónica*: se caracteriza por cirrosis que, si el paciente no ha sido visto antes, puede ser clínicamente indistinguible de otras formas de cirrosis. Frecuentemente evoluciona más rápidamente que las cirrosis de otras causas. En cierto número de casos se ha encontrado una cirrosis marcada en los cortes de biopsia practicada dentro de 3 meses después del comienzo de la enfermedad, habiéndose constatado en la biop-

sia inicial oclusiones venosas pero no fibrosis. Ocurren repetidas hematemesis, constituyendo la causa más frecuente de muertes en esta fase, aunque algunos fallecen por insuficiencia hepática y colemia. Un aspecto interesante de los casos crónicos es la presencia de un "hum" venoso continuo que se escucha a la auscultación de la pared abdominal o torácica inferior, que es probablemente un índice tanto del grado de obstrucción venosa como de la capacidad para constituir en esta fase una circulación anastomótica extensa.

Resumiremos con Jelliffe y Stuart¹⁰ las fases clínicas de este modo:

I.—*Hepatomegalia aguda* (2 a 10 cm.) desarrollada súbitamente en 5-10 días, principalmente en niños pequeños de 18 meses a 3 años de edad, a menudo con ascitis, frecuentemente después de infección inespecífica de tractus respiratorio superior que puede ceder con o sin tratamiento en 4-6 semanas.

II.—*Hepatomegalia dura, subaguda, persistente*, con o sin ascitis recurrente, pudiendo ocurrir espontáneamente o después de la fase aguda, y que suele ceder clínicamente con dieta alta en proteína o pasar al estado crónico.

III.—Cuadro clínico de *cirrosis crónica*.

SÍNTESIS HISTOLÓGICA

La lesión inicial en la fase aguda se halla constituida por engrosamiento de la íntima endotelial, con oclusión parcial de la luz de las ramas pequeñas y medianas de la vena hepática y, en consecuencia, congestión marcada de tipo centrolobulillar (no porta). El engrosamiento de la íntima durante las fases últimas está constituido por tejido fibroso. El hígado se encuentra en los casos crónicos con un aspecto finamente

granuloso difuso, macroscópicamente indistinguible de la cirrosis de Laennec precoz, aunque la cirrosis, histológicamente, no es evidentemente del tipo porta.

CASO CLÍNICO

William, del V. R., de 4 años de edad, de la raza blanca, H. C. No. 70818.

Remitido por el Dr. Fco. Pérez Blanco, del Hospital Regional de Holguín, donde había estado ingresado por presentar ascitis y luciendo ser portador de un síndrome de hipertensión porta, probablemente por obstrucción a nivel suprahepático (síndrome de Budd-Chiari) con el fin de completar su estudio y llegar, de ser posible, a un diagnóstico definitivo, así como para imposición de tratamiento adecuado.

Al ingresar en el Hospital "Angel A. Aballí" se obtienen los siguientes datos:

A. P. F.: Abuela materna asmática; niegan T. B., lúes, diabetes. No consanguinidad.

A. P. y P. N.: 3 embarazos, 3 partos, no abortos. Peso al nacer: 9 lbs. Parto no institucional, eutócico. Llanto inmediato postnatal. No cianosis.

Desarrollo: sostuvo la cabeza a los 2 meses. Se sentó a los 5 meses y caminó a los 14 meses.

Alimentación: fue alimentado exclusivamente con leche materna hasta los 15 meses siguiendo con Eledón hasta los 2 años. No come carne ni pescado, aunque sí algún pollo.

A. P. P.: Bronquitis, parasitismo intestinal, aumento de volumen de los pies y albúmina.

Historia de la enfermedad actual: refiere la madre que hace unos 2 meses notó que el niño tenía el epigastrio inflamado al examinarlo después de un

traumatismo recibido, llevándolo inmediatamente al médico, el cual le dijo que tenía el hígado enfermo, ingresándolo en el Hospital.

EXAMEN FÍSICO

Se obtienen como datos positivos: vientre globuloso a la inspección; y a la palpación se encuentra un vientre reñente, con el signo del ténpano de hielo; hepatomegalia de 4 cms. por debajo del reborde costal derecho, blanda, lisa y dolorosa; no parece haber esplenomegalia. A la percusión existe matidez en los flancos con sonoridad en el centro del abdomen en el decúbito supino, la cual se desplaza con los movimientos.

En la discusión diagnóstica se plantean:

- 1) Cirrosis hepática.
- 2) Síndrome de Budd-Chiari.
- 3) Insuficiencia cardíaca.

Se elimina este último diagnóstico por el hecho de no haber signo alguno de cardiopatía incluyendo los exámenes radiológico y electrocardiográfico.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Orina: 4 leucocitos x campo.

Heces fecales: parasitismo negativo.

Serología: negativa.

Eritrosedimentación: 2 mm. en la primera hora.

Hemoquímica: Glucosa: 89 mgrs. x 100 ml.; Urea: 28.5 mgrs. x 100 ml.

PRUEBAS DE SUFICIENCIA HEPÁTICA

	<i>Sellek-Frade</i> Floc. Turb.	<i>Timol</i> Floc. Turb.	<i>Hanger</i>
VI-28-65	Neg. 2.5u.	Neg. 2.8u.	++
VI-22-65	Neg. 2.5u.	Neg. 2.1u.	Neg.
VI-28-65	Neg. 2.5u.	Neg. 2.8u.	++

LIQUIDO ASCITICO

Reacción de Rivalta: Negativa

Examen citológico:

Hematíes: 950xmm³.

Leucocitos: 180xmm³.

Polinucleares: 60%

ERITROSEDIMENTACION

	<i>Primera hora</i>
VI- 4-65	2 mm.
VII-24-65	5 mm.
VIII- 8-65	4 mm.

HEMOGRAMAS

	<i>Hematíes</i>	<i>Hb.</i>	<i>Grs.</i>	<i>Leucocitos</i>	
VI- 4-65	5,600,000	13.3		11,000	
VII-24-65	5,400,000	13.3		9,000	
VIII- 6-65	5,400,000	13.9		8,000	
	<i>Stab.</i>	<i>Seg.</i>	<i>Linf.</i>	<i>Mono.</i>	<i>Eos.</i>
VI- 4-65	2	71	26	1	0
VII-24-65	3	61	31	2	3
VIII- 6-65	2	56	35	7	0

ELECTROFORESIS DE PROTEINAS SANGUINEAS

Serina	52.38%
Alfa ¹ Globulina	3.17%
Alfa ² Globulina	12.71%
Beta Globulina	7.93%
Gamma Globulina	23.80%
TOTAL:	99.99%

ESTUDIO RADIOLOGICO

Radiografía de tórax (VI-5-1965): No se observan lesiones pleuropulmonares.

VI-5-65.—*Abdomen simple:* el examen simple de abdomen en posición vertical muestra una opacidad con densidad de partes blandas en el límite de la región abdómino-pelvíana.

Huesos largos: no se observan alteraciones en la estructura de éstos.

Esplenoportografía (V-28-65): la presión intraesplénica previa a la inyección del medio de contraste es de 30 mm. de H²O. Se emplea como medio de contraste Hypaque al 50% (30 cc.). La



Fig. 1. Fotografía del paciente demostrativa de la enorme ascitis que portaba.

punta de la aguja No. 18 se visualiza en pleno parénquima y cerca del hilio en el bazo. Se aprecia una vena esplénica de unos 3 mm. de diámetro con un trayecto horizontal normal. Vena porta de 6 mm. de diámetro, formando con la esplénica un ángulo normal de 45 grados. Las ramas principales de la porta y sus ramificaciones presentan caracteres normales. Se puede observar circulación colateral porto-sistémica, ya que se visualizan la coronaria estomáquica, vasos gástricos cortos, gastroepiploica izquierda, así como venas caudales neoformadas y dilatadas.

Conclusiones: la imagen radiográfica nos indica que existe un cuadro de hipertensión porta, ya que se observa circulación colateral porto-sistémica. No se comprueban signos de obstrucción en la circulación porta extrahepática, luego la causa de dicha hipertensión puede

radicar a nivel intra o suprahepático. (Dr. Alberto González, Radiólogo del Hospital de Holguín).

Tránsito intestinal, esofagograma (VI-9-65): No se observa lesión orgánica del estómago ni del duodeno. Al cabo de las 8 horas el medio de contraste no ha llegado al intestino grueso. Tránsito intestinal muy retrasado.

Pielografía descendente (VI-16-65): Las sombras renales son de forma y tamaño normales. No se observan sombras de cálculos en el tractus urinario. La eliminación del medio de contraste es normal en ambos lados. Anomalia congénita del lado izquierdo que se manifiesta por uréter y sistema pielocalicial doble. Los uréteres pueden seguirse hasta su tercio inferior. Llama la atención la forma cuadrada y con aspectos diverticulares de la vejiga urinaria.

Cavografía (VI-19-65): no se observan alteraciones en la vena cava inferior.

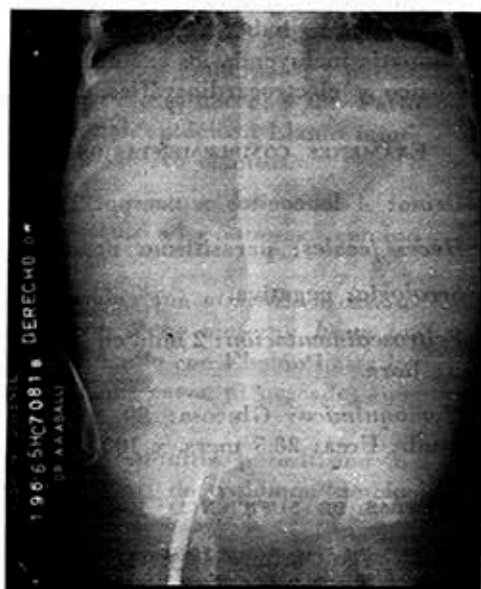


Fig. 2. Cavografía inferior que resultó ser normal.

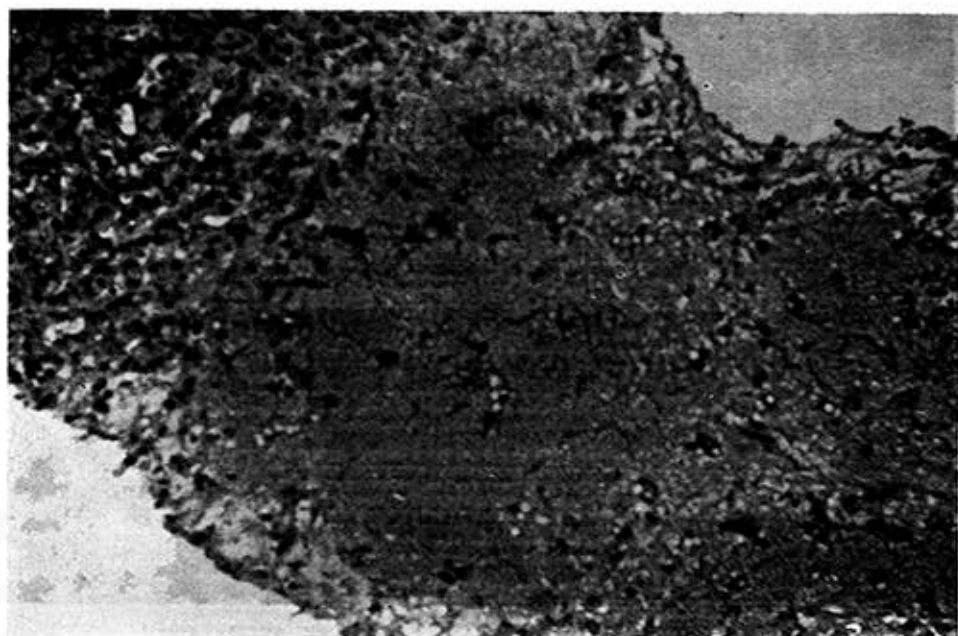


Fig. 3. Extensa zona de hemorragia centrolobulillar. X 120.

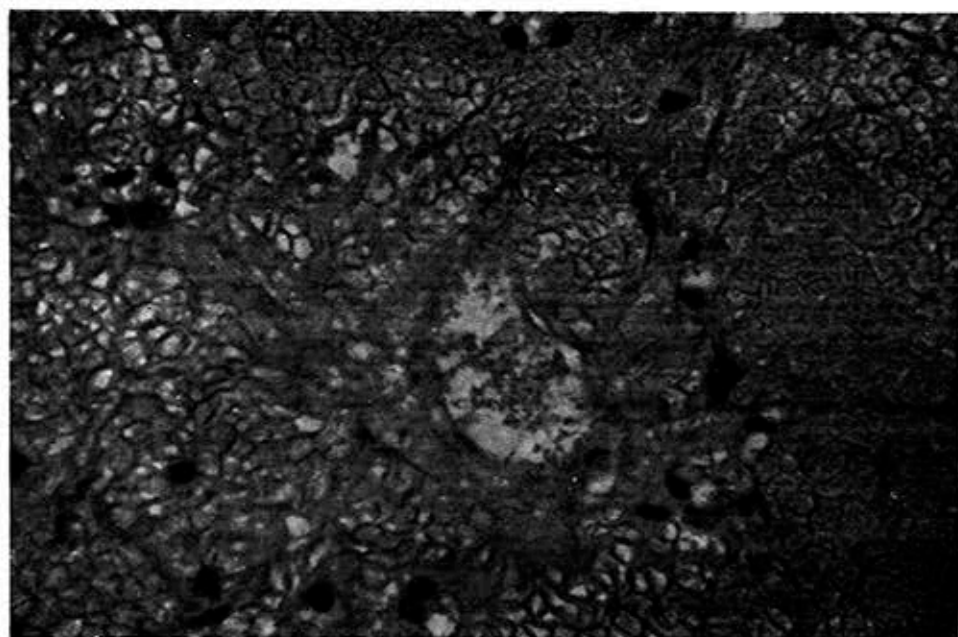


Fig. 4. Necrosis de la vena centrolobulillar y zona de hemorragia periférica. X 400.

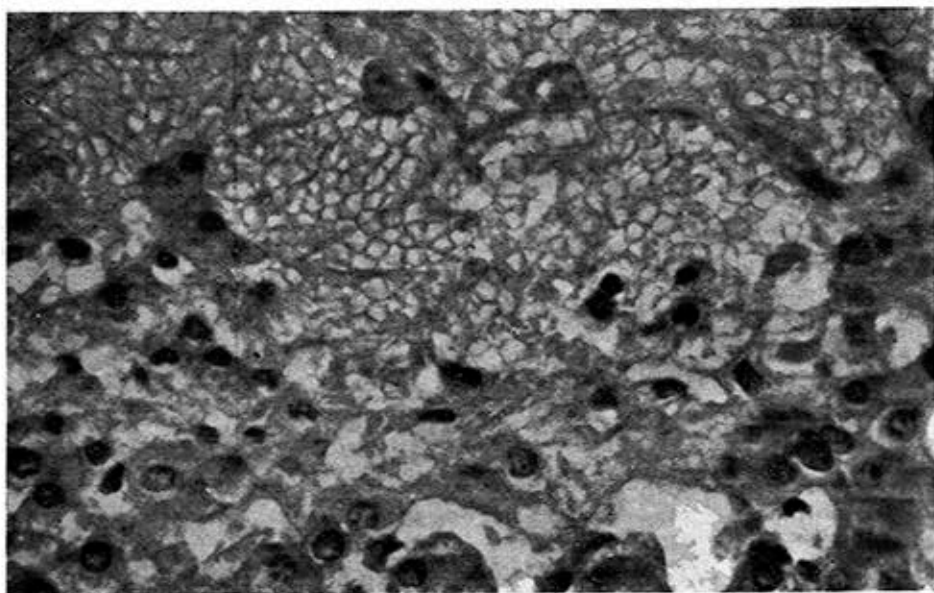


Fig. 5. Margen de la zona hemorrágica con necrosis de los hepatocitos. X 400.

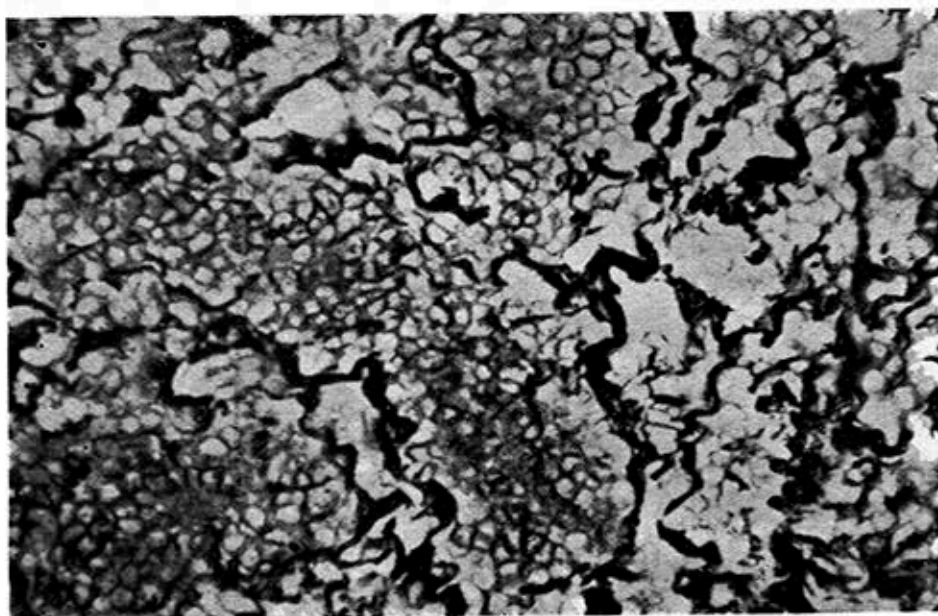


Fig. 6. Coloración de retículo, mostrando aumento y condensación del mismo en la zona fibrosa que reemplaza progresivamente la hemorragia. X 400.

LAPAROSCOPIA

Practicada por el endoscopista, Dr. Rodríguez Sánchez, del Hospital de Holguín en V-24-65, se describe:

Higado: lóbulo derecho ligeramente aumentado de tamaño, de color pardo rojizo, superficie lisa y borde anterior romo. El lóbulo izquierdo más aumentado de tamaño con relación al derecho, de superficie lisa, borde anterior romo siendo su coloración un poco más amarillenta que la del derecho.

Vesícula: de tamaño normal, de un color blanco-amarillento, algo nacarado, con ligera pérdida del brillo de su pared, apreciándose dos adherencias que van desde la misma hacia el epiplón menor.

Se observa vasodilatación evidente a nivel del ligamento falciforme y del ligamento redondo.

Conclusiones: el aspecto endoscópico es compatible con un síndrome de hipertensión porta, sin poder precisar el sitio del proceso lesional, ya que el aspecto del hígado parece normal.

PUNCION BIOPSICA DEL HIGADO

1ª biopsia por punción (VI-16-65): Se observa gran congestión de la vena centrolobulillar con hemorragia del centro del lobulillo. El aspecto histológico es compatible con el diagnóstico planteado, debiendo investigarse si el paciente ha ingerido alguna infusión preparada con hierbas similares a la "hierba de Jamaica", cuyo cuadro histológico es semejante.

2ª biopsia por punción (VII-12-65): Las lesiones histológicas se mantienen iguales que en el informe precedente o tal vez algo acentuadas. La coloración de retículo muestra una activa proliferación con colapso del mismo, a nivel de las lesiones de necrosis hemorrági-

ca, posible evolución anatómica hacia la cirrosis.

ELECTROCARDIOGRAMA

Posible agrandamiento auricular izquierdo; tal vez posicional.

Taquicardia sinusal.

Tratamiento

Empleamos, además de las punciones abdominales evacuadoras, los siguientes fármacos:

Prednisona, dihidroclorotiazida, cloruro de potasio, Novurit, Testosterona, Lipotrópicos, Aldactona.

Además una dieta hiposódica e hiperproteica.

Evolución

La evolución fue hacia una agravación progresiva con gran emaciación, haciéndose más frecuente la necesidad de paracentesis evacuadora hasta que finalmente la familia decidió llevarse el niño para Holguín, no habiendo tenido más noticias del mismo hasta el momento.

DISCUSION

Nuestro caso hay que relacionarlo con la denominada "Cirrosis hepática de los niños de la India", estudiada por Sen,¹¹ Radakrishma Rao,¹² Achar,¹³ Chaudhuri,¹⁴ Craig,¹⁵ y otros, con la "Cirrosis hepática de los niños egipcios"¹⁵ y con la "Cirrosis hepática de los niños de Jamaica".^{1,2,3,4}

Difiere notablemente de la cirrosis de los niños de la India porque en ésta el comienzo es insidioso y se observa profusamente en niños de distintas clases sociales, incluyendo los bien alimentados de la clase media aunque sobre todo vegetarianos, y además predomina

la degeneración grasa y la necrosis de las células hepáticas, evolucionando como una cirrosis lenta.

Nuestro caso tiene gran similitud con la cirrosis de los niños de Jamaica, aunque no hemos podido demostrar la etiología atribuida a éstos, pues no hay antecedentes de la ingestión de cocimientos de plantas del género *Senecio* en el caso cubano.

Con la cirrosis de los niños de Egipto sí parece tener mayores puntos de contacto el caso que presentamos: en aquéllos es frecuente observar destete o ablactación impropios, así como regímenes dietéticos inadecuados. En segundo lugar la evolución clínica es muy parecida. Y en tercer lugar la anatomía patológica: obliteración del árbol venoso hepático y alteraciones parenquimatosas con aspecto de necrosis cen-

trolobulillares a veces asociadas con degeneración grasa situada más periféricamente.

Es conveniente destacar el hecho de que la cirrosis en estos procesos similares no es jamás del tipo porta-hepático, y que no parece ser asimilable al llamado síndrome de Budd-Chiari porque éste se ha descrito principalmente en adultos y es secundario casi siempre a algún otro proceso morboso bien caracterizado del hígado con demostración evidente de las trombosis venosas suprahepáticas.

Recientemente describieron los autores dominicanos Mario Ravelo-Marchena, Teófilo Gautier y Hugo R. Mendoza¹⁶ cinco casos observados en Santo Domingo que parecen corresponder bien desde el punto de vista anatómico con los de Jamaica.



(Tomado de Stuart, Trowell & Jelliffe)

CUADRO 1

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Stuart, K. L. and Bras, G.: Clinical observations on veno-occlusive disease of the liver in Jamaican adults; *Brit. Med. J.* a; 348, 1955.
- 2.—Hill, K. R., Rhodes, K., Stafford, J. L. and Aub, K.: Serous Hepatosis; *Brit. Med. J.* 1: 117, 1953
- 3.—Bras, G. R., Jelliffe, D. B. and Stuart, K. L.: Histological observation on hepatic disease; *A.M.A. Arch. Path.*; 57: 285, 1954.
- 4.—Derrick, B., Jelliffe, D. B., Bras, G. R. and Murkherjee, K. L.: Veno-occlusive disease of liver and hepatic cirrhosis. *Arch. Dis. Child*; 32: 369, 1957.
- 5.—Safouh, M. and Shehata, A. H.: Hepatic veins occlusion disease of Egyptian children. *Jour. of Ped.*; 67: 415, 1965.
- 6.—Bras, G. R. and Berry, D. M.: A case of veno-occlusive disease of the liver in a cow; *W. Indian Med. Jour.*; 5: 37, 1956.

7. *Schzer, G. and Parker, R. G. F.*: Senecio poisoning exhibiting as Chiari's syndrome: *Amer. J. Path.*: 27: 885, 1951.
8. *Davidson, I.*: *J. Path. Bact.*: 40: 285, 1935.
9. *Bras, G. R., Berry, D. M. and György, P.*: En prensa. Citado por.⁵
10. *Jelliffe, D. B., Bras, G. R. and Stuart, K. L.*: Clinical picture of veno-occlusive of liver in Jamaican children; *Ann. Trop. Med. Parasit.*: 48: 380, 1954.
11. *Sen, B. C.*: *Indian Med. Gazz.*: 22: 38, 1887, citado por.⁵
- 12.—*Radakrishna Rao, M. V.*: *Indian J. Pediat.*: 1: 166, 1934.
- 13.—*Achar, S. T. and Chacko, R.*: *Indian J. Med. Sc.*: 8: 442, 1954.
- 14.—*Chaudhuri, K. C.*: *Indian Jour. of Ped.*, 1944, citado por.⁵
- 15.—*Craig, J. M.*: Veno occlusive disease: *A. M.A. Arch. Path.*: 49: 665, 1950.
- 16.—*Ravelo-Marchena, M., Gautier, T. y Mendoza, H. R.*: Enfermedad veno-oclusiva del hígado; *Arch. Dom. de Pediatría*: 1: 57, 1965.