



# SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA

## 38° CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRÍA



## COLESTASIS NEONATAL: ENFERMEDADES TRATABLES

### PRESENTACIÓN INICIAL

LUIS AHUMADA

# INTRODUCCIÓN

- Ictericia es un evento habitual en Neonatología.
- Ictericia posterior a las 2 semanas de vida requiere evaluación.
- Cuando la Ictericia es asociada a incremento de la Fracción no conjugada hablamos de COLESTASIS.
- Descartar patologías potencialmente severas.
- Cuadros infecciosos, metabólicos, inmunológicos que amenazan la vida son descartados en primera instancia.
- La Atresia de Vías Biliares es una causa común de Colestasis neonatal y su pronóstico depende de un Diagnóstico y tratamiento oportuno.

# DEFINICIÓN y EPIDEMIOLOGÍA

- **Alteración Formación de la bilis & obstrucción del flujo de la misma en el árbol biliar intra o extrahepático**
- **bilirrubina sérica directa o conjugada (BSD): >1 mg/dl (BST sea  $\leq 5$  mg/dl) o >20% (15%) de BST (cuando es > de 5mg%).**
- **1/2500 nacimientos.** > que en otra época de la vida.
- **25% idiopática, 23% metabólicas y genéticas, 20% por obstrucción del flujo biliar, 20% por nutrición parenteral, 9% por infección congénita o posnatal y 3% por hipoplasia de los conductos biliares-**

# Clasificación de Colestasis

- BILIAR:
  - INTRAHEPÁTICA
  - EXTRAHEPÁTICA
- HEPATOCELULAR
  - ALTERACIÓN DEL TRANSPORTE
  - GENÉTICA.
  - METABÓLICAS
  - INFECCIOSAS

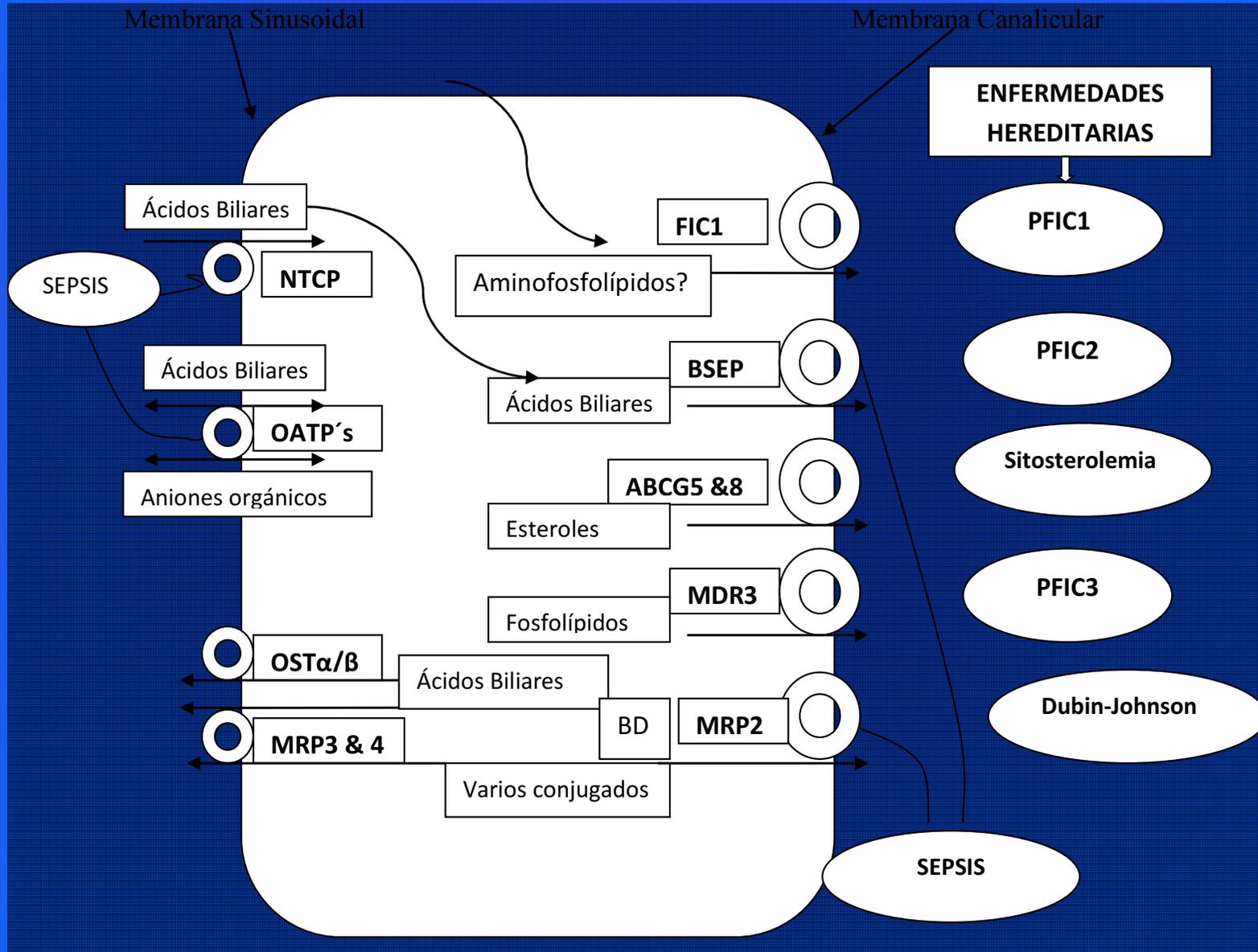
# FISIOPATOGENIA

- La bilis está compuesta por numerosas sustancias, entre ellas: **Sales/ácidos biliares (41%)**, fosfolípidos (17%), proteínas (7%), colesterol (3%), bilirrubina (1%), iones (31%) y agua.
- Cada una tiene su transportador canalicular específico.
- Su principal componente son los ácidos biliares y el flujo y la recirculación de éstos por las células hepáticas representan la fuerza motora esencial para la formación de la bilis.

# FISIOPATOGENIA

- Receptores Membrana sinusal:
  - Polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) y las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP).
- Eliminación a canalículos biliares:
  - Bomba exportadora de sales biliares (BSEP, ABCB11)
  - Proteínas resistentes a multidrogas (MRP2 y MDR3)
  - transportadores ABC unidos a ATP (fosfolípidos-MDR3 y ABCB4, el colesterol -ABCG5 y el ABCG8 y la bilirrubina conjugada- MPR2 y el transportador ABCC2).

# FISIOPATOGENIA



# Caso 1

- RN de 20 días de vida que sus padres consultan por ictericia el piel y escleróticas. Los padres habían consultado en 2 oportunidades para control normal del RN, tenía un leve color ictérico que se interpretó como fisiológico.
- Antec: Apgar 9/9 A+/A+, PN 3440 grs, EG 38 semanas, Cesárea.
- EF actual: 3700 grs. Buen estado general. Ictericia cara y tronco y escleróticas. Hígado levemente agrandado 2-3 cm. Bazo- , resto N.
- Laboratorio: **BT 15 mg%, BD 12,3 mg%, GPT 15 GOT 52, FA 2007 U/L. GGT 790**, resto N (APP, KPTT).
- Inician los estudios para determinar la causa.

# Caso 2

- RN, Masc, PN 3.300 g. Apgar 7/8, EG 38 sem, Serología materna negativa.
- Ingres a 36 horas, por petequias y hematemesis, ictericia. MEG
- Laboratorio: BT23, BD 4,2 , Hemograma GB 27000 NS 67 Plaq: 19000, PCR neg.
- Coagulación: compatible con FHA . Recibió múltiples transfusiones de plaquetas, PFC, Crioprecipitados y por último, **GG EV semanal**.
- Estuvo estable aunque con HEM y laboratorio muy alterado.

LABORATORIO	CASO 2
R. PLAQUETAS (10 <sup>3</sup> /ul)	19
FIBRINOGENO (mg/dl)	62
%APP	20
KPTT (seg)	72
FII (%)	4
FV (%)	13
FVII (%)	5
FVIII (%)	81
VIX (%)	2
FX (%)	5
FXI (%)	10
DIMERO D (ng/ml)	2075
BT (mg/dl)	23,87
BD	7,20
AST (UI/L)	165
ALT (UI/L)	15
FAL	417
GGT	16
ALBUMINA (g/dl)	2,92
FERRITINA (ng/ml)	6568
AFP	>100000
GLUCEMIA (mg/dl)	68
PCR mg/l	1,3

# Resumen de ambos casos

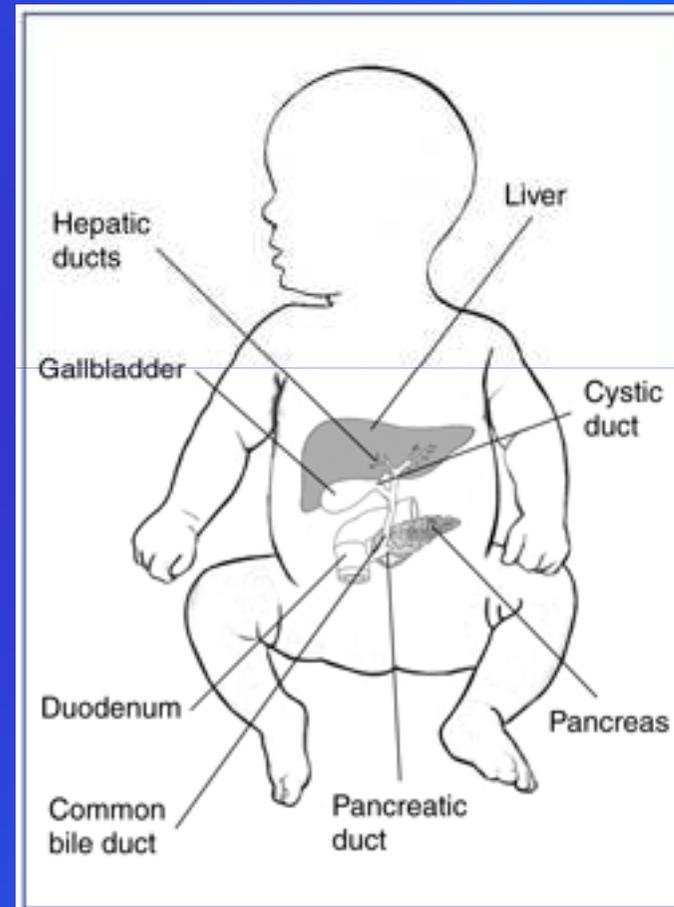
- Presentación inicial tardía, insidiosa, BEG.  
Diagnóstico oportuna
- Presentación precoz, súbita, severa, aguda, donde predominaban los trastornos de Coagulación, diagnóstico de urgencia.

# ABORDAJE DEL LACTANTE COLESTATICO

- Descartar Emergencia Neonatal: Infecciones severas, Alloinmunes, enfermedades, metabólicas agudas (potencialmente tratables).
- Descartar dependen Diagnóstico oportuno: Atresia Vías Biliares y otras.
- Minimizar las pruebas innecesarias.
- La detección precoz: docencia al equipo de salud y Programas de diagnóstico oportuno y de derivación temprana a centros de referencia.

# EVALUACIÓN INICIAL:

- ICTERICIA. >3MG%.
- ACOLIA.
  - AVB: 82%; No AVB: 34%
- COLURIA.40%.
- Hepatomegalia: 50%
- Esplenomegalia: 35%.



# Screening del Color de las Heces (1 mes de vida)

	1	Por favor escriba el número que corresponde al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1er mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.
	2	El color de la materia fecal de mi hijo corresponde al N° _____ Fecha: ____/____/____
	3	<b>Datos</b> Nombre y apellido del niño: _____
	4	HG N°: _____ Fecha de nacimiento: _____ Hospital donde nació: _____ Nombre de la madre: _____ Fecha de control: _____
	5	<b>Para completar por el médico</b>
	6	Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta ictericia (No, Moderada o Severa).
	7	Color de la materia fecal, comprobado por el médico N° _____ Fecha: ____/____/____
	8	Si el N° corresponde del 1 al 4, por favor comunicarse lo antes posible con:

**Sección Gastroenterología Pediátrica**  
Hospital Nacional P.A. Posadas - V. Sto. Haedo  
Provincia de Buenos Aires  
Teléfono: (011) 4469-9300 int. 1511  
Fax: (011) 4469-9220

- Matsuri & Dodoriki (1995):  
S 67% E 99%
- Chen 2006: S 95,2%.  
Kasai < 60d: 60%.
- Canadá (2014): Costo  
efectivo.
- Argentina (2010) Hospital  
Posadas.  
Kasai (n=3): 38, 42, 48 días.

# Anamnesis

- **Antecedentes Familiares:** PFIC, Síndrome de Alagille, Déficit de alfa1 antitripsina, Hepatitis Alloimmune (hemocromatosis Neonatal), etc.
- **Colestasis en el embarazo:** PFIC, infección materna sugestiva de infección congénita (TORCH y hepatitis B).
- **Prematurez:** asociada a NPT prolongada e infección nosocomial.
- **Presentación aguda: vómitos, anorexia, intolerancia alimentaria, letargia y pobre ganancia de peso se asocian con *enfermedades metabólicas y endocrinológicas severas (galactosemia, fructosemia, panhipopituitarismo, etc.)*.**
- **Ascitis, edema y coagulopatía** nos indican pérdida masiva de hepatocitos por necrosis y apoptosis.
- **Trastornos neurológicos severos** se encuentran en las enfermedades mitocondriales y el Síndrome de Zellweger.

# Anamnesis

- **Insuficiencia hepática asociada a colestasis** se produce en la *HAI* y en la *tirosinemia*.
- **Alteraciones del tránsito intestinal:** constipación y íleo meconial *hipotiroidismo congénito o fibrosis quística*.
- **Hallazgos fenotípicos característicos:** se observan en el *síndrome de Alagille* y otras condiciones (cromosomopatías)
- **Estado general y crecimiento:** **AVB** en las primeras 4 a 6 semanas buen aspecto general y buen progreso de peso, lo cual contribuye a la derivación tardía. **Hepatitis Neonatal** prevalece el sexo masculino, bajo peso al nacer y/o prematuridad.
- **Hígado “duro y agrandado”:** **colestasis extrahepáticas**.
- **Esplenomegalia TORCHS** o como resultado de enfermedad prenatal hepática avanzada con fibrosis.

# LABORATORIO

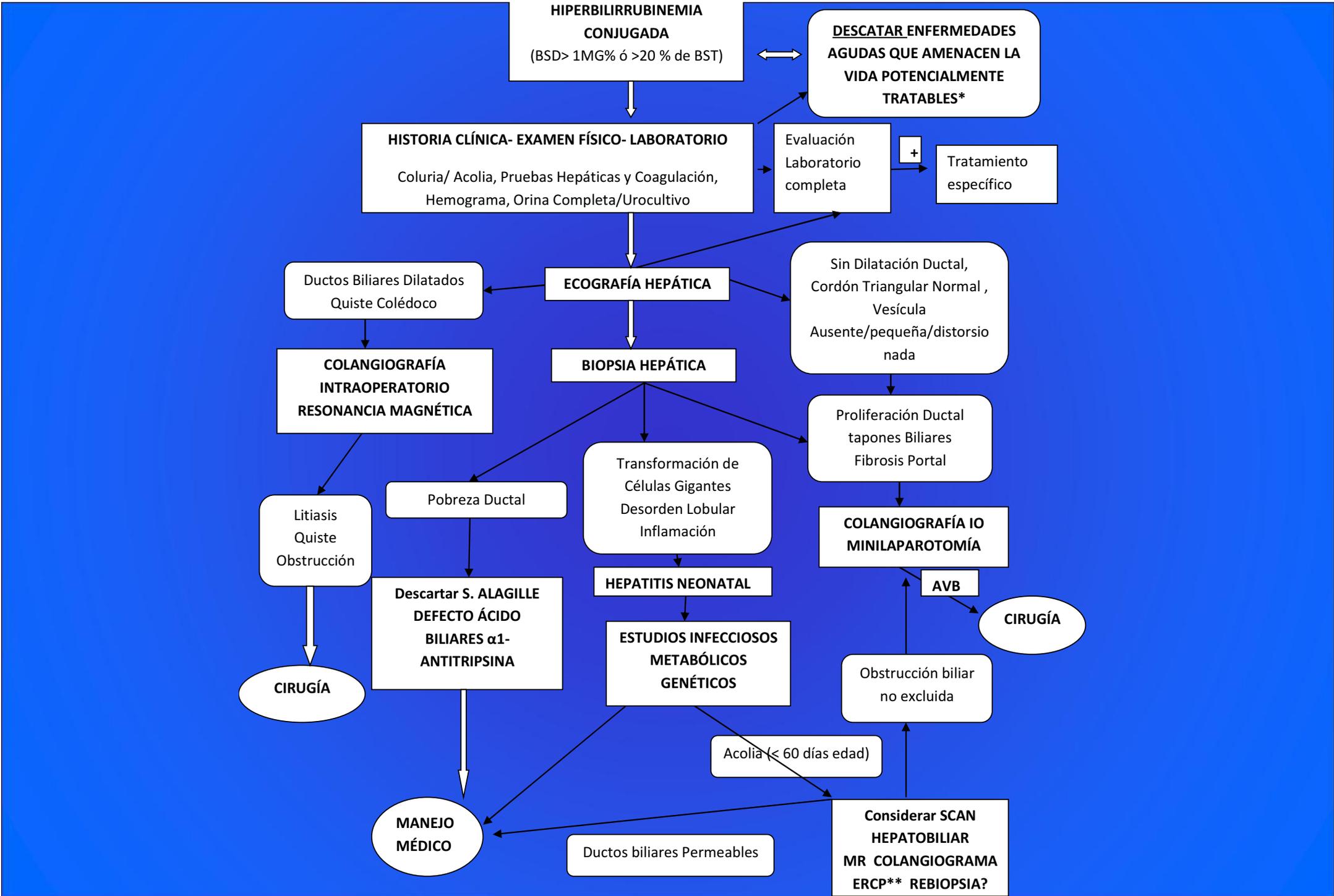
**Establecer Colestasis y determinar severidad de la Injuria Hepática**

- Diagnóstico: BST/ BSD.
- Injuria hepática: GOT/ GPT/GGT/ fosfatasa alcalina
- Función hepática: T. de Protrombina, KPTT, Proteinograma, Glucemia, amoniemia.

# LABORATORIO

**Detectar Condiciones que requieren tratamiento inmediato y enfermedades hereditarias (evaluar Pesquisa Metabólica Neonatal ampliada y Espectrometría de Masa en Tandem.**

- **Infección:** Hemograma completo, Uro y hemocultivo. TORCH
- **Endocrinológicas:** TSH, T4, y evaluar otras de función tiroidea.
- **Metabólicas:** Orina completa, sustancias reductoras, ácidos orgánicos, aminoácidos y succinilacetona en orina. Ácido Láctico, Galactosemia, Fe y ferritina. Ácidos Biliares en suero y orina. Niveles de  $\alpha$ 1-Antitripsina.
- **Prueba del Sudor y antígenos para FQ.**
- **Pruebas genéticas:** Alagille, PFIC.
- **Medulograma:** Enfermedades de depósito.



# CORTE SUGERIDO



# Caso 1

- RN de 20 días de vida que sus padres consultan por ictericia el piel y escleróticas. Los padres habían consultado en 2 oportunidades para control normal del RN, tenía un leve color ictérico que se interpretó como fisiológico.
- Antec: Apgar 9/9 A+/A+, PN 3440 grs, EG 38 semanas, Cesárea.
- EF actual: 3700 grs. Buen estado general. Ictericia cara y tronco y escleróticas. Hígado levemente agrandado 2-3 cm. Bazo- , resto N.
- Laboratorio: **BT 15 mg%, BD 12,3 mg%, GPT 15 GOT 52, FA 2007 U/L. GGT 790**, resto N (APP, KPTT).
- Inician los estudios para determinar la causa.

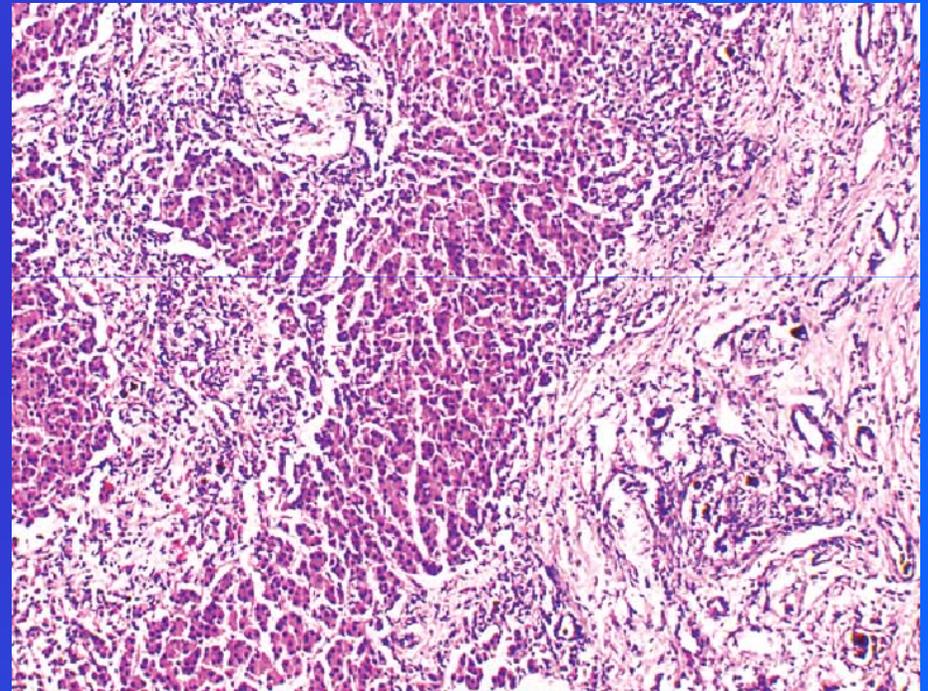
# Caso 2

- RN, Masc, PN 3.300 g. Apgar 7/8, EG 38 sem, Serología materna negativa.
- Ingresa 36 horas, por petequias y hematemesis, ictericia. MEG
- Laboratorio: BT23, BD 4,2 , Hemograma GB 27000 NS 67 Plaq: 19000, PCR neg.
- Coagulación: compatible con FHA . Recibió múltiples transfusiones de plaquetas, PFC, Crioprecipitados y por último, **GG EV semanal**.
- Estuvo estable aunque con HEM y laboratorio muy alterado.

LABORATORIO	CASO 2
R. PLAQUETAS (10 <sup>3</sup> /ul)	19
FIBRINOGENO (mg/dl)	62
%APP	20
KPTT (seg)	72
FII (%)	4
FV (%)	13
FVII (%)	5
FVIII (%)	81
VIX (%)	2
FX (%)	5
FXI (%)	10
DIMERO D (ng/ml)	2075
BT (mg/dl)	23,87
BD	7,20
AST (UI/L)	165
ALT (UI/L)	15
FAL	417
GGT	16
ALBUMINA (g/dl)	2,92
FERRITINA (ng/ml)	6568
AFP	>100000
GLUCEMIA (mg/dl)	68
PCR mg/l	1,3

# Caso 1 Final:

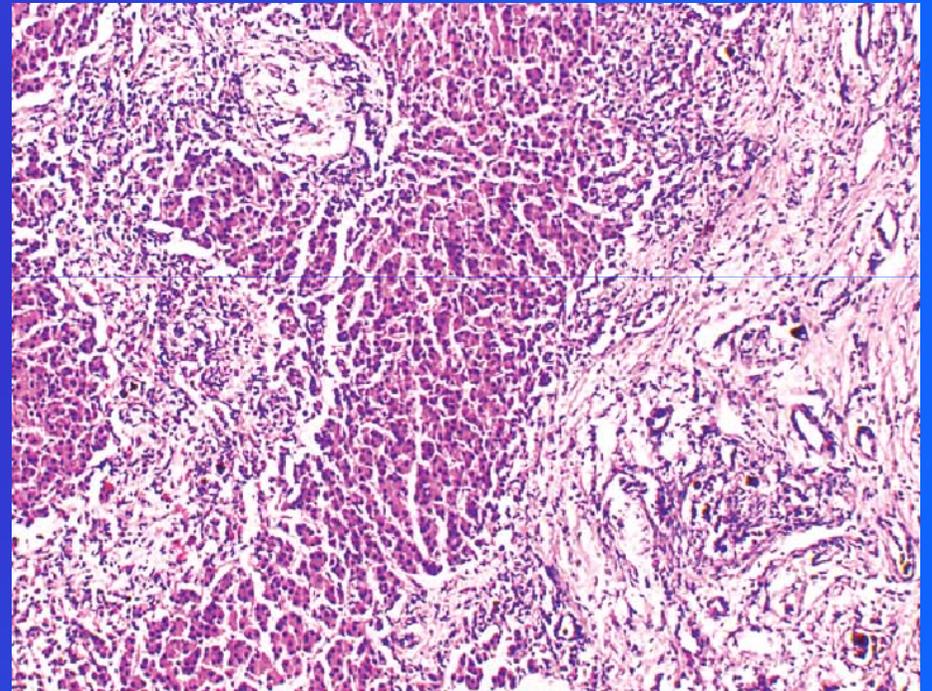
- Ecografía(ayuno 12hs): hilio hepático hiperecogénico, vesícula biliar pequeña, bazo y demás estructuras normales.
- Se realizan métodos complementarios de Diagnóstico.



Atrsia Vías Biliares

# Caso 1 Final:

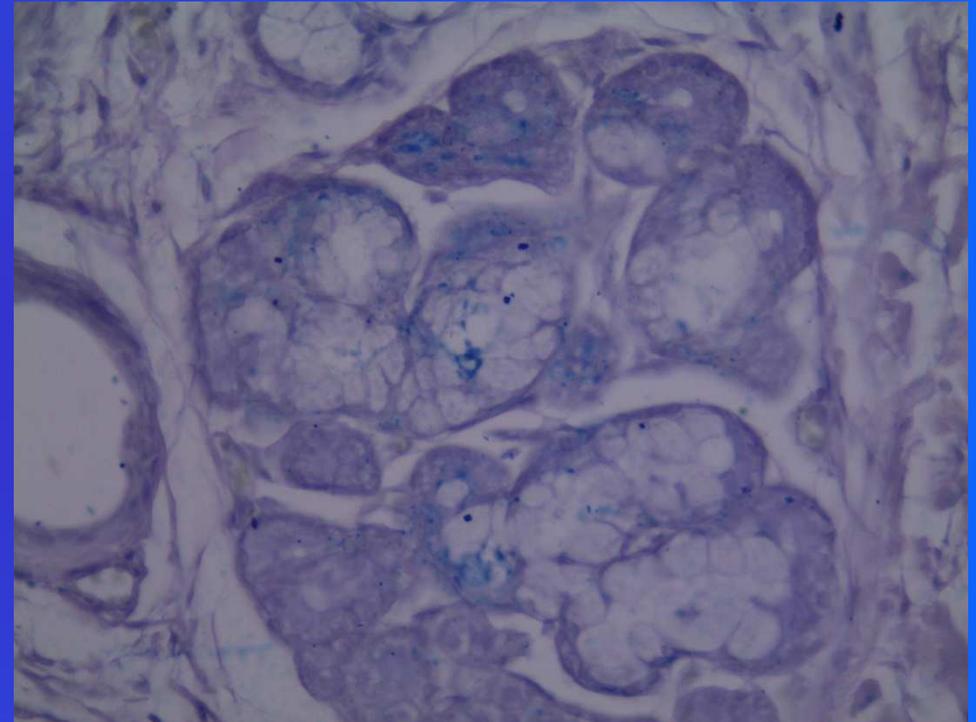
- Ecografía(ayuno 12hs): hilio hepático hiperecogénico, vesícula biliar pequeña, bazo y demás estructuras normales.
- Se realizan métodos complementarios de Diagnóstico.



Atresia Vías Biliares

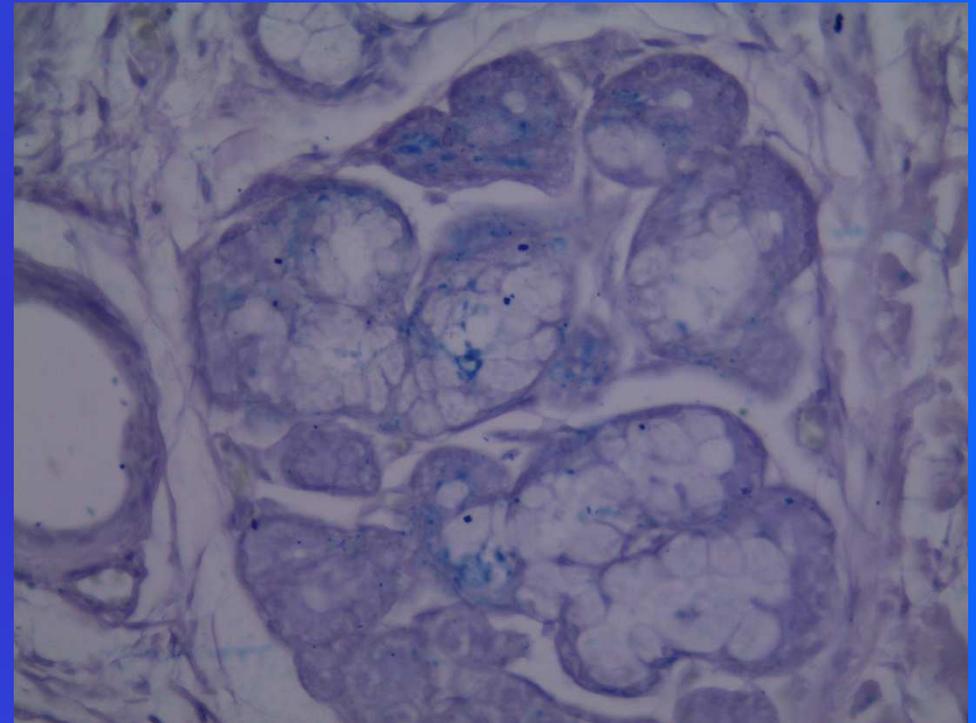
# Caso 2: Final

- Eco. Abdominal: hiperecogenicidad hepática, resto normal. Estudio metabólico normal.
- Biopsia de mucosa yugal: PERL (+) en glándulas salivales confirmatorio de HFA. Se otorga alta a los 56d con parámetros de función hepática normal.



# Caso 2: Final

- Eco. Abdominal: hiperecogenicidad hepática, resto normal. Estudio metabólico normal.
- Biopsia de mucosa yugal: PERL (+) en glándulas salivales confirmatorio de HFA. Se otorga alta a los 56d con parámetros de función hepática normal.



Hepatitis Autoinmune Neonatal

# He

## El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria

*The new paradigm of neonatal hemochromatosis: fetal alloimmune hepatitis*

Dr. Alejandro Costaguta<sup>a</sup> y Dr. Fernando Álvarez<sup>b</sup>

Arch Argent Pediatr 2012;110(3):237-243 / 237

# tal

TABLA 2. Principales datos que hacen sospechar la enfermedad en el recién nacido

- Tiempo de protrombina prolongado
- Hipoglucemia
- Hiperbilirrubinemia (a predominio de la conjugada)
- Alfa-fetoproteína muy elevada (> 80 000 ng/ml)\*
- Ferritina sérica elevada (> 800 ng/ml)\*
- Aminotransferasas normales o poco elevadas\*
- Hipersaturación de la transferrina (> 70%)\*
- Antecedentes obstétricos (abortos recurrentes, oligohidramnios)\*
- Antecedentes de hermanos fallecidos en período neonatal, con signos de hepatopatía\*

\* Muy fuerte asociación con el diagnóstico.

**Embarazo: GG1 g/kg**  
semanalmente 18<sup>a</sup> semana EG.de  
gestación. **98% vs. 8%** de  
afectados previos.

**Neonato: Exsanguinotransfusión  
de doble volumen y la  
administración  
precoz de GG a 1 g/kg semanal.,  
La supervivencia libre de  
trasplante hepático aumenta 17 al  
75%.**

# Color Amarillo. *El Oro de Los Tigres.* JLB

- *Hasta la hora del ocaso amarillo  
cuántas veces habré mirado  
al poderoso tigre de Bengala  
ir y venir por el predestinado  
camino ....*
- *Con los años fueron  
dejándome  
los otros hermosos colores  
y ahora sólo me quedan  
la vaga luz, la inextricable  
sombra  
y el oro del principio.*

