

Colestasis en el lactante

Lorena Fernández Tomé, Esteban Frauca Remacha

Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante.

Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:341-360



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

Una colestasis es un cuadro de ictericia con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria. Bioquímicamente, el rasgo diferencial es

la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 1 mg/dl o mayor del 20% de la cifra de bilirrubina total). Se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina ya conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular y/o a una alteración del flujo biliar, por afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática. La incidencia estimada de colestasis neonatal es de entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos. Debe descartarse una colestasis, mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa, en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días). El término colestasis no tiene ninguna especificidad desde el punto de vista diagnóstico, por lo que debe investigarse la hepatopatía causal.

La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante sería la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, fracaso intestinal, etc.). En el recién nacido o en el lactante sin patología neonatal las causas más frecuentes son: atresia biliar extrahepática, déficit de α_1 -antitripsina, síndrome de Alagille y colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP).

El solapamiento frecuente de signos clínicos, analíticos e histológicos entre diferentes etiologías hacen que el diagnóstico diferencial pueda no ser sencillo. Como norma general se considera prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, panhipopituitarismo, etc.). El tratamiento incluye el común a todo síndrome colestático y el tratamiento específico, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente.

1. INTRODUCCIÓN

El término colestasis define la presencia de una alteración en el flujo biliar. Se caracteriza por la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros componentes de la bilis. Los recién nacidos y lactantes sanos presentan una alteración de flujo biliar fisiológica hasta que se completa la maduración anatómica y funcional del hígado. Esa inmadurez justifica que las enfermedades hepáticas que inciden a esa edad desencadenen ictericia como principal manifestación clínica, y que patologías extrahepáticas de suficiente gravedad (*shock*, cardiopatía, sepsis, etc.) puedan ir también acompañadas de colestasis.

El término colestasis del lactante se refiere a un síndrome clínico común de ictericia e hipocolia, inespecífica desde el punto de vista diagnóstico y en el que debe investigarse la causa. Aunque no puede generalizarse, debido a sus diversas causas, debe considerarse que no son procesos benignos, ya que en un porcentaje significativo ocasionan disfunción hepática crónica con alteración de la calidad de vida o necesidad de trasplante hepático.

2. DEFINICIÓN

Síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 1 mg/dl) en sangre. Se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina ya conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular y/o a una alteración del flujo biliar, por afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática.

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Ictericia con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria. Bioquímicamente el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (mayor de 1 mg/dl), junto con la elevación de ácidos biliares en suero. Recientemente se ha aconsejado seguimiento y vigilancia de aquellos recién nacidos con cifras de BR $> 0,3-0,4$ mg/dl en los primeros cinco días de vida como posibles candidatos a desarrollar un cuadro de colestasis por atresia biliar.

Debe determinarse la cifra de bilirrubina directa en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días o más de tres semanas en los casos con lactancia materna y si no presentan otros signos de alarma).

En la mayoría de las ocasiones son entidades que debutan en periodo neonatal o durante el primer año de vida, bien por tener algunas de estas enfermedades un trasfondo genético o por existir cierta “predisposición” (inmadurez hepática anatómica y funcional) a esa edad. La gravedad de la ictericia colestática la determinan el tipo de lesión hepática y sus posibles consecuencias (insuficiencia o fallo hepático, hipertensión portal, encefalopatía, etc.).

4. INCIDENCIA

La incidencia estimada de colestasis neonatal es de entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos. La causa más frecuente en niños con patología neonatal es la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, fracaso intestinal, etc.). En ausencia de patología neonatal, las causas más frecuen-

tes son, de mayor a menor frecuencia: atresia biliar extrahepática, déficit de α_1 -antitripsina, síndrome de Alagille y colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP). El término “hepatitis neonatal idiopática” hace referencia a aquellas colestasis sin causa identificada y con hallazgos histológicos inespecíficos, como es la presencia de células gigantes multinucleadas, focos de hematopoyesis o colestasis. La definición de nuevas entidades patológicas ha reducido significativamente el número de casos que se puedan acoger a dicho término en la actualidad.

5. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA (Tabla 1)

Debido a la ya referida “predisposición” del recién nacido y lactante para desarrollar colestasis, son muchas las posibles causas. En orden práctico, es útil la diferenciación de dos situaciones: las colestasis secundarias a inmadurez hepática asociada a un factor extrahepático y las hepatopatías por trastorno hepatobiliar intrínseco.

5.1. Colestasis secundarias (inmadurez hepática asociada a patología neonatal grave)

Es la causa más frecuente en niños con patología neonatal importante, dándose fundamentalmente en ámbito hospitalario. Entre las causas desencadenantes destacan: inmadurez hepática (prematuridad con una tasa de colestasis de hasta un 50% de niños con peso al nacimiento < 1.000 g), hipoxia grave, infecciones (sepsis o infección urinaria por gérmenes gram negativos cuyas endotoxinas se han implicado en la reducción del flujo biliar), fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral y

con escasos o nulos aportes enterales (incidencia 40-60% casos), infección connatal (TORCH) o neonatal (herpes simple, citomegalovirus, adenovirus...). Habitualmente existe relación entre la gravedad de la patología y el grado de disfunción hepática, y en general tiene buen pronóstico. Su buena evolución, en paralelo a la resolución de sus factores precipitantes, confirma el diagnóstico. La base del tratamiento de este tipo de colestasis es el de la causa desencadenante. En la única serie publicada hasta el momento sobre 81 niños con colestasis secundaria, la duración media de la ictericia fue de 3,5 meses, y la normalización completa de la función hepática se produjo como media a los 10 meses.

Dentro de este grupo de colestasis secundarias merece ser comentada la asociada a panhipopituitarismo congénito, con algunas características particulares como son la presencia de hipoglucemia severa y de difícil control acompañada de escaso desarrollo de caracteres sexuales (micropene) y frecuentes alteraciones de línea media. Los hallazgos histológicos más frecuentes son hepatitis por células gigantes con hipoplasia ductal, y son las pruebas funcionales hormonales junto con las de neuroimagen las que confirmarán el diagnóstico. El tratamiento hormonal sustitutivo normaliza la función hepática. Otro caso especial es el síndrome de “bilis espesa”, con obstrucción de la vía extrahepática por tapón de bilis hemólisis severa, prematuridad, deshidratación, uso de diuréticos o nutrición parenteral, o alguna anomalía de la propia vía biliar. El diagnóstico se hace en base a hallazgos ecográficos (dilatación vía intra y extrahepática) y confirmación y primera opción terapéutica mediante colangiografía transparieto-hepática con lavado y desobstrucción de la vía biliar.

Tabla 1. Causas de colestasis neonatal

Colestasis secundarias
<ul style="list-style-type: none"> • Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino) • Enfermedades neonatales graves acompañadas de hipoxia o hipoperfusión • Infecciones bacterianas (sepsis, urinaria) por acción directa colestática de toxinas bacterianas (más en gram negativos) o por afectación primaria del hígado y/o la vía biliar (hidrops vesicular, colecistitis) • Asociada a fracaso intestinal • Obstrucción biliar por “bilis espesa”-litis (nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoimmunización u otra causa, fibrosis quística, dieta absoluta prolongada) • Alteraciones hormonales: panhipopituitarismo (falta hormona tiroidea, GH, cortisol); hipotiroidismo • Cromosopatías: trisomía 21, 18 y 22 • Perforación espontánea de vía biliar • Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, tuberculosis, listeria • Hepatopatía por infección viral posnatal: <ul style="list-style-type: none"> – Coxsackie, Echo, adenovirus, varicela, citomegalovirus, herpes simple 1 y 2, herpes humano 6 – Los virus clásicos de hepatitis no son causa de colestasis, salvo fallo hepático por VHB: hepatitis B (>45 días de edad)
Enfermedad hepática por trastorno intrínseco (idiopático, genético)
<ul style="list-style-type: none"> • Atresia biliar extrahepática • Síndrome de Alagille: escasez ductal por mutación JAG1 o NOTCH2 • Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP): <ul style="list-style-type: none"> – Defecto de FIC1: alteración en el transporte aminofosfolípidos – Defecto BSEP: alteración en el transporte de ácidos biliares – Defecto MDR3: alteración en el transporte de fosfatidilcolina – Defecto TJP2: disfuncionalidad uniones intercelulares (<i>tight junctions</i>) – Defecto de FXR: pérdida de función FXR, pérdida de expresión de BSEP y disminución de actividad de MDR3, así como incremento en la síntesis de ácidos biliares – Defecto de miosina 5 B (gen <i>MYO5B</i>), modificación en la localización de BSEP y MDR3 en la membrana canalicular – Síndrome ARC: mutaciones en genes <i>VPS33B</i>, <i>VIPAR</i>. Deslocalización de BSEP en la membrana no canalicular del hepatocito • Error innato en la síntesis de ácidos biliares primarios: <ul style="list-style-type: none"> – Deficiencia de 3β-hidroxi-C27esteroide dehidrogenasa/isomerasa (gen <i>3β-HSD</i>) – Deficiencia de 4-3-oxosteroide-5 β-reductasa (gen <i>AKR1D</i>) – Deficiencia de oxysterol 7-α-hidrolasa (gen <i>CYP7B1</i>) • Otras colestasis: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedades peroxisomales (Zellweger) – Colangitis esclerosante neonatal (DCDC2) • Deficiencia de α₁-antitripsina • Fibrosis quística • Enfermedad de Niemann-Pick (colestasis neonatal en tipo C) • Malformaciones de vía biliar: quistes de colédoco • Otras enfermedades metabólicas/genéticas o idiopáticas (la colestasis suele no ser el síntoma guía principal, sino otros como fallo hepático): tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, hepatitis aloimmune neonatal, enfermedad de Wolman, linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedad mitocondrial (DGUOK, MPV17, POLG), déficit de citrina

Los pacientes con fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada pueden desarrollar hepatopatía de variable intensidad, desde colestasis hasta cirrosis terminal. Se han implicado varios factores en su desarrollo (prematuridad, infección, síndrome de intestino corto, toxicidad de elementos de las fórmulas, bacteriemias de origen en el catéter central, ausencia de tránsito intestinal, etc.), postulándose la etiología multifactorial. La precocidad en su aparición y su gravedad son muy variables de unos pacientes a otros, dependiendo del número y gravedad de los factores de riesgo coexistentes. El diagnóstico exige descartar otras posibles causas de colestasis en esta edad.

La hepatopatía es reversible si se supera el fracaso intestinal y se suspende la nutrición parenteral antes del desarrollo de fibrosis grave o cirrosis. Si esta suspensión no es posible, el tratamiento va enfocado a la prevención de factores precipitantes: la infección (cuidados del catéter central, descontaminación oral, estasis intestinal, introducción de aportes enterales si es posible), estasis biliar (ácido ursodeoxicólico oral a dosis de 10-20 mg/kg/día) y la adecuación constante de la composición de la parenteral a la situación del paciente (aporte adecuado de proteínas, oligoelementos, ácidos grasos esenciales, adición de glutamina, fórmula lipídica enriquecida omega 3). Como toda colestasis, precisan un correcto aporte de vitaminas hidro y liposolubles.

5.2. Hepatopatías por trastorno intrínseco (idiopático o genético)

5.2.1. Atresia biliar extrahepática

Es un proceso inflamatorio de etiología desconocida que cursa con fibrosis y obliteración pro-

gresiva de la vía biliar extrahepática, así como con lesión del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. En su evolución natural conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los tres años de vida. Es la causa más habitual de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. El diagnóstico precoz, seguido de tratamiento quirúrgico en las primeras semanas de vida, mejora sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.

Incidencia y etiopatogenia

La incidencia en Europa es de 1/18.000 recién nacidos vivos. La forma embrionaria o sindrómica (10-20%) asocia anomalías (poliesplenía, situs inversus, malrotación intestinal, porta preduodenal, anomalías cardiológicas y vasculares). La forma perinatal o adquirida representa el 80-90%. La etiología es desconocida y los últimos estudios sugieren un comienzo de la lesión biliar ya en el útero. No es una enfermedad primaria genética, ni hereditaria, pero se han identificado mutaciones en genes (*PKD1L1*, *ADD3*, *GPC1*, *EFEMP1*) que podrían aumentar la susceptibilidad a desarrollarla. Las hipótesis etiopatogénicas sugieren una agresión al epitelio biliar por un agente viral (CMV el más frecuentemente asociado) o una toxina (biliatresona en modelos animales), que en personas genéticamente predispuestas desencadenaría una respuesta inmune (respuesta CD4-CD8-Th1 mediada por IL2, IL-2, IL17, IFN- γ , TNF α), con desarrollo progresivo de inflamación y fibrosis de la vía biliar intra y extrahepática y del parénquima hepático.

Curso clínico

La línea característica es la de un recién nacido a término de peso y aspecto normales que

desarrolla ictericia (bilirrubina directa ya elevados en los primeros días de vida) con hipoacolia de inicio entre las dos y seis semanas de vida, hepatomegalia firme y posterior esplenomegalia. Suele existir una fase inicial en la que las deposiciones todavía tienen color antes de la obliteración completa de la vía biliar, salvo en la forma “embrionaria”, con acolia desde primeros días de vida. A partir de los 2-3 meses aparecen signos de hipertensión portal como esplenomegalia y circulación colateral visible. Progresivamente se va deteriorando el estado del niño a medida que se desarrolla una cirrosis e insuficiencia hepática con grave repercusión sobre su estado nutricional.

Datos de laboratorio

Patrón de colestasis con aumento de bilirrubina directa, gamma glutamil-transferasa (GGT) habitualmente superior a 300 UI/L y aumento de fosfatasa alcalina. Habitualmente se acompaña de ligera elevación de transaminasas (ALT/AST) y no asocian datos de fallo hepático.

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser siempre considerado ante el cuadro clínico de ictericia y acolia con hepatomegalia en un recién nacido o lactante pequeño. En todos los pacientes se debe realizar una ecografía abdominal (signos sugestivos: vesícula biliar atrésica < 20 mm o contraída tras el ayuno, signo de la cuerda triangular ecogénica, mayor tamaño de arteria hepática, malformaciones asociadas). La ausencia de excreción intestinal en gammagrafía hepática previa administración de fenobarbital (5 mg/kg/día durante tres días) apoya el diagnóstico, pero su baja especificidad, así como el posible retraso en el diag-

nóstico por la necesidad de un tratamiento previo, han disminuido mucho su indicación, siendo únicamente útil para excluir el diagnóstico. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) ha demostrado una buena sensibilidad y especificidad diagnósticas, aunque limitada por la necesidad de experiencia y equipo adecuados. Otras técnicas como la colangio-resonancia y colecisto-colangiografía transhepática percutánea no han sido suficientemente validadas. La biopsia hepática (hallazgos compatibles: trombos biliares, proliferación ductal y edema portal estromal) demostró, en un metaanálisis comparando diferentes métodos diagnósticos, mayor sensibilidad/especificidad y precisión diagnóstica. No obstante, el riesgo inherente a su realización supone su indicación únicamente en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas.

La elastografía hepática y biomarcadores como la metaloproteinasa de matriz 7 son algunos de los métodos que pueden tener en el futuro un papel en el diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad.

El único método para confirmar el diagnóstico es la laparotomía o laparoscopia exploradora con visión directa de la vía biliar y realización intraoperatoria de colangiografía. **Por este motivo debe realizarse dicha intervención en todo recién nacido con acolia mantenida en el que no se confirme claramente otra posible etiología. Nunca debe retrasarse a la espera de resultados de otras pruebas diagnósticas en pacientes próximos a los dos meses de edad.**

Tratamiento

Su tratamiento es quirúrgico, con derivación del flujo biliar mediante portoenterostomía (técni-

Tabla 2. Tratamiento de la colestasis

Tratamiento específico, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente
<p>Tratamiento del síndrome colestático</p> <ul style="list-style-type: none"> • Favorecedores del flujo biliar: <ul style="list-style-type: none"> – Fenobarbital 5 mg/kg/día oral repartido en 3 dosis – Ursodeoxicólico 10-20 mg/kg/día oral repartido en 3 dosis – Resincolestiramina (si prurito intenso) 0,25-0,5 g/kg/día en 2 dosis • Nutrición: calorías, 120% de las necesidades para edad; proteínas, 2-3 g/kg/día; grasas, 30-40% aporte calórico <p>Fórmula: hidrolizado de proteínas, enriquecido MCT, con suplementos DMT (3-5%) y aceite MCT (1-2 cc/kg/día)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitaminas liposolubles (control mediante niveles séricos): <ul style="list-style-type: none"> – Vitamina K: 5-10 mg oral o intravenoso, 1-2 veces por semana – Vitamina E: α-tocoferol 100 mg/día oral; tocopherolan 17 mg (25 u)/kg/día – Vitamina D₃: 1.000-2.000 UI/día – Vitamina A: 2.500 UI/día oral (habitualmente incluida en polivitamínicos) • Vitaminas hidrosolubles 1-2 veces las recomendaciones para la edad: <ul style="list-style-type: none"> – Calcio: 50 mg/kg/día

ca Kasai) entre el inicio de la vía biliar intrahepática permeable y un asa de yeyuno (en “Y” de Roux intestinal para restablecer la continuidad intestinal y disminuir la posibilidad de reflujo del contenido intestinal a la vía biliar).

La complicación más frecuente es la colangitis aguda bacteriana, por lo que se recomienda la antibioterapia parenteral posoperatoria, posteriormente sustituida por antibióticos orales. No existe una única pauta establecida, si bien se recomienda cubrir al menos los primeros meses de edad. Algunos niños con episodios repetidos de colangitis requieren una pauta de profilaxis antibiótica mantenida. El tratamiento médico de sostén y el apoyo nutricional es común al resto de patologías que cursan con colestasis crónica. Se basa en la utilización de fármacos favorecedores del flujo biliar (fenobarbital, ácido ursodeoxicólico), vitaminas liposolubles, extractos pancreáticos, así como en la prevención y tratamiento de las infecciones intercurrentes y las complicacio-

nes derivadas de la afectación de la función hepática (Tabla 2).

No existe consenso sobre la utilidad del empleo prolongado de corticoides, ya que su uso no ha demostrado una reducción en la tasa de indicación de trasplante. El uso de inmunoglobulina i.v. tampoco ha demostrado mayor restablecimiento de flujo biliar ni supervivencia con hígado nativo.

Existen numerosos ensayos clínicos con fármacos aprobados por la FDA para indicaciones distintas a atresia biliar, que podrían ser útiles en esta enfermedad: los agonistas FXR (ácido obeticolico), el ácido nor-ursodeoxicólico, los inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares ASBT (maralixibat, odevixibat), la n-acetilcisteína restableciendo los niveles de glutatión y reducción de inflamación y fibrosis. Otros pequeños ensayos investigan el uso de factor estimulante de colonias (GCSF) en su papel como modulador de la inflamación hepática y pro-

motor de la regeneración; así como el uso de rituximab y bezafibrato. Otras posibles opciones de tratamiento, actualmente en estudio en adultos y modelos animales con enfermedades fibróticas y colestásicas son: cotransportador sodio-tauricolato NTCP (myrcludex B) y anti fibróticos (cenicriviroc).

Pronóstico

Para restablecer el flujo biliar son prioritarios el diagnóstico y tratamiento antes del mes y medio o dos meses de vida. Sin cirugía la mortalidad es del 100% antes de los tres años de vida por evolución a cirrosis, insuficiencia hepática e hipertensión portal. Tras la cirugía, un 30% no restablecerá el flujo biliar y otro 30% lo hará de forma parcial, precisando ambos grupos trasplante hepático en los meses siguientes. Se estima que, a su vez, del 40% restante en los que se restablece flujo biliar, un 70% precisará un trasplante a largo plazo. Esto, en su conjunto, supone una necesidad de trasplante para estos pacientes en algún momento de su infancia de alrededor del 70-80% de los casos, pero también, dados los buenos resultados del trasplante, una supervivencia global del 90% a los 10 años de vida.

Existen dos tipos de factores pronósticos:

- Modificables:
 - Edad en la cirugía. Es el factor pronóstico más importante. Realizada antes de las ocho semanas se correlaciona con tasas de hasta un 70% de restablecimiento de flujo biliar, frente a un 30% en los operados entre las 8 y 12 semanas de vida. A partir de los tres meses de vida los resultados son desalentadores, sin restablecimiento del
- Restablecimiento del flujo biliar tras la cirugía. El descenso de ictericia con heces coloreadas o la desaparición de la ictericia son los factores que más fiablemente se relacionan con un mejor pronóstico. Un valor de bilirrubina total inferior a 2 mg/dl a los tres meses de la cirugía se ha asociado con menor tasa de complicaciones y menor necesidad de trasplante hepático.
- La experiencia del equipo quirúrgico, con significativamente mejores resultados descritos tras la centralización de casos.
- No modificables:
 - La forma anatómica completa de atresia y la forma sindrómica se asocian a peor pronóstico.

flujo biliar y con daño hepático progresivo. Una serie en Francia de 1.428 pacientes con atresia biliar indica una mejor supervivencia con hígado nativo si la intervención se realiza antes de los 30 días de vida, aunque no existe unanimidad respecto a esta recomendación. En este sentido es importante señalar la favorable repercusión que han tenido en cuanto al diagnóstico temprano los programas de detección precoz (*Yellow alert* en Gran Bretaña) mediante el uso de tarjetas mostrando posibles colores de las deposiciones del recién nacido para detección precoz por los padres de la hipoacolia. Otro posible método de *screening*, pendiente en este caso de validación, consistiría en la medición de la bilirrubina directa en todos los recién nacidos, y no únicamente en los ictericos, en los primeros días de vida, ya que los niños con atresia biliar presentan valores aumentados de forma muy precoz.

- La presencia de cirrosis y la escasez o ausencia ductal a nivel del hilio hepático son factores pronósticos desfavorables. El diámetro de los conductos biliares en la porta hepatis $< 150 \mu$ conlleva peor pronóstico (controvertido).
- Infección por CMV. Un estudio reciente describe peor pronóstico de los pacientes que asocian infección perinatal por CMV. Este mismo grupo observó que estos resultados mejoraban si los pacientes recibían tratamiento con ganciclovir.

5.2.2. Síndrome de Alagille (escasez ductal interlobular sindrómica)

Se caracteriza por la asociación de un cuadro de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardíacas (la más frecuente de ellas es una estenosis periférica de la arteria pulmonar), vertebrales (“vértebras en mariposa”), oculares (embriotoxón posterior) y facies peculiar con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Otras manifestaciones frecuentes pero no incluidas como criterios clínicos, son las renales (hipoplasia, quistes), vasculares (cerebrales, sangrado intracraneal inexplicado), en el oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual.

Epidemiología

Su frecuencia basada en la evidencia de colestasis neonatal es de 1/70.000 recién nacidos, mientras que mediante estudios genéticos es de 1/30.000 recién nacidos. Patrón de herencia autosómico dominante al menos en el 40-50% de los casos, pero con gran variabilidad de expresión clínica. En el resto de los pacientes se han confirmado mutaciones *de novo* (50-60% de los casos).

Etiopatogenia

Se considera una vasculopatía como mecanismo patogénico. Se ha localizado el defecto en dos genes diferentes en la vía de señal Notch. En alrededor del 90% de casos se han identificado mutaciones en el gen *JAG 1*, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p12). En los últimos años se han identificado en una minoría (2%) de pacientes dos mutaciones en el gen *NOTCH 2* del cromosoma 1 (p13-p11), sin que presenten claras diferencias fenotípicas respecto a aquellos con mutaciones en el *JAG 1* (los pacientes con mutación en *NOTCH 2* presentan la facies peculiar en menor proporción). Dichas mutaciones (> 400 descritas) tienen una penetrancia de alrededor del 96%, pero con gran variabilidad clínica y sin que exista relación genotipo-fenotipo. En nuestra experiencia, el uso de técnicas de secuenciación génica (NGS) ha permitido diagnosticar pacientes con mutaciones en *NOTCH 2* en un mayor porcentaje que el previamente descrito (9%), y en los cuales no había sospecha clínica en un 43%.

Clínica

En los pacientes que desarrollan enfermedad hepática, esta se manifiesta de dos maneras. En el 70-80% de casos como colestasis neonatal o en el lactante pequeño con ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo, con aparición posterior de prurito intenso y xantomas. Un pequeño porcentaje de estos pacientes (10%) presentan hipoplasia de la vía biliar tan grave que los hace indistinguibles de una atresia biliar con acolia refractaria a fenobarbital.

En el 20-30% restante de pacientes los síntomas de hepatopatía aparecen pasado el periodo de

lactante, generalmente con prurito leve o moderado y subictericia fluctuante. Estas formas menos graves de afectación hepática pueden detectarse tras consultar por la afectación de otros órganos.

Analítica

Hiperbilirrubinemia y elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia severa y elevación de GGT (desproporcionadamente alta) y transaminasas (moderada). Con suplementos de vitamina K la coagulación es normal.

En ausencia de tratamiento, la intensa colestasis da lugar a déficit grave de vitaminas liposolubles, con raquitismo, fracturas de repetición, retinopatía pigmentaria, arreflexia, estrabismo, malnutrición severa y sangrado por deficiencia de vitamina K. Aun con el tratamiento médico de la colestasis el crecimiento en talla es inferior al normal, son frecuentes la osteoporosis, las fracturas patológicas y los signos menores de deficiencia de vitamina E.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se basa en la detección de una mutación compatible en paciente con algún criterio clínico: presencia de colestasis clínica, escasez de conductos biliares interlobulares en la biopsia hepática (pueden no ser aún evidentes en el lactante pequeño), estenosis periféricas de arteria pulmonar, embriotoxón posterior, vértebras en mariposa, facies peculiar, alteración renal o vascular (p. ej., cerebral) o antecedente familiar. En el caso de no identificarse la mutación (pudiera no estar descrita aún) se mantiene el diagnóstico basado en la detección de al menos tres rasgos clínicos. La posibilidad de estudio genético permite el

diagnóstico de familiares del sujeto índice sin criterios clínicos.

Tratamiento

No tiene tratamiento específico. El tratamiento con fenobarbital, resino-colesteramina, ácido ursodeoxicólico y vitaminas mejora la evolución espontánea de la enfermedad, disminuyendo la intensidad de los síntomas (véase **Tabla 2**). Hay casos con mejoría parcial de los síntomas mediante la derivación parcial, externa de la bilis (con interposición de asa intestinal entre vesícula y piel) o exclusión de íleon terminal. Especialmente importante en estos pacientes la optimización del estado nutricional, por el incremento de sus necesidades calóricas y la monitorización frecuente de vitaminas liposolubles para corregir su déficit. No existe un tratamiento óptimo para el prurito, consiguiéndose una respuesta parcial en el mejor de los casos con la asociación de fármacos.

Actualmente están aprobados en niños dos inhibidores de ASBT (maralixibat y odevixibat). Actúan localmente, de forma selectiva y reversible, en la porción distal del íleon para reducir la recaptación de ácidos biliares aumentando así su depuración a través del colón, y consiguiendo una disminución de los niveles séricos. Han demostrado su eficacia en ensayos clínicos reduciendo el prurito y mejorando la calidad de vida, objetivándose un descenso en las concentraciones séricas de ácidos biliares. Los resultados favorables parecen tener relación con mutaciones asociadas a menor gravedad. Su administración es oral con una absorción mínima, por lo que no tienen efectos sistémicos. Son bien tolerados, se han descrito como efectos adversos síntomas gastrointestinales (diarrea) y elevación de transaminasas.

Pronóstico

Hasta un 50% de los niños tienen colestasis grave que precisa trasplante antes de la edad adulta, y en un tercio de ellos signos de hipertensión portal o insuficiencia hepatocelular.

El pronóstico vital es significativamente mejor en los casos de inicio tardío y en los pacientes cuya hepatopatía fue detectada dentro de un estudio sistemático de los familiares. A lo largo de la adolescencia pueden remitir el prurito y la hiperlipemia. No obstante, aproximadamente un 15% de los pacientes con debut tardío necesitarán trasplante. No se han establecido factores analíticos, radiológicos ni genéticos que puedan predecir el pronóstico (en un estudio multicéntrico que incluyó 1.433 pacientes, se objetivó una mayor supervivencia con hígado nativo en los pacientes que presentaban una bilirrubina total menor de 5 mg/dl entre los 6 y 12 meses de edad).

5.2.3. Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

El término CIFP engloba una serie de enfermedades en las que mutaciones *de novo* o heredadas (herencia autosómica recesiva) en los genes de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos determinan una alteración en la formación de bilis, que condicionan colestasis crónica de debut generalmente temprano, con prurito grave como rasgo clínico dominante y mal pronóstico, con desarrollo de cirrosis y necesidad de trasplante en la primera década de la vida.

Incidencia

Estimada en 1:100.000 recién nacidos. Representan entre un 10-15% de las causas de co-

lestasis y aproximadamente un 10% de las indicaciones de trasplante en la infancia. Especial incidencia en determinados grupos étnicos. En la mitad de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad.

Etiopatogenia

Se han identificado varios subtipos; clásicamente se agrupan según cifra de GGT, en CIFP con GGT normal (Defecto de FIC1, Defecto de BSEP y Defecto de TJP2), con GGT elevada (Defecto de MDR3). En los últimos años, el diagnóstico genético ha experimentado un gran avance con la implementación de técnicas de secuenciación (NGS), permitiendo filiar muchos casos incluidos previamente en el grupo de “hepatitis neonatal idiopática”: defecto del receptor nuclear de ácidos biliares FXR (CIFP 5) y defecto de miosina 5 B (ambas con GGT normal).

- Defecto de FIC1: mutaciones en el gen *ATP8B1*, en cromosoma 18, ocasiona un defecto de la proteína de membrana FIC1 (translocadora de aminofosfolípidos de capa externa a la interna). El gen tiene expresión hepática y extrahepática (intestino, páncreas, riñón). Mecanismo patogénico complejo no bien definido, parece existir alteración en los mecanismos de regulación de síntesis y transporte de sales biliares a nivel hepatocitario e intestinal (modificación factor X farnesoide) y modificación del patrón de lípidos de membrana, lo que facilita el daño por los ácidos biliares y su escasa concentración en bilis. Pertenecen a este subtipo los pacientes originariamente identificados como “enfermedad de Byler”.
- Defecto en la bomba exportadora de sales biliares (BSEP): el acúmulo de sales biliares

intrahepatocitario es responsable del cuadro. Mutaciones en el gen *ABCB11* en cromosoma 2, expresión solo hepatocitaria.

Fenotípicamente, ambas entidades abarcan un espectro comprendido entre la “colestasis benigna recurrente” con episodios colestáticos intermitentes e intervalos asintomáticos, sin daño histológico permanente y las formas más graves de enfermedad.

- Defecto en el transportador de fosfolípidos (MDR3): mutaciones en el gen *MDR 3*, cromosoma 7 y expresión solo hepatocitaria. La falta de fosfolípidos en la bilis le confiere litogenicidad y toxicidad para el epitelio biliar. Espectro clínico amplio: coleditiasis precoz, colestasis gestacional, cirrosis biliar en jóvenes y colestasis neonatal (muy poco frecuente).
- Defecto en la proteína TJP2: por mutación en gen *TJP2* (9 q13-q21). Dicha proteína parece jugar un papel importante en la funcionalidad de las uniones entre hepatocitos adyacentes y el canalículo biliar (*tight junction protein*) y su pérdida condiciona la lesión.
- Defecto del receptor nuclear de ácidos biliares FXR: pérdida de función de FXR por mutaciones en gen *NR1H4* en cromosoma 12. Este receptor participa en la regulación de la concentración hepatocitaria de ácido biliar mediante la transcripción de genes implicados en la síntesis, conjugación y transporte de ácidos biliares en el hígado e intestino. Su defecto produce pérdida de expresión de BSEP y disminución de actividad de MDR3, así como incremento en la síntesis de ácidos biliares.

- Defecto de mirosina 5 B: mutaciones en el gen *MYO5B* localizado en el cromosoma 18. Codifica una proteína del citoesqueleto que, mediante su unión con la proteína RAB11A, está implicada en la regulación del tráfico de membrana en las células epiteliales polarizadas como los hepatocitos. Su defecto produce una modificación en la localización de BSEP y MDR3 en la membrana canalicular. Se ha identificado un defecto en UNC 45 (que actúa como cochaperona de mirosina 5 B) responsable de un cuadro clínico similar.
- Mutaciones en genes *VPS33B* (cromosoma 15) en un 80% de los casos y *VIPAR*, que codifican proteínas que regulan el tráfico intracelular. El efecto es una deslocalización de BSEP en la membrana no canalicular del hepatocito.

Recientemente se han identificado tres nuevos *loci* (*USP53*, *LSR* y *WDR83OS*) con mutaciones asociadas con enfermedad colestática con GGT normal.

Cuadro clínico

Defecto de *FIC1* y BSEP, debutan como colestasis neonatal o en el período de lactante, y desarrollo de prurito intenso en los primeros meses de vida discordante con el grado de ictericia. La ictericia puede cursar en brotes. Hepatomegalia grande y firme y esplenomegalia poco marcada. Deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. En el defecto de *FIC1* existen manifestaciones extrahepáticas como diarrea precoz crónica, pancreatitis y retraso de crecimiento marcado; evolucionan a cirrosis en 1ª década. En el defecto de BSEP no hay manifestaciones extrahepáticas y es frecuente la aparición de litiasis biliar y la evolución es más grave que en

defecto de FIC1 con desarrollo precoz de insuficiencia hepática en primeros 3 años y posibilidad de hepatocarcinoma temprano. Dentro del defecto de BSEP se han descrito 2 variantes fenotípicas según presenten o no la mutación genética D 482G con mayor severidad clínica, analítica así como la más frecuente necesidad de trasplante para los que no la presentan.

La repercusión clínica en el defecto de MDR3 depende de que la mutación condicione una proteína truncada o con actividad residual. El espectro clínico es más variable, con mayoría de casos con debut con hepato-esplenomegalia y complicaciones de cirrosis a lo largo de la infancia o adolescencia. La poco frecuente presentación como colestasis neonatal de C1FP 3 es superponible a la de la atresia biliar extrahepática, con ictericia y acolia, lo que motiva la realización de laparotomía exploradora en un gran número de pacientes; evolución con prurito menos intenso o ausente que en C1FP con GGT normal y con desarrollo precoz de hipertensión portal.

La gran mayoría de los pocos casos hasta ahora descritos del defecto de TJP2 desarrollaron hepatopatía grave con desarrollo precoz de cirrosis, prurito intenso y posibilidad de desarrollo temprano de hepatocarcinoma. Puede existir afectación extrahepática (pulmonar, neurológica). Se han identificado mutaciones en el mismo gen, pero condicionando un fenotipo distinto (hipercolanemia familiar), mucho más leve desde el punto de vista clínico, con prurito y malabsorción grasa como únicas consecuencias.

Los pacientes con defecto de FXR presentan colestasis crónica con GGT normal de inicio neonatal. Evolución con rápida progresión a

hepatopatía terminal, requiriendo trasplante hepático a edad temprana. No se ha descrito patología en otros órganos.

Mutaciones en el gen *MYO5B* causan enfermedad por inclusión del microvilli (diarrea intratable que requiere trasplante intestinal). Estos pacientes pueden asociar colestasis con GGT normal. A su vez, han sido descritos casos de colestasis sin patología intestinal asociada. Manifestaciones clínicas similares a defecto de FIC1 y defecto de BSEP, algunos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas (diarrea, sordera neurosensorial y alteraciones neurológicas). Pocos datos sobre la evolución a largo plazo, aunque parece que la mayoría no progresan a insuficiencia hepática ni requieren trasplante hepático.

Las mutaciones en *VPS33B* y *VIPAR* producen el síndrome artrogriposis-disfunción tubular renal-colestasis (ARC). GGT normal. Asocian retraso severo en desarrollo psicomotor, alteración de la función plaquetaria, fiebre recurrente, malformaciones cerebrales y sordera neurosensorial. No existe tratamiento, falleciendo la mayoría de los pacientes en los primeros 12 meses de vida. Herencia autosómico recesiva.

Mutación en *USP53* se ha descrito en cuadro de colestasis con GGT normal e hipoacusia. Las mutaciones en *LSR* y *WDR83OS* se presentaron en familias con enfermedad colestásica, alteración neurológica y talla baja.

Analítica. Histología

Analítica con hiperbilirrubinemia, GGT y colesterol normales (defecto de FIC1 y BSEP) o elevados (defecto de MDR3). GGT normal en defecto de TJP2, FXR y defecto *MYO5B*. Transa-

minasas y α -fetoproteína elevadas en defecto de BSEP. Defecto de FXR muestra coagulopatía que no responde a vitamina K (FXR actúa sobre componentes de la cascada de coagulación) y aumento de alfafetoproteína. Defecto MYO5B coagulación y alfafetoproteína normales. Biopsia hepática inespecífica con colestasis canalicular, la ductopenia es frecuente en defecto de FIC1 y la transformación gigantocelular en defecto de BSEP. La biopsia en defecto de MDR3 es semejante a la de la atresia, con proliferación ductal y fibrosis. Defecto de TJP2, FXR y defecto MYO5B colestasis canalicular y transformación gigantocelular.

Diagnóstico

Se han producido grandes avances en el diagnóstico de estas enfermedades, con el desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica en tejido hepático (tipos defecto BSEP, MDR3, TJP2, FXR y MYO5B) y de análisis de mutaciones (todos los tipos). El diagnóstico preciso debería basarse en la identificación de mutaciones en los respectivos genes. La ausencia de expresión de BSEP en tejido hepático por inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de defecto de BSEP; en el caso de defecto de MDR3, la inmunohistoquímica permite identificar a más de la mitad de los pacientes, que no expresan MDR3, pero su expresión normal no descarta la enfermedad (proteínas no funcionales). En defecto de TJP2, la ausencia de expresión de TJP2 en tejido hepático parece poder confirmar los pocos casos descritos hasta ahora. En defecto de FXR, muestra ausencia de expresión de BSEP y FXR, con expresión de MDR3 que puede estar reducida. En los pacientes con defecto MYO5B se objetiva un patrón anormal de la expresión de BSEP y MDR3 (tinción canalicular engrosada en lu-

gar de la normal línea fina, patrón parcheado y granular de localización subcanalicular). En pacientes con MDR3 (aquellos con inmunohistoquímica normal) y en los pacientes con defecto FIC1 (expresión normal de BSEP y MDR3) el diagnóstico se debe hacer mediante análisis genético de mutaciones. Aunque la consanguinidad o el antecedente familiar permiten la sospecha diagnóstica, casi la mitad de los casos en niños son casos esporádicos.

Tratamiento

El tratamiento médico es el habitual de la colestasis. En los pacientes con defecto de FIC1 el trasplante hepático se indica por mala calidad de vida (prurito) y cirrosis, pero el curso postrasplante es complicado, con ausencia de *catch-up* de crecimiento, diarrea crónica y esteatosis del injerto. Hasta el 50% de estos pacientes podrían beneficiarse de la derivación biliar parcial mediante anastomosis de asa yeyunal de vesícula biliar al exterior. En el caso de defecto de BSEP, la indicación de trasplante es por insuficiencia hepática; se han descrito también buenos resultados con la derivación biliar externa en las mutaciones menos graves. Hasta un 30% de los pacientes con defecto de MDR3 responden a dosis elevadas de ácido ursodeoxicólico (30 mg/kg/día), los pacientes con mutaciones graves no tienen respuesta y el trasplante hepático es el tratamiento indicado. En defecto de TJP2 y FXR el trasplante hepático precoz podría ser necesario en la gran mayoría de casos.

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de las CIFP ha permitido diseñar nuevas y prometedoras estrategias de tratamiento para el futuro: 1) los inhibidores de ASBT (maralixibat y odevixibat) interrumpen la circulación enterohepática (actualmente se encuentran

aprobados en niños, demostrando su eficacia en el descenso del prurito y la concentración de ácidos biliares en suero; parece que los buenos resultados se presentan en casos de mutaciones asociadas con menor gravedad, las que condicionan una proteína con actividad residual y no una proteína truncada); 2) fenilbutirato podría ser útil disminuyendo el prurito mediante el aumento de expresión de BSEP; 3) los agonistas FXR (obeticólico) reprimen la síntesis de ácidos biliares, favoreciendo su secreción, así como la de fosfolípidos y bicarbonato (efecto antiinflamatorio e inmunomodulador); 4) el norUDCA favorece la coleresis rica en bicarbonato (efecto antiinflamatorio, antiproliferativo y antifibrótico); 5) los agonistas de factor fibroblástico de crecimiento (FGF-19) inducido por FXR disminuyen síntesis *de novo* de ácidos biliares mediante inhibición de enzima CYP7A1.

5.2.4. Errores en la síntesis de los ácidos biliares

Patogenia

Consecuencia del déficit de algunos de los enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) a partir del colesterol. Herencia autosómico recesiva.

Condiciona, por una parte, la disminución de ácidos biliares en bilis y, por tanto, la reducción del flujo biliar y, por otra, el acúmulo de metabolitos intermedios hepatotóxicos. Secundariamente se altera la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Los tres defectos más frecuentes son los de 3 β -hidroxi-C27esteroide dehidrogenasa/isomerasa (gen 3 β -HSD), 4-3-oxosteroide-5 β -reductasa (gen AKR1D) y el de oxysterol 7- α -hidrolasa (gen CYP7B1).

Clínica

Ictericia colestática precoz sin prurito al no estar aumentados en sangre los ácidos biliares. Evolución más precoz a insuficiencia hepática y cirrosis en los dos últimos tipos citados (AKR1D y CYP7B1) y GGT normal en el primero (3 β -HSD) y en el tercero de ellos (CYP7B1). Hallazgos histológicos inespecíficos con colestasis, células gigantes y fibrosis.

Diagnóstico

Mediante cuantificación de ácidos biliares en orina por espectrofotometría de masas con concentraciones de cólico y quenodesoxidólico reducidas y aumento de metabolitos correspondientes a cada tipo de déficit. Confirmación mediante detección de mutaciones en genes correspondientes.

Tratamiento

En los casos de déficit de 3 β -hidroxi-C27esteroide dehidrogenasa y 4-3-oxosteroide-5- β -reductasa se han obtenido buenos resultados (normalización bioquímica e histológica) con el tratamiento con ácido cólico a través de restaurar el flujo biliar y reducir la síntesis anómala (restablece *bio-feedback*). Para el defecto oxysterol 7- α -hidrolasa el único tratamiento es el trasplante hepático.

5.2.5. Déficit de α_1 -antitripsina

Véase capítulo 26 de estos protocolos.

5.2.6. Enfermedades metabólicas

Diferentes metabolopatías pueden producir una colestasis de inicio precoz, aunque no sue-

le ser esta el síntoma predominante, sino otros hallazgos como:

- *Fallo hepático* con déficit de actividad de protrombina (<60%) que no se corrige tras administración de vitamina K, hipoglucemia, colinesterasa baja, etc.
 - Tirosinemia.
 - Galactosemia.
 - Fructosemia.
- Hepatoesplenomegalia:
 - Enfermedades de depósito lisosomal: Niemann-Pick A y C.
 - Déficit de lipasa ácida (enfermedad de Wolman o enfermedad por depósito de ésteres de colesterol).

5.2.7. Enfermedad hepática aloinmune del recién nacido

Previamente conocida como hemocromatosis neonatal, se trata de una enfermedad de inicio en periodo fetal y de base aloinmune (mediada por IgG y complemento maternos dirigidos contra antígeno hepático fetal desconocido). Cursa con fallo hepático y signos de hepatopatía evolucionada (hepatoesplenomegalia, ascitis, lesiones de fibrosis intensa/cirrosis) desde los primeros días o semanas de vida. Diagnóstico de sospecha tras cuantificación de ferritina e índice de saturación de transferrina en suero (ambas muy elevadas) y objetivación de depósito aumentado de hierro visceral en RMN. Confirmación mediante biopsia hepática (infrecuente que sea factible por alteración de coagulación) o biopsia de glándulas salivares en mucosa oral. Se trata mediante la eliminación de anticuerpos maternos con exanguino-transfusión (2 volemas) y gam-

maglobulina (1 g/kg), asociados a soporte de fallo hepático, y antioxidantes (n-acetilcisteína y vitamina E), con una supervivencia reportada del 75% de los casos. Trasplante hepático para aquellos sin respuesta al tratamiento médico.

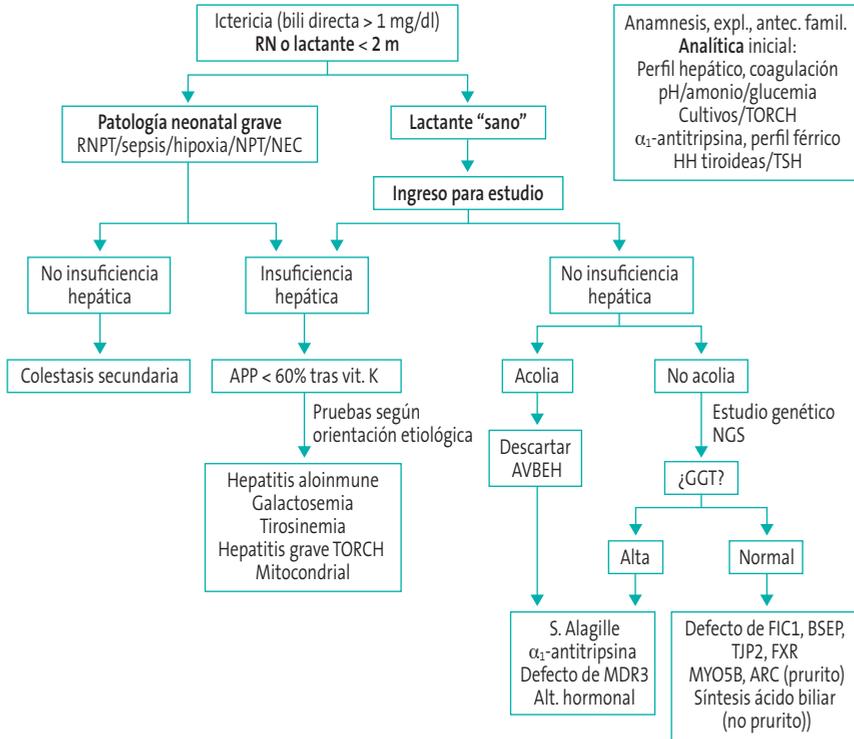
5.2.8. Fibrosis quística

Infrecuente desarrollo de colestasis neonatal (2% de los casos de esta enfermedad). Diagnóstico (véase capítulo 15 de estos protocolos). Tratamiento común a todas las colestasis (véase **Tabla 2**), y ácido ursodeoxicólico (15-20 mg/kg/día) aunque no ha demostrado evitar la evolución a cirrosis.

5.2.9. Otras etiologías

- Enfermedad peroxisomal (Zellweger, ausencia de peroxisomas).
- Linfocitosis hemofagocítica.
- Colangitis esclerosante neonatal. Ocasiona un cuadro de colestasis similar al producido por la atresia biliar, pero con vía biliar extrahepática permeable y lesiones (estenosis y dilataciones) de la vía intra y extrahepática objetivables mediante colangiografía o colangio-RMN. La mayoría de casos evolucionan a cirrosis, hipertensión portal y necesidad de trasplante hepático. Se asocia a mutaciones en genes *CLDN1* y *DCDC2*. Herencia autosómico recesiva en ambos casos. En el primer caso ocasiona defecto en la proteína de unión intercelular (*tight junction*) y se asocia a ictiosis. El defecto *DCDC2* produce ciliopatía con alteración de la ciliogénesis, ausencia de expresión de *DCDC2* por inmunohistoquímica en tejido hepático y asociación frecuente de alteraciones renales.

Figura 1. Protocolo de diagnóstico



- Déficit de citrina: enfermedad autosómica recesiva secundaria a mutaciones en gen *SLC25A13*, que codifica un cotransportador mitocondrial glutamato-aspartato denominado citrina. Incidencia mucho más elevada en Asia. Colestasis neonatal, bajo peso al nacimiento, elevación moderada de transaminasas, hipoglucemia, coagulopatía y α -fetoproteína aumentada. Asocia niveles altos de citrulina, galactosa y arginina. La mayoría de los pacientes presentan resolución en el primer año de vida con tratamiento adecuado (fórmulas sin lactosa enriquecida en MCT y vitaminas liposolubles). Un mínimo porcentaje evoluciona a hepatopatía crónica

y precisa trasplante hepático. Casi excepcional es la presentación como fallo hepático agudo. Algunos pacientes presentan fallo de medro y dislipemia secundarios a déficit de citrina en la adolescencia y pacientes adultos pueden desarrollar citrulinemia tipo II (esteatosis hepática, hiperamonemia y síntomas neurológicos).

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Fig. 1)

El solapamiento frecuente de signos clínicos, analíticos e histológicos entre diferentes etiologías, así como el impacto pronóstico de la pre-

cocidad en el tratamiento en algunas entidades, hacen que el diagnóstico diferencial pueda no ser sencillo en ocasiones. Se aconseja ingreso hospitalario para observación y diagnóstico precoz. Se considera prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, panhipopituitarismo, etc.).

6.1. Anamnesis

- Familiar: consanguinidad (CIFP, metabolopatía, Niemann-Pick). Padres o hermanos con cardiopatía, nefropatía, voz atiplada y/o alteraciones del fenotipo facial (Alagille). Antecedente de hermanos fallecidos en periodo neonatal: galactosemia, tirosinemia, hepatitis aloinmune (hemocromatosis).
- Embarazo: prurito (raro, CIFP), seroconversión, TORCH, sífilis (hepatitis neonatal), fármacos.
- Parto: pretérmino (colestasis por inmadurez), distocia severa (colestasis por hipoxia-isquemia). Alteraciones en la placenta (edematosa: hepatitis aloinmune neonatal).
- Neonatal inmediato:
 - Peso del recién nacido: bajo (Alagille, déficit de α_1 -antitripsina, infección congénita).
 - Meconio: retraso eliminación/íleo meconial (fibrosis quística).
 - Alimentación: con fructosa (intolerancia hereditaria), con lactosa (galactosemia).
 - Pruebas metabólicas de cribado: anormales. No siempre detectan tirosinemia. El panhipopituitarismo no se manifiesta con aumento de TSH.
 - Otros antecedentes patológicos: nutrición parenteral, hipoxia, infección.

6.2. Exploración física

- Estado general: afectado (infecciones TORCH o bacterianas, galactosemia, tirosinemia, intolerancia a fructosa, fallo por virus, hepatitis aloinmune neonatal).
- Color de heces (visualización directa): la acolia obliga a descartar atresia biliar, pero puede darse en otras etiologías (otras obstructivas, Alagille, déficit α_1 -antitripsina, fibrosis quística).
- Hepatomegalia (común a cualquier etiología salvo al fallo agudo viral por necrosis).
- Esplenomegalia (precoz: TORCH, sepsis, hemofagocitosis; no precoz: atresia biliar, déficit α_1 -antitripsina, Niemann-Pick C).
- Fenotipo peculiar (Alagille, TORCH, hipopituitarismo, cromosomopatía, Zellweger). Alteración neurológica (hipotonía, nistagmus, letargia): enfermedad mitocondrial, Zellweger, CDG.
- Otros: soplo cardíaco (Alagille, atresia biliar, TORCH, cromosomopatía), *situs inversus* torácico/abdominal (10% atresia biliar), quistes renales y cerebrales (Zellweger).

6.3. Analítica

- Pruebas de valoración clínica inicial: hemograma, AST, ALT, bilirrubina total y directa, albúmina, colesterol, fosfatasa alcalina, GGT, glucosa, colinesterasa, coagulación (valorar tras vitamina K), iones.
- Pruebas de valoración etiológica (seleccionadas según sospecha diagnóstica): serología

TORCH CMV en sangre (PCR)/orina, cultivos bacterianos, cuantificación de α_1 -antitripsina en suero, hormonas tiroideas, perfil férrico, cuerpos reductores en orina, test del sudor, cuantificación de la actividad de galactosa 1-P-uridiltransferasa en hematíes (sin transfusión en 120 días previos), genotipado α_1 -antitripsina por PCR, ácidos biliares en orina (sin tomar UDCA 6-7 días antes). Pruebas metabólicas: pH/amoniaco, láctico/pirúvico, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, acilcarnitinas, ácidos grasos cadena muy larga, transferrina glicosilada.

- Estudio de mutaciones seleccionadas según sospecha diagnóstica (CIFP, síndrome de Alagille, FQ, déficit α_1 -antitripsina) o prueba de secuenciación génica masiva (NGS).

6.4. Pruebas de imagen

- Ecografía: identifica una posible malformación en vía biliar (quiste) o barro-litiasis. En la atresia biliar, ausencia o presencia de una vesícula atrófica. Sin embargo, la presencia de vesícula normal no descarta el diagnóstico. Además, permite detectar otras malformaciones asociadas (policistosis, porta preduodenal, *situs inverso*). En perforación idiopática de vía biliar: ascitis (bilis).
- Gammagrafía hepatobiliar (HIDA): debe realizarse tras tres días con fenobarbital. La excreción intestinal del trazador en 24 horas descarta atresia biliar. Sin embargo, la falta de paso al intestino no es específica y puede observarse en niños con colestasis de otra etiología. Las alteraciones de la captación hepática (pobre, irregular) sugieren hepatitis neonatal o colestasis intrahepática. Extravasación de trazador: perforación idiopática.

- Radiografía de tórax: anomalías cardiovasculares asociadas a la atresia de vías biliares o alteraciones esqueléticas en el caso del síndrome de Alagille.
- Biopsia hepática: descripción histológica, inmunohistoquímica para CIFP salvo FIC1.

7. TRATAMIENTO

Incluye el tratamiento común (véase [Tabla 2](#)) y el tratamiento específico, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente.

La colestasis no tratada adecuadamente puede originar morbus hemorrhagicus (posible secuela neurológica).

BIBLIOGRAFÍA

- Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermez B, et al. Management of biliary atresia in France 1986 to 2015: Long-term results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69(4): 416-24.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. 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. *JPGN.* 2017; 64: 154-68.
- Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: Clinical lessons learned. *JPGN.* 2015; 61: 167-75.
- Fligor SC, Hirsch TI, Tsikis ST, Adeola A, Puder M. Current and emerging adjuvant therapies in biliary atresia. *Front Pediatr.* 2022; 10: 1007813.

- Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics*. 2015; 15: 192-9.
- Heubi JE, Setchell Kenneth DR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Sem Liver Dis*. 2007; 27: 282-94.
- Kelly D, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 1132-5.
- Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, Hartman C, Hojsak I, et al. Intestinal failure-associated liver disease: A position paper of the ESPGHAN working group of intestinal failure and intestinal transplantation. *JPGN*. 2015; 60: 272-83.
- Parolini F, Hadzic N, Davenport M. Adjuvant therapy of Cytomegalovirus IgM+Ve associated biliary atresia: Prima facie evidence of effect. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(9): 1941-5.
- Shneider BL, Spino CA, Kamath M, Magee JC, Ignacio RV, Huang S, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatology Communications*. 2022; 6: 1922-33.
- Sokol R, Shepherd R, Superina R, Bezerra J, Robuck P, Hoofnagle J. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology*. 2007; 46(2): 566-81.
- Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, et al. Diagnosis of Alagille syndrome: 25 years of experience at King's College Hospital. *JPGN*. 2011; 52(1): 84-9.
- Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(9): 830-42
- Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liv Dis*. 2019; 51(7): 922-33.
- Vandriel SM, Li L-T, She H, Wang J-S, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study. *Hepatology*. 2023; 77(2): 512-29.