ICTERICIA COLESTASICA EN EL LACTANTE

Dr Eduardo Chávez Cortés

- Clinicamente:
  Ictericia con decoloración parcial o total de las deposiciones, coluria, prurito.

- Bioquímicamente:
  El rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa (conjugada)

BD>1mg/dl si BT es menor de 5 mg/dl
o BD> 20% si BT mayor de 5 mg/dl.

JPGN,vol 39(2) August 2004 pp 115-128

- Colestasia neonatal en 1/2500 RN.
- ¿Causas?..... Muchas

  ANATOMICAS **INFECCIOSAS** **METABOLICAS** **ENDOCRINAS**

- más frecuente: AVB

- JPGN Volume 64, Number 1, January 2017

- El estudio etiológico……..complicado.
  El hígado del RN y lactante es sensible a diversas noxas y por su inmadurez responde a ellas de similar forma.

- La clínica es inespecífica, la magnitud del incremento de Bb tampoco orienta a un diagnóstico específico.

- La ictericia es evidente cuando la Bb es mayor de 5-7 mg % y los padres la perciben cuando el nivel de Bb es de 10-15 mg %.

- Muchas veces estos cuadros cursan con Bb total de 8 a 10 mg% lo que puede ser difícil de identificar por los padres, retrasando el diagnóstico.

- Una de las preocupaciones es que un porcentaje de los pacientes con síndrome colestásico son derivados tardíamente ….. - - ….frecuentemente entre 45 a 60 días de edad……

JPGN,vol 39(2) August 2004 pp 115-128

Rev. Chilena pediatría. V73, n4 santiago jul. 2002

Neoreviews 2013;14;e63

CAUSAS DE ICTERICIA COLESTASICA

ANATÓMICAS Extrahepatica	ANATÓMICAS Intrahepática	METABÓLICO-GENETICA	SINDRÓMICA	INFECCIOSA	ENDOCRINA	CARDIOVASCULAR	NUTRICIONAL
•Atresia de vías biliares •Quiste de Colédoco •Coledocolitiasis •Obstrucción por masa o estenosis •Espesamiento biliar	Hepatitis Neonatal Idiopática Fibr.Hepática Congénita Enf de Caroli Enf de Byler Sd Allaguile Colangitis esclerosante neonatal	•Galactosemia •Tirosinemia •Hepatitis Aloinmune •Defectos de síntesis Ac. Biliares •Déficit α1 AT •Fibrosis Quística •PFIC •Trastornos Peroxisomales •Sme. Dubin Johnson •Sme. Rotor	•Trisomía 21 •Trisomía 13 •Trisomía 18 •Sme. Joubert •Sme. Ivemark •Sme. BeckwithWeidemann •Sme. BardetBiedl	•HSV •CMV •Adenovirus •HBV •Lues •Sepsis •ITU •Colecistitis •Colangitis	•Hipotiroidismo •Panhipopituitarismo •Insuficiencia Adrenal	•Insuficiencia cardíaca •Shock •Hepatitis isquémica	APT

- Si la hiperbilirrubinemia es de predominio directo, debe ser derivado en forma urgente a un centro gastroenterológico.

- El primer enfoque diagnóstico del síndrome colestásico va orientado a identificar las patologías que tienen un tto especifico.

JPGN,vol 39(2) August 2004 pp 115-128
Rev. Chilena pediatría. V73, n4 santiago jul. 2002
Neoreviews 2013;14;e63

Anamnesis y clínica

Atresia vía biliar:
Peso nacimiento normal
BEG
Deposiciones acólicas persistentes
Consistencia hepática aumentada
Esplenomegalia tardía
Situs inverso visceral

Quiste Colédoco:
Masa quística sub-hepática
Dolor abdominal
Ictericia intermitente

- **Infecciosas:**
- Bajo peso al nacer-prematuridad
- Aspecto séptico
- Púrpura-catarata congénita
- Esplenomegalia precoz
- Antecedentes de SFA
- Infección materna

Anamnesis y clínica

Enf. Metabólica

- Alteración del sensorio
- Vómitos
- Convulsiones
- Diatesis hemorrágica
- Ascitis precoz
- Catarata congénita

Endocrinopatías

- Hipotonía - Mixedema
- Fontanela anterior ampl
- Fontanela posterior peq.
- Hernia umbilical
- Micropene, convulsiones, microftalmia,
- deshidratación, polidipsia, poliuria.
- Hipotensión, tetania
- Hipoglicemia

Evaluación

- El estudio debe ser secuencial.
- En un primer nivel se valorará la función hepática.
- El segundo nivel estará orientado al diagnóstico de los procesos más frecuentes.

Laboratorio general

Bilirrubina sérica
GOT, GPT, FA, GGT
Pruebas de función hepática:
tiempo protrombina, tiempo tromboplastina parcial, albúmina, amonio, colesterol, glicemia
Hemograma, recuento de plaquetas
Hemocultivos, urocultivos

Evaluación

Laboratorio específico

- Serología (CMV, HBV, Torch, VDRL, VEB parvovirus, herpes 6, HIV)
- Test del sudor
- Screening metabólico (aminoácidos orina, suero, ácidos orgánicos urinarios)
- T3, T4, TSH (hipopituitarismo)
- Ferremia y ferritina
- Ácidos biliares séricos y urinarios
- Nivel de alfa 1 antitripsina y fenotipo

Estudio

- Ecografìa
- Sondeo duodenal
- Cintigrama hepatobiliar
- ERCP
- Biopsia Hepàtica

Biopsia hepàtica

- La **biopsia hepática** es el examen que tiene mejor rendimiento diagnóstico (95 a 98%), permite diferenciar la HNN de la AVB

- Muchas veces nos orienta en la etiología de la ictericia, sin embargo, cuando se realiza antes del mes de edad puede no diferenciar bien una HNN de AVB.

JPGN,vol 39(2) August 2004 pp 115-128
Rev. Chilena pediatría. V73, n4 santiago jul. 2002

Biopsia Hepática: Criterios histológicos

- Hepatitis Neonatal:
- Transformación gigantocelular difusa
- Áreas portales normales
- Infiltrado celular inflamatorio
- Necrosis focal
- Abalonamiento de hepatocitos
- Mínima proliferación de conductos biliares
- Ausencia tapónes biliares

Atresia Vía Biliar

Proliferación conductos biliares

Tapones de bilis

Ensachamiento de áreas portales

Fibrosis periportal

Atresia de vía biliar

- Corresponde a una obliteración del árbol biliar que puede ser total o parcial, no se conoce su etiología.

- Incidencia de 1: 8 000 a 1: 15 000 RN vivos.

Atresia de vía biliar

- se caracteriza por ictericia colestásica desde RN o desde las primeras semanas de vida, que no compromete el estado general ni el incremento ponderal.

- Son RN aparentemente sanos con ictericia leve a moderada (Bb total de alrededor de 8 a 10 mg%).

- Deposiciones de consistencia normal, pero hipo o acólicas y coluria.

Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges

Henkjan J. Verkade[1,*], Jorge A. Bezerra[2], Mark Davenport[3], Richard A. Schreiber[4], Georgina Mieli-Vergani[5], Jan B. Hulscher[6], Ronald J. Sokol[7], Deirdre A. Kelly[8], Benno Ure[9], Peter F. Whitington[10], Marianne Samyn[5], Claus Petersen[9]

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Table 1. Overview of national or multicenter registries on biliary atresia, based on published reports. Biliary atresia registries, national or otherwise.

Country, period, and No. of centers Follow-up (median, range)	No. of patients	No. of KPE	Age at KPE days (in average)	Primary LTx	Survival overall	Survival with native liver	Jaundice free after KPE*	Reference
Canada, 1992-2002, 3 centers Follow-up 5.5 years (0.4-14.2 years)	230	207	64	10%	83% (1)	39% (1)	n.a.	[23]
France, 1986-2009, 45 centers Follow-up 9.5 years (0.3-24.6 years)	1107	1044	59	4%	79% (2)	40% (3)	38% (4)	[6]
Germany, 2001-2015, 29 centers Follow-up 3.3 years (2.1-7.1)	183	159	57	11%	83% (5)	20% (5)	18% (5)	[111]
Japan, 1989-1999, 93 centers Follow-up 5 resp. 10 years#	1381	1181	n.a.	0.1%	75% (3)	60% (3)	57%** (4)	[28]
Netherlands, 1987-2008, 6 centers Follow-up 6.9 years (0.1-21.9 years)	231	214	59	3%	73% (1)	46% (1)	36% (1)	[21]
Switzerland, 1994-2004, 7 centers Follow-up 4 years#*	48	43	68	10%	92% (3)	37% (3)	37% (3)	[112]
UK&, 1999-2009, 3 centers Follow-up 4 years	443	424	54	3%	89% (6)	46% (1)	55% (7)	[7]
USA/Biliary Atresia Research Consortium, 1997-2000; 9 centers (not a national registry) Follow-up 2 years#	104	104	61	n.a.##	87% (5)	56% (5)	38% (7)	[25]

&United Kingdom (England and Wales); *jaundice free defined as bilirubin <20 μmol/l; **jaundice free defined as bilirubin <34.2 μmol/l; #length of total follow-up not available; ##patients not undergoing KPE had been excluded; (1)4 years; (2)at last follow-up; (3)5 years; (4)undefined period; (5)2 years; (6)10 years; (7)6 months.
KPE, Kasai hepatic portoenterostomy; LTx, liver transplantation; n.a., not available.

Journal of Hepatology 2016 vol. 65 (631-642)

Quiste del colédoco

- 4 veces más frecuentes en niñas.
- incidencia de 1 : 13 000 a 1 : 15 000 RN vivos
- Ictericia fluctuante
- Ecografia

Rev. Chilena pediatría. V73, n4 santiago jul. 2002
Gastroenterología pediatrica 2001

Hepatitis Neonatal

- La colestasia secundaria a un daño hepatocelular
- Diversas etiologías: infecciones, alteraciones genéticas, metabólicas, tóxicas, etc.
- Se caracteriza por ictericia colestásica acompañada de coluria, hipo o acolia.
- En estos pacientes es más frecuente el antecedente de bajo peso de nacimiento, mal incremento ponderal, cursan con hepatoesplenomegalia de magnitud variable y 15 a 20% de ellos tienen antecedente familiar de síndrome colestásico.

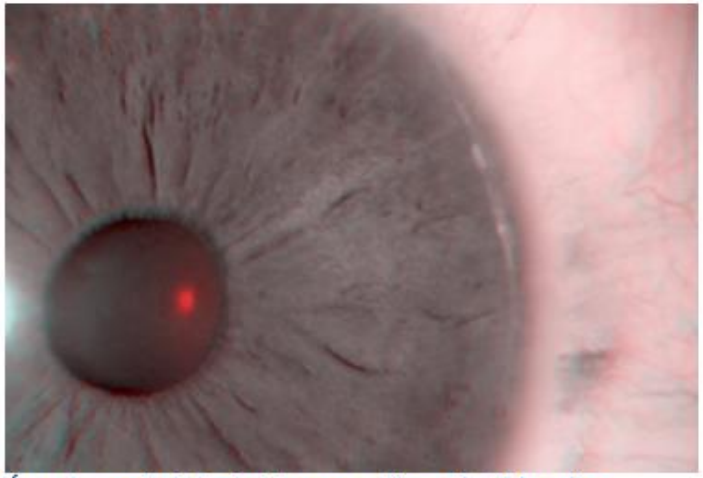
Síndrome de Alagille

- Enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable.
- Disminución de los conductos biliares intrahepáticos (< 0,5 conductos por espacio porta).
- colestasis crónica acompañada de prurito e hipercolesterolemia y escasez de conductos biliares interlobulares en la biopsia

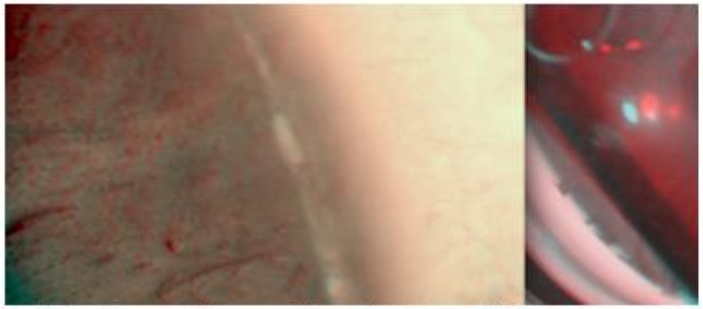
Rev. Chilena pediatría. V73, n4 santiago jul. 2002
Gastroenterología pediatrica Willie 2001

Síndrome de Alagille

- Fascie peculiar con frente prominente, ojos hundidos y mentón aguzado; la colestasia es crónica, se acompaña de prurito e hipercolesterolemia que pueden llegar a ser de difícil manejo.
- Se puede asociar a cardiopatía (hipoplasia o estenosis de arteria pulmonar), vértebras en mariposa y embriotoxon posterior
- La deficiencia de las vitaminas A o E origina cambios pigmentarios retinianos.



Área tempotal. Embriotoxon o línea de Schwalbe.



Déficit de alfa 1 antitripsina

- Herencia autosómica recesiva.
- La ictericia puede demorar meses en resolverse.
- En la histología son característicos los gránulos peri portales PAS positivo, diastasa resistentes.

PFIC (Colestasia intrahepática progresiva familiar)

- La ictericia puede comenzar después de los 3 meses.
- Evolucionar en brotes hasta que se hace persistente.
- Se acompaña de esteatorrea, retraso pondoestatural y evoluciona con hipertensión portal.
- A diferencia de los otros cuadros colestásicos, cursa con colesterol normal.
- Se origina insuficiencia hepática, su opción es el Tx hepático, que no recurre en el hígado transplantado.

Rev. Chilena pediatría. V73, n4 santiago jul. 2002
Gastroenterología pediatrica 2001

N P T

- El síndrome colestásico asociado a nutrición parenteral se observa en 20 a 30% de los RN con este tipo de terapia.

- Patogenia: se ha implicado la edad gestacional, el ayuno y el déficit de algunos nutrientes.

- En la histología se encuentran diversos grados de colestasia, con hiperplasia ductular y fibrosis portal pudiendo llegar a la cirrosis.

Tratamiento

1) De la enfermedad de base:

- Atresia de vía biliar: Operación de kasai Transplante hepático
- Quiste de colédoco: Cirugía
- Síndrome de Alagille: Tto colestasia. Eventual Transplante hepático.
- Urosepsis: Tto.antibiótico.
- Galactosemia: Eliminar lactosa

Tratamiento

2) De la colestasia:

- Acido ursodeoxicólico
- Vitaminas liposolubles
- Clorfenamina:

3) Control gastroenterológico frecuente con chequeo de pruebas hepáticas.