

COLESTASIS NEONATAL: ENFERMEDADES TRATABLES

Diagnósticos diferenciales

Dra. Rosana Perez Carusi



Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Rima Fawaz, †Ulrich Baumann, ‡Udeme Ekong, §Björn Fischler, ||Nedim Hadzic,
¶Cara L. Mack, #Valérie A. McLin, **Jean P. Molleston, ††Ezequiel Neimark,
‡‡Vicky L. Ng, and §§Saul J. Karpen*

- Ictericia clínicamente evidente BT >2,5 - 3 mg/dl (42-51 μ mol/L)
- Determinación visual de ictericia es dificultosa y aún mayor estimar su valor sérico

- Definición de colestasis BD como 20% de BT es complejo
- **Para estas guías, BD >1,0 mg/dl (17 μ mol/L) se define como anormal y garantiza diagnóstico**

- Paso inicial mas importante en el diagnóstico de todo lactante con Colestasis es la determinación de los valores de BT y BD

- 2 semanas de vida, con alimentación materna y apariencia sana pueden ser seguidos clínicamente hasta 3 semanas y si persiste ictericia realizar BT y BD
- Alimentados con fórmula, 2 semanas de edad, debe determinarse BT y BD

CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL

METABOLICO -GENETICA

- Galactosemia
- Tirosinemia
- Defectos de síntesis Ac. Biliares
- Déficit α 1 AT
- Fibrosis Quística
- PFIC
- Trastornos Peroxisomales
- Sme. Dubin Johnson
- Sme. Rotor

BILIAR

- Atresia de vías biliares
- Quiste de Colédoco
- Sme. Alagille
- Coledocolitiasis
- Colangitis esclerosante neonatal
- Enf. Caroli
- Obstrucción por masa o estenosis

SINDROMICA

- Trisomía 21
- Trisomía 13
- Trisomía 18
- Sme. Joubert
- Sme. Ivemark
- Sme. Beckwith-Weidemann
- Sme. Bardet-Biedl

NUTRICIONAL

- NPT

CARDIOVAS- CULAR

- Insuficiencia cardíaca
- Shock
- Hepatitis isquémica

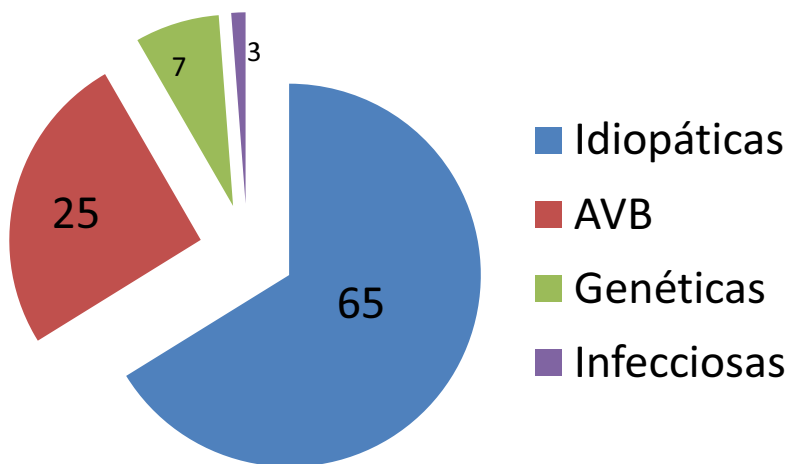
INFECCIOSA

- HSV
- CMV
- Adenovirus
- HBV
- Sepsis
- ITU
- Colecistitis
- Colangitis

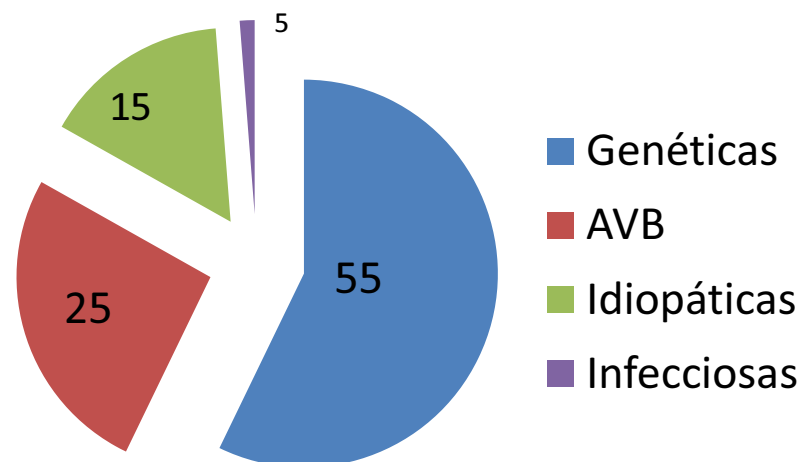
ENDOCRINA

- Hipotiroidismo
- Panhipopituitarismo
- Insuficiencia Adrenal

Causas 1970



Causas 2008



CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL

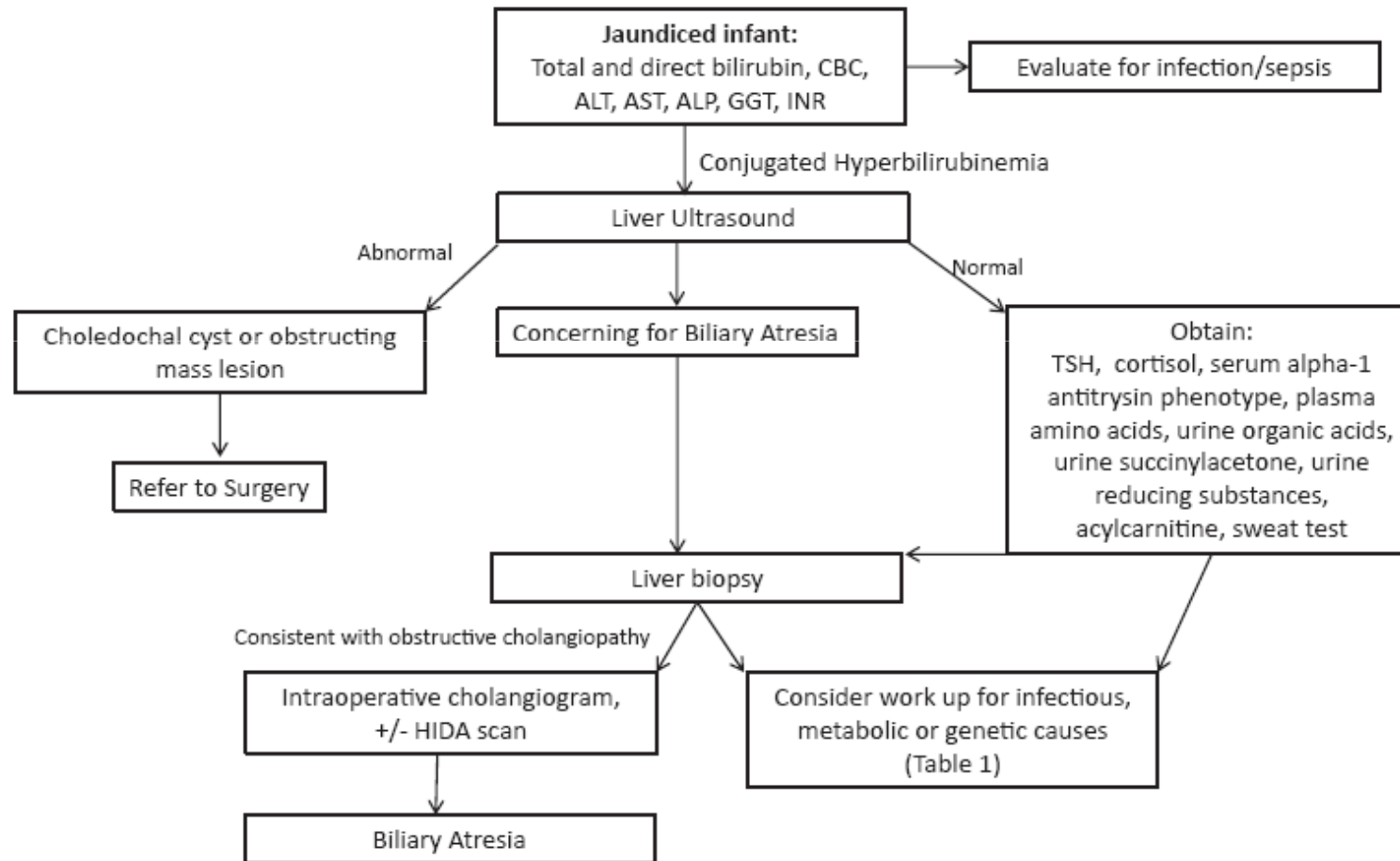
Con IH

- Sepsis, Virus, Herpes
- Tirosinemia
- Galactosemia
- TCU
- Trast. Mitocondriales
- Hepatitis neonatal aloinmune

Sin IH

- AVB
- Sme. Alagille
- PFIC
- Trastornos de Ac. Biliares
- Quiste de colédoco
- NPT
- Infecciones
- Enf. Endocrinológicas

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS



DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS NEONATAL

Antecedentes familiares

- Cosanguinidad, colestasis en familiares, enf. hemolíticas

Antecedentes Prenatales

- Hallazgos ecográficos, colestasis del embarazo, falla hepática aguda del embarazo, infecciones maternas

Historia Neonatal

- EG, infecciones, FEI, tipo de alimentación
- Crecimiento, visión, audición, vómitos, deposiciones, orina, est. Neurológico, sangrados, cirugías

Exámen físico

- Exámen clínico completo es crucial
- Especial atención al aspecto enfermo, hepato/esplenomegalia

Exámen MF

- Visualización directa del color de las deposiciones es un **aspecto clave** de la evaluación
- Sólo 63% de los padres y cuidadores identifican correctamente la acolia
- Tarjetas colorimétricas: 92,5 % efectividad en Taiwan



LEY N° 1129

PODER EJECUTIVO PROVINCIAL: IMPLEMENTACIÓN DEL TAMIZAJE COLORIMÉTRICO DE HECES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE COLESTASIS NEONATAL, EN RECIÉN NACIDOS.

Sanción: 30 de Noviembre de 2016.
Promulgación: 27/12/16. D.P.N: 3015/16.
Publicación: B.O.P.: 02/01/17.

Artículo 1°.- Establécese en todo el territorio de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur la obligatoriedad de la implementación del tamizaje colorimétrico de heces con la finalidad del diagnóstico precoz de colestasis neonatal y el consecuente tratamiento de anomalías detectadas en los recién nacidos.

- Aprobada en Tierra del fuego. Actualmente en etapa de reglamentación
- En consideración en la Comisión de salud del senado de la pcia de Buenos Aires y Nación

DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS NEONATAL

NIVEL 1

Después de establecida colestasis, **identificar enf. tratables y determinar severidad**

Sangre:

BT, BD, AST, ALT, FAL, GGT, Glucosa, GB, Albúmina, TP /RIN,

α 1 antitripsina (nivel y fenotipo Pi), TSH, T4

Orina: orina completa, UC, Cuerpos reductores

Resultado de la Pesquisa Neonatal: Hipotiroidismo y galactosemia

Cultivos: sangre, orina, otros fluidos

Ecografía abdominal (ayuno)

NIVEL 2

Completar la evaluación según Gastro-Hepatólogo Infantil

Metabólico: Amonio, lactato, colesterol, Hb, Galactosa 1P-UT, succinilacetona y ácidos orgánicos en orina, considerar sales biliares urinarias.

Ac. Biliares, cortisol

Infeccioso : PCR CMV; herpes, listeria

Genético: panel de genes o secuenciación de exones

Test del sudor (tripsinógeno inmunoreactivo o test genético CFTR)

Rx: Tórax para evaluar pulmones y corazón. Columna vertebral

Otros: Ecocardio, Colangio, Biopsia hepática, etc.

Ic: Cirugía Inf., Oft., Cardio., Nutrición, ECM, Genética

ATRESIA DE VÍAS BILIARES

- Es el resultado final de un proceso inflamatorio idiopático y destructivo, que afecta conductos biliares intra y extrahepáticos, llevando a la fibrosis y obliteración del tracto biliar y eventualmente desarrollo de cirrosis biliar (*Balistreri WF. Hepatol 1996*)
- Primer causa de indicación de **trasplante hepático pediátrico** (rápida progresión a ESLD)
- Prevalencia varia según la región geográfica
 - 1 en 6000 RN vivos en Taiwan
 - 1 en 12000 EEUU
 - 1 en 19000 Cánada
 - 1 en 18000 Europa
 - ? Argentina**
- Etiología desconocida
- Clasificación
 - no sindrómico (84%)
 - al menos 1 deformación sin defecto de lateralidad (6%)
 - con defecto lateralidad (10%). Anomalías esplénicas



AVB - DIAGNOSTICO



Cuadro Clínico compatible

- Ictericia, acolia, hepatomegalia



Laboratorio compatible

- BT 6-10 mg/dl a predominio directo, GGT y FAL elevadas



Ecografía

- Anormalidades morfología de vesícula, falta de contracción con comidas. Ausencia de vesícula o pequeña. No visualización conducto hepático común. **Datos sugestivos pero no confirman el diagnóstico.**
- Cordón triangular (*Choi y col. J Ped Surg 1996*)
- Diagnóstico de otras malformaciones asociadas a la forma embrionaria, de otras patologías (ej. Quiste de colédoco, litiasis) y complicaciones (HTP)

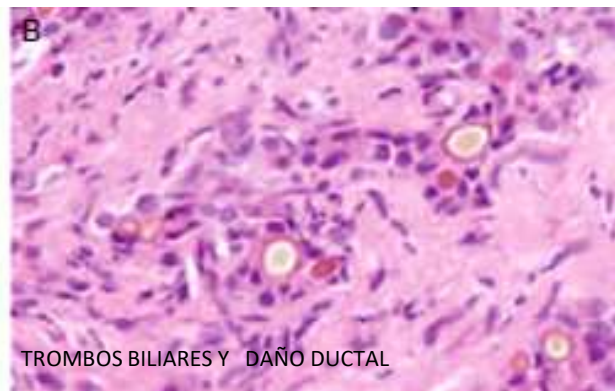
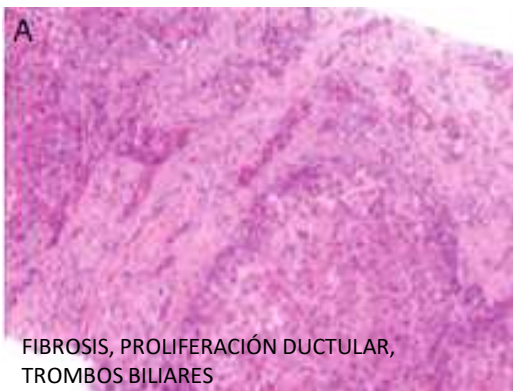


Colangiografía Intraoperatoria

- La colangiografía intraoperatoria y el estudio histológico del ducto remanente es considerado el estudio **definitivo** para diagnóstico de AVB
- Si se confirma el diagnóstico AVB por no visualización del árbol biliar, se resuelve en el mismo acto quirúrgico
- Este estudio debe realizarse especialmente, sin dilaciones, si el niño tiene más de 6 semanas de edad.

AVB – DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

- Un **experimentado patólogo** puede hacer correcta evaluación en 90-95% de los casos y evitar una cirugía innecesaria en niños con enfermedad intrahepática
- El diagnóstico de los patólogos en obstrucción biliar clínica permite determinar la etiología AVB en 79 – 98 % con valor predictivo positivo 90,7%
- **Características ABV** : proliferación de ductos, trombos biliares, estasis biliar canalicular y celular. Fibrosis portal perilobular y edema con preservación de la arquitectura lobular hepática. Infiltrado inflamatorio y transformación giganto celular 20 – 50%
- Cambios histológicos pueden ser inespecíficos en estadios tempranos

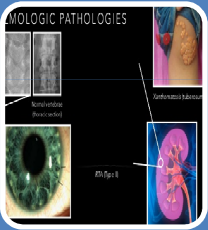


SINDROME DE ALAGILLE



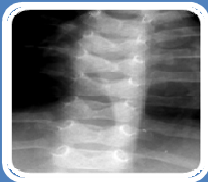
Generalidades

- Desorden genético multisistémico caracterizado por colestasis progresiva secundaria a pobreza de conductos biliares y anomalías extrahepáticas de expresión variable
- Herencia autosómico dominante. Esporadicamente pueden aparecer mutaciones de novo
- Mutaciones en *JAG1* (95%), localizado en cromosoma 20 o *NOTCH2* (5%)
- Prevalencia 1:30.000 nv.



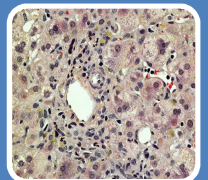
Características

- Colestasis antes de los 3 meses de vida. Puede presentar acolia (ocasional). Prurito refractario
- **Criterios Mayores:** facies característica, defectos de arcos vertebrales, anomalías oculares y CV
- **Criterios Menores:** anomalías renales, cerebrovasculares, insuficiencia pancreática exocrina, retardo del crecimiento, voz aguda, hipogonadismo, etc
- **Hallazgos secundarios:** xantomas, enfermedad ósea y deficiencia vitamínica



Estudios

- Laboratorio: elevación BT (>BD), transaminasas, GGT (desproporcionado) y colesterol
- Rx Columna vertebral
- Ecocardiografía
- Evaluación oftalmológica. Lámpara de hendidura



Histología

- En general no es necesaria para el diagnóstico
- Ductopenia
- Colestasis hepatocanalicular

DEFICIT DE ALFA1 ANTITRIPSINA

Es la causa genética más común de colestasis. Incidencia 1:2000 nv

Autosómica dominante. Resultado de sustitución de un aác en la proteína A1AT, inabilitando a la proteína para ser excretada de los hepatocitos. Consecuentemente, bajos niveles plasmáticos e injuria hepatocelular por acumulación excesiva

Afectación hepática y pulmonar. La afectación hepática suele presentarse como colestasis neonatal, usualmente severa. Pueden presentar acolia. En la mayoría de los pacientes la colestasis es transitoria y resuelve hacia los 4 meses. La HTP o IH son más raras (20%). Afectación pulmonar es más tardía

El dosaje del nivel de A1AT es menos confiable debido a que es un reactante de fase aguda

El diagnóstico se confirma con el fenotipo de A1AT. Las manifestaciones hepáticas suelen presentarse en PiZZ, PiSZ o raramente PiSS. La variante PiZZ es la que se presenta con enfermedad más severa

CIFP

- Grupo de desordenes monogénicos, autosómicos recesivos
- Cada uno presenta una mutación en un gen relacionado con el transporte canalicular de bilis
- Acumulación de sales biliares en hepatocitos, profunda colestasis e intenso prurito

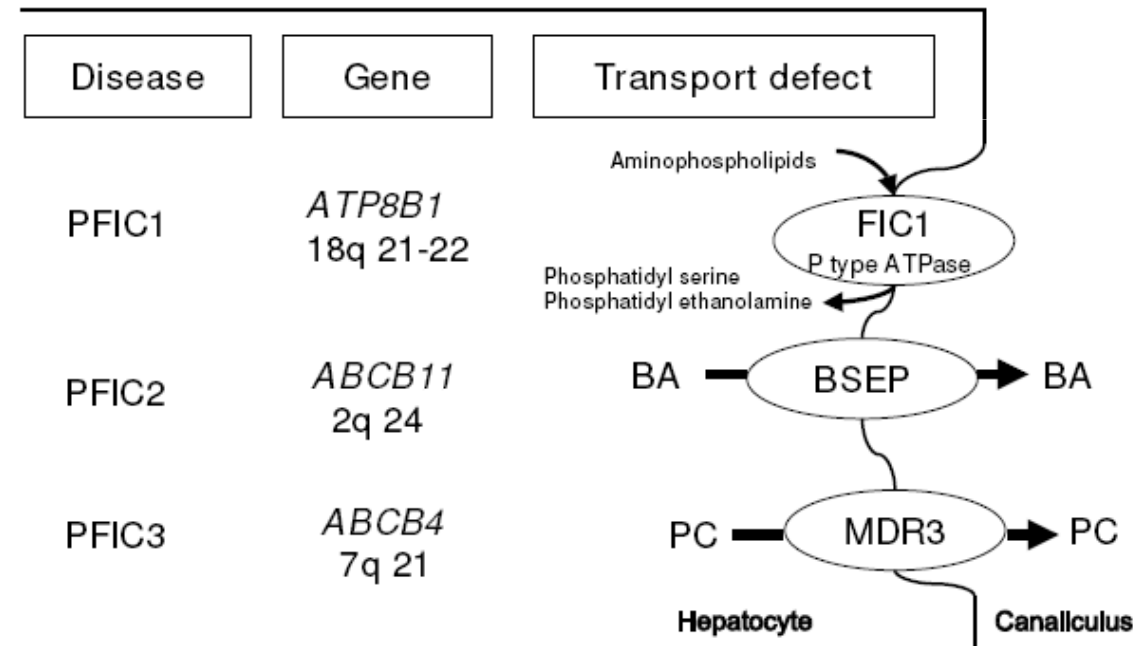


Figure 1
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Types, related genes, and transport defects. BA: bile acid;
PC: phosphatidylcholine.

CIFP

- Grupo de desordenes monogénicos, autosómicos recesivos
- Cada uno presenta una mutación en un gen relacionado con el transporte canalicular de bilis
- Acumulación de sales biliares en hepatocitos, profunda colestasis e intenso prurito

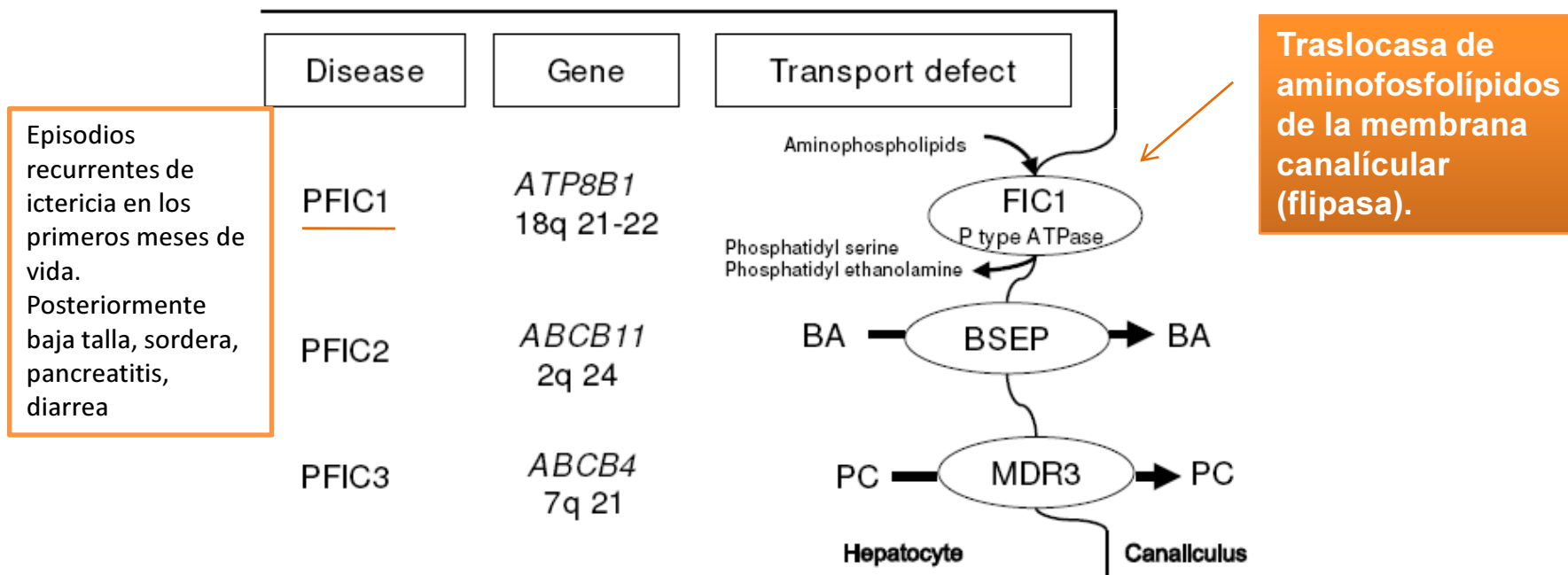


Figure 1
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Types, related genes, and transport defects. BA: bile acid;
PC: phosphatidylcholine.

CIFP

- Grupo de desordenes monogénicos, autosómicos recesivos
- Cada uno presenta una mutación en un gen relacionado con el transporte canalicular de bilis
- Acumulación de sales biliares en hepatocitos, profunda colestasis e intenso prurito

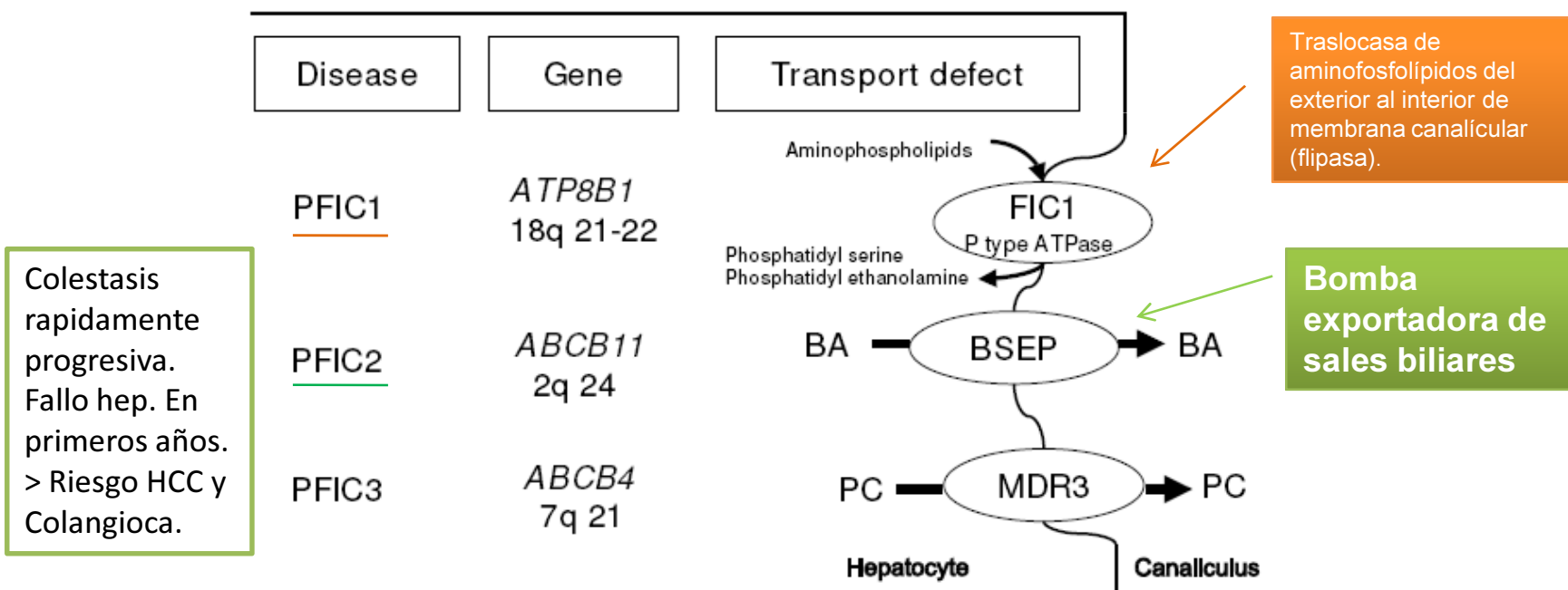


Figure 1
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Types, related genes, and transport defects. BA: bile acid; PC: phosphatidylcholine.

CIFP

- Grupo de desordenes monogénicos, autosómicos recesivos
- Cada uno presenta una mutación en un gen relacionado con el transporte canalicular de bilis
- Acumulación de sales biliares en hepatocitos, profunda colestasis e intenso prurito

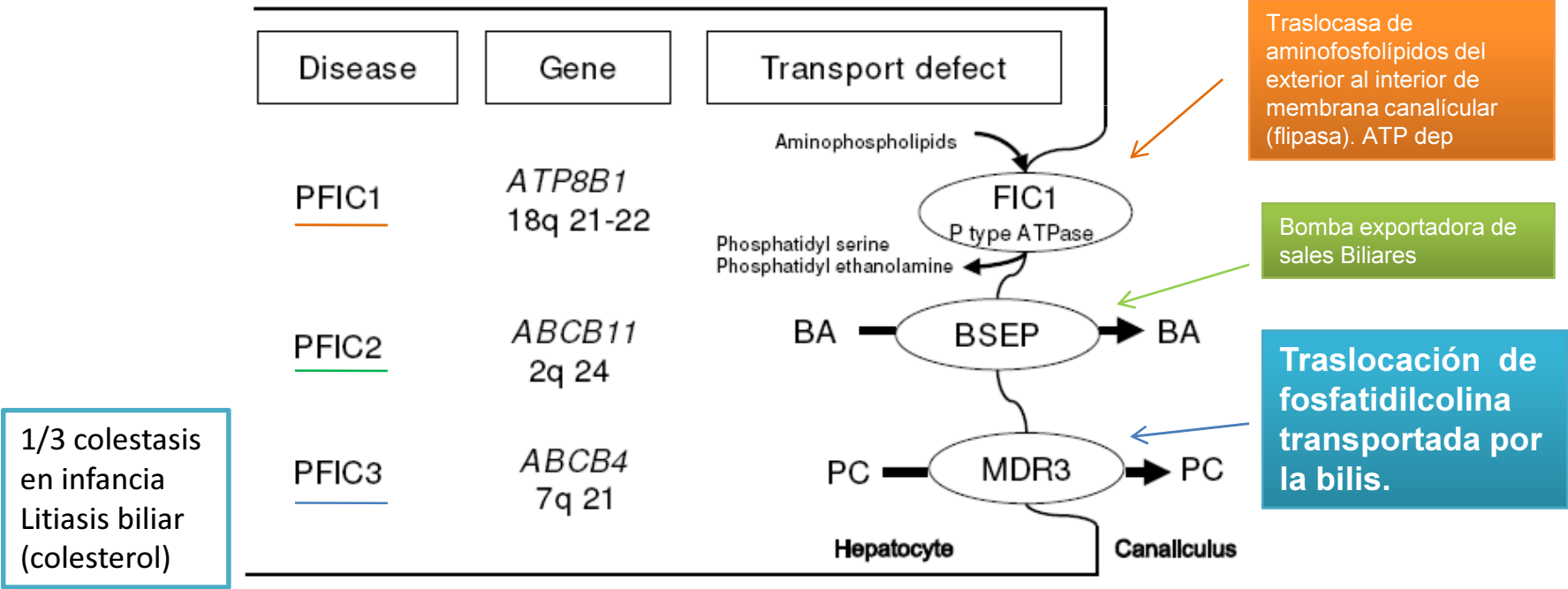


Figure 1
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Types, related genes, and transport defects. BA: bile acid; PC: phosphatidylcholine.

CIFP

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
ICTERICIA- COLESTASIS	Progresiva	Rápidamente progresiva	Aparición tardía
PRURITO	++++	++++	++
DIARREA	++++	-	-
CRECIMIENTO	↓↓↓	↓↓	-
LITIASIS	-	-	+
PANCREATITIS	+	-	-
SORDERA	+	-	-
GGT	Normal o baja	Normal o baja	↑↑↑
AC. BILIARES SUERO	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
AB BILIS	↓↓↓	↓↓↓	Normal
HISTOLOGIA	No específica	Células gigantes	Proliferación ductal Cirrosis biliar
ME	Bilis granulosa	Amorfa	Normal
COLESTASIS EMBARAZO	++	?	+++
LITIASIS FLIAR	-	-	+
COLESTASIS RECURR BENIGNA	++	+	-

CIFP

- **Diagnóstico definitivo depende del estudio genético**
- Laboratorio de rutina puede sugerir esta etiología como causal de Colestasis
- Generalmente presentan marcada elevación de ác. Biliares séricos con leve aumento de la bilirrubina
- **PFIC 1 y 2 tienen GGT normal o baja**, colesterol normal y leve aumento de transaminasas
- **PFIC 3 presenta GGT elevada** en ausencia de obstrucción biliar

DEFECTOS EN LA SINTESIS DE AC. BILIARES

Existen mas de 14 enzimas involucradas en la síntesis de ác. Biliares a partir de colesterol

Ac. Cólico y quenodesoxicólico son los ácidos biliares primarios en el humano. Las disrupciones en las vías sintéticas normales resultan en la acumulación de metabolitos intermedios tóxicos

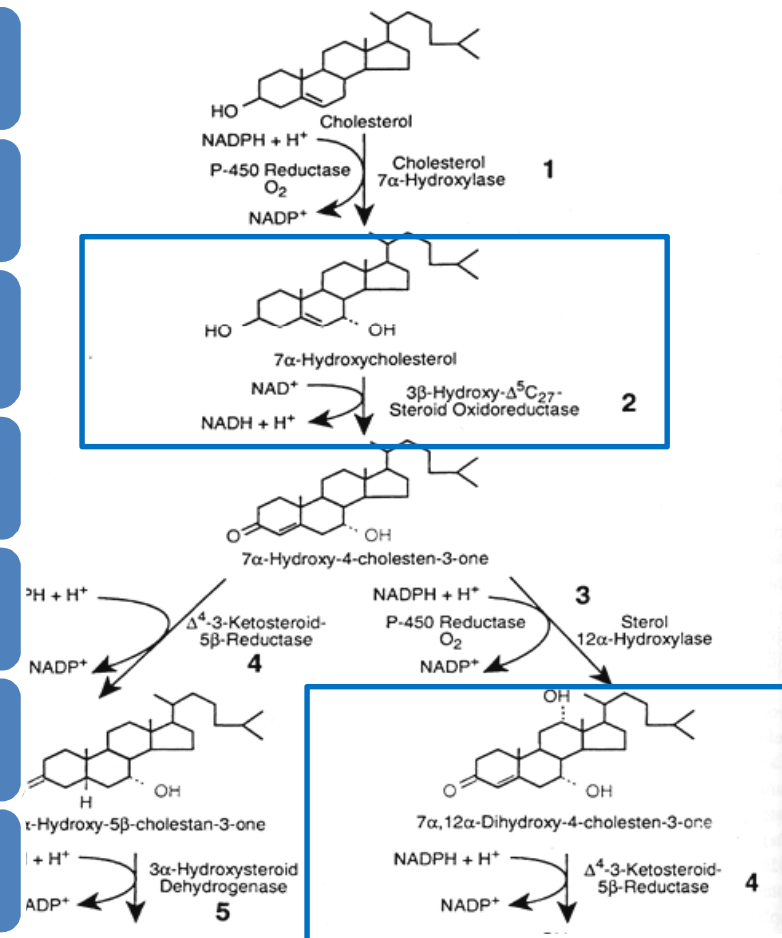
Enf. Raras, muchas veces tratables

3β - Hidroxi Δ^5 C_{27} esteroide deshidrogenasa / isomerasa

δ^4 3-Oxosterol 5β -reductasa

La forma de presentación mas común incluye colestasis neonatal, trastornos del crecimiento, hepatoesplenomegalia, raquitismo, sangrados.

Algunos DAB pueden presentar trast. Neurológicos, retraso desarrollo, sordera, ceguera, debilidad muscular.



DEFECTOS EN LA SINTESIS DE AC. BILIARES

LAB

- Colestasis, aumento TRS
- GGT normal
- Ac. Biliares disminuídos
- Déficit vitaminas liposolubles

UR

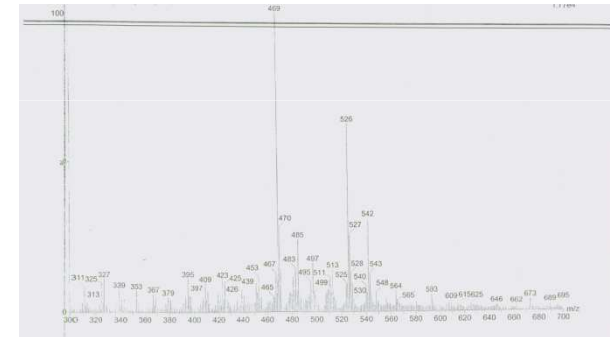
- Espectrometría de masa de ácidos urinarios
- Aumento de AB secundarios tóxicos y ausencia de los AB primarios

GEN

- Téc. Moleculares para identificar la mutación en el gen afectado

HIST
O

- Generalmente no es diagnóstica
- Taponos biliares canaliculares
- Inflamación sin proliferación ductual
- Transformación gigantocelular



MISCELANEAS

FQP

- Enf. Común, autosómica recesiva. Incidencia USA 1:2500, Argentina 1:7200. Presenta baja incidencia de afectación hepática (<2%).
- Sospechar en pac. con ictericia, íleo meconial, mal progreso de peso, colangiopatía obstructiva
- Diagnóstico TIR, test del sudor. Definitivo con secuenciación del gen CFTR

ENDOCRINO

- Hipotiroidismo congénito: diagnóstico en pesquisa neonatal
- Panhipopituitarismo: hiperbilirrubinemia conjugada, hipoglucemia, shock por Insuf. Adrenal.
- La colestasis resuelve con la corrección hormonal

NPT

- Incidencia de colestasis en RN con NPT >14 días oscila entre 18-67%
- Etiología multifactorial. Factores de riesgo: Prematurez y BPN, falta de alimentación enteral, duración de la NPT, disminución de la circulación enterohepática, intestino corto, sepsis recurrente, componentes tóxicos de la NPT
- Inicialmente hepatomegalia leve con colestasis y posteriormente elevación de transaminasas y GGT
- Excluir otras causas de colestasis
- La afectación hepática, en general, revierte en semanas o meses, siendo importante para ellos el comienzo de la alimentación enteral y la suspensión de la NPT

HERPES SIMPLE

En el RN causa un desorden multisistémico con encefalitis y hepatitis grave o IH. Es rápidamente progresiva y con elevada mortalidad

Afección mucocutánea, oftálmica, neurológica, diseminada. No siempre la afección hepática se acompaña de las otras manifestaciones

HSV tipo 2 es más frecuente

El diagnóstico debe realizarse rápidamente: PCR y/o biopsia

INFECCIONES

SEPSIS

- La disfunción hepatobiliar, colestasis y aumento de las transaminasas, son comunes en la sepsis neonatal
- Secundario a la intervención de citoquinas proinflamatorias en la función de los transportadores canaliculares de bilis
- > riesgo en recién nacidos de BPN y prematuros
- Inicio suele ser temprano
- En la mayoría de los casos resuelven dentro de los 2 o 3 meses

ITU

- E. Coli patógeno más frecuente
- En general, la disfunción hepática se resuelve si la infección se trata adecuadamente

GALACTOSEMIA

Desorden autosómico recesivo. Incidencia 1:60.000 nv

Déficit enzimático, mayoría de GAL-1-PUT, siendo imposible metabolizar la galactosa en glucosa-1-fosfato

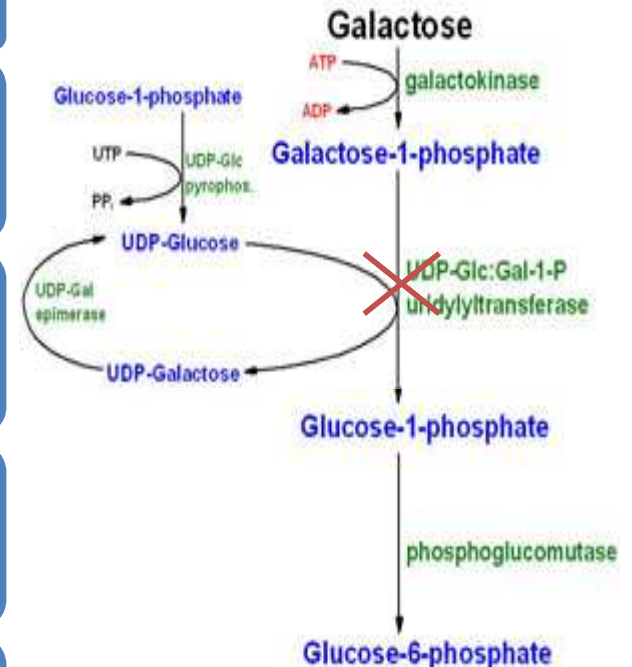
Acumulación de metabolitos tóxicos (galactosa 1-P y galactitol) en hígado, cerebro, riñon y ojos

Fuente de galactosa: lactosa contenida en la leche (materna y fórmula). Clásicamente los síntomas comienzan a las pocas semanas de vida luego de ingerir leche

FTT, ictericia, vómitos, diarrea, rechazo del alimento. >riesgo sepsis por Gram-, con acidosis y coagulopatía. Otros: hepatomegalia, ascitis, sangrados, hipotonía, edema. Hipoglucemia

DIAGNÓSTICO:

- **Sustancias reductoras en orina**, sugiere el diagnóstico
- **SCREENING NEONATAL**
- **DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: DEMOSTRACIÓN DE COMPLETA AUSENCIA DE LA ACTIVIDAD DE GAL-1-PUT EN GR.**



TIROSINEMIA TIPO 1

Desorden autosómico recesivo. Incidencia 1:100.000 nv

Trastorno en el metabolismo de los aác., resultado de deficiencia en la enzima Fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) responsable del paso final en la degradación de tirosina. Aumento tirosina y metabolitos tóxicos: succinilacetona

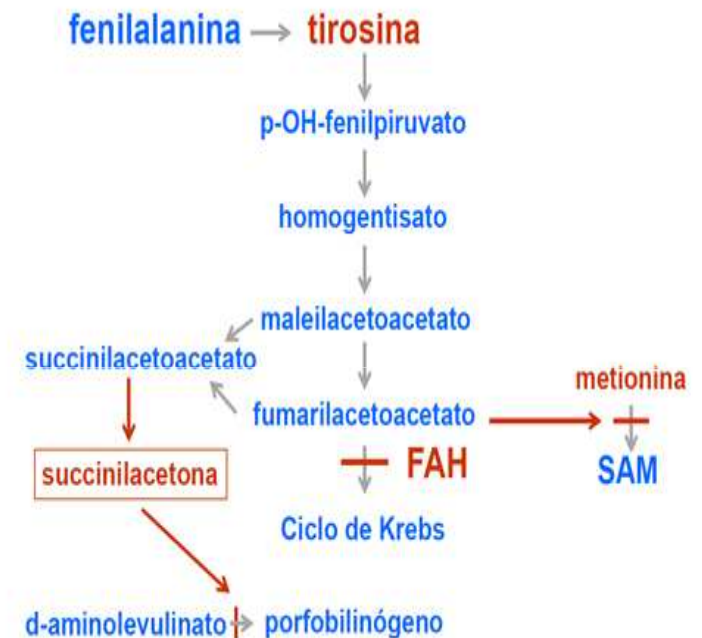
Presentación aguda en el período neonatal con IH. Además FTT, vómitos, ascitis, coagulopatía e hipoglucemia.

En niños mayores: presentación más crónica, FTT, Sme. Fanconi y manifestaciones neurológicas. HCC

Laboratorio: aumento de alfafetoproteína, acidosis tubular, hiperfosfaturia, aminoaciduria

DIAGNÓSTICO:

- Aumento de tirosina, metionina y fenilalanina en sangre
- Hiperaminoaciduria
- Succinilacetona aumentada en sangre y orina
- Medición de la actividad enzimática
- Estudios genéticos (múltiples mutaciones)



HEPATITIS ALOINMUNE FETAL

Previamente denominada Hemocromatosis Neonatal por acumulación de Fe en hígado y otros tejidos respetando SRE

Reacción inmunológica de la madre frente al hígado fetal. Requiere sensibilización previa, generando anticuerpos IgG anti hepatocito fetal

Se activa la cascada inmunológica que permite el pasaje de Fe transplacentario a tejidos: hígado fetal, glándulas salivales, páncreas, adrenales, tiroides, miocardio

El daño comienza en el embarazo: **edema placentario, oligohidramnios, RCIU. Muy importante interrogar sobre antecedentes obstétricos, abortos o RN muertos**

El recién nacido tiene disfunción hepática con elevada mortalidad en la primera semana de vida

Hidrops, hepatomegalia, con aumento de la consistencia, esplenomegalia, ictericia, hipogluceemia, coagulopatía

Aumento de ferritina y saturación de transferrina

Aumento de α fetoproteína

Biopsia de glándulas salivales - RMN: demuestran los **depósitos de Fe extrahepático**

MISCELANEAS

TRAST. DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

- Defectos en los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria. Depleción de ADN / Mutación del ARN mitocondrial
- Pueden afectar cualquier órgano, fundamentalmente **cerebro, hígado, músculo** (mayor requerimiento energético)
- Colestasis o hepatitis rápidamente progresiva hacia la IH, cirrosis en las primeras semanas de vida. Hipoglucemia, convulsiones, daño neurológico
- **Aumento del lactato** y del índice lactato/piruvato.
- RMN cerebral con espectroscopía característica
- El diagnóstico se basa en la detección del complejo enzimático defectuoso en músculo o hígado, o en la secuenciación genómica que detecta la mutación (Estudios difícilmente disponibles)

DEFECTOS DEL CICLO DE LA UREA

- Enfermedad genética, 1:30000 RN vivos
- Acumulación de amonio en los primeros ddv. Normales al nacer. Rápida progresión. Edema, letargia, anorexia. Hipotermia, convulsiones, coma, alcalosis respiratoria
- Sospecha clínica: amonio >150 con glucemia normal, anión GAP normal
- Diagnóstico: aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios (aumento del ácido orótico). Test molecular genético

REGISTRO NACIONAL DE ATRESIA DE VÍAS BILIARES

Comité Nacional de Hepatología



OBJETIVOS

- **Número y la evolución** global de los pacientes con AVB tratados en los diferentes centros públicos y privados de Argentina.
- **Factores pronósticos de evolución** del paciente con AVB.



CONCLUSIÓN

Trabajar juntos

Alcanzar un objetivo
común



CONCLUSIÓN

**DIAGNOSTICO
PRECOZ**

**TRATAMIENTO
OPORTUNO**



Muchas Gracias!!!!

