

Colestasis en el lactante

Esteban Frauca Remacha, Gema Muñoz Bartolo

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

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 en la vida posnatal. 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 acompañadas de una colestasis en el recién nacido o lactante.

El término “colestasis del lactante” se refiere a un síndrome clínico común de ictericia e hipocolia que motiva la consulta médica y en el que debe investigarse la hepatopatía causal. El diagnóstico diferencial de las distintas entidades puede ser difícil ya que a menudo se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos.

Aunque no puede generalizarse debido a la diversidad de causas de enfermedad colestática en el niño, algunas de ellas susceptibles de un tratamiento eficaz, debe considerarse que no son procesos benignos ya que la mayoría ocasionan disfunción hepática crónica, con alteración de la calidad de vida o necesidad de trasplante hepático.

DEFINICIÓN

Síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 2 mg/dl).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cuadro de ictericia con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria (es necesario comprobarlas personalmente, no suelen ser referidas). Bioquímicamente el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl o mayor del 20% de la cifra de bilirrubina total) junto con la elevación de ácidos biliares en suero. Debe descartarse una colestasis, mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa, en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días).

En la mayoría de las ocasiones son entidades que debutan en período neonatal o durante el primer año de vida, bien por tener algunas de estas causas un trasfondo genético o por cierta “predisposición” (inmadurez hepática anatómica y funcional) en el RN y lactante al desarrollo de una colestasis ante determinadas causas que en etapas posteriores de la vida no la van a producir.

INCIDENCIA

Se observa colestasis neonatal en 1/5.000 RN. La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante (prematuridad, etc.) sería la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, nutrición parenteral, etc). En el RN o lactante sin patología neonatal las causas más frecuentes son atresia biliar extrahepática, déficit de alfa-1-antitripsina, síndrome de Alagille y CIFP (colestasis intrahepática familiar progresiva).

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

Debido a esa cierta “predisposición” del recién nacido y lactante, ya referida, para desarrollar una colestasis, son muchas las posibles entidades clínicas

que la pueden producir. En este capítulo nos referiremos fundamentalmente a aquellas de origen intrínsecamente hepático. En la tabla I se exponen las causas principales de colestasis de inicio neonatal.

INMADUREZ HEPÁTICA ASOCIADA A NOXA EXÓGENA O ENDÓGENA

Son muy numerosas las posibles causas disponibles:

- Situaciones graves con hipoxia y/o hipoperfusión hepática (cardiopatía, shock ...).
- Infecciones bacterianas (sepsis, ITU) por acción directa de toxinas bacterianas (*E. coli*) sobre el canalículo biliar o afectación directa sobre el hígado o la vía biliar (colecistitis, hidrops vesicular...).
- Tóxicos.
- Colestasis asociada a fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral.
- Obstrucción biliar (litiasis o “bilis espesa”) por cirugía digestiva, fármacos (furosemida, ceftriaxona), hemólisis, ayuno prolongado.
- Alteraciones hormonales: panhipopituitarismo, hipotiroidismo.
- Cromosopatías: trisomías 18, 21 y 22.
- Infección connatal (*TORCH*, *Lysteria*, parvovirus B19) o infección neonatal (herpes simple, CMV, adenovirus, ECHO, *Coxsackie*...).
- Perforación espontánea de la vía biliar.
- Malformación de la vía biliar (quiste de colédoco).
- Virus de la hepatitis B (se ha descrito la hepatitis colestástica a partir de los 45 días de vida en hijos de madres con hepatitis crónica por virus B y anti-HBe positivo) o virus de hepatitis A (raro).

Habitualmente existe relación entre la gravedad de la patología asociada y el grado de disfunción hepática, y en general esta disfunción tiene un buen pronóstico. A la colestasis propiamente dicha se añaden, desde el punto de vista clínico, el resto de signos-síntomas propios de las diferentes etiologías. La base del tratamiento de este tipo de colestasis “secundaria” es el de la causa que la desencadena.

HEPATOPATÍAS POR TRASTORNO INTRÍNSECO (IDIOPÁTICO O GENÉTICO)

Las hepatopatías colestásticas más frecuentes de la edad infantil son de etiopatogenia desconocida. En

este grupo se incluyen la atresia biliar extrahepática y las colestasis intrahepáticas genéticas. Aunque en algunos casos de atresia biliar extrahepática se han detectado histológicamente signos compatibles con un trastorno en la remodelación de la “placa ductal”, no hay datos que permitan considerar estas enfermedades como trastornos embriológicos del hígado o de la vía biliar.

Atresia biliar extrahepática

Es un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva 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 3 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 en Europa de 1/18.000 RN vivos. Etiología desconocida. No hereditaria. Reconocidos dos fenotipos clínicos, la forma embrionaria o sindrómica (10-20%) que asocia anomalías (poliesplenía, situs inversus, malrotación intestinal, porta preduodenal, anomalías cardiológicas y vasculares) y la forma perinatal o adquirida (80-90%) con dos mecanismos patogénicos diferentes. En la embrionaria, se sugiere una alteración en la morfogénesis de la vía biliar causada por anomalías en diferentes genes. En la perinatal, la agresión al epitelio biliar por un insulto perinatal (viral o no) desencadenaría una respuesta inmune con desarrollo progresivo de inflamación y fibrosis de la vía biliar extrahepática, del parénquima hepático y de la vía intrahepática.

Cuadro clínico característico con RN a término de peso y aspecto normal que desarrolla ictericia con hipocolia de inicio entre las 2 y 6 semanas de vida, con hepatomegalia firme y posterior esplenomegalia y con buen estado general. Suele existir una fase inicial en la que las deposiciones todavía tienen color antes de la obliteración completa de la vía biliar. En la evolución espontánea, a partir de los 2-3 meses, van apareciendo signos de hipertensión portal como esplenomegalia y circulación colateral visible. Progresivamente se va

TABLA I. Causas de colestasis neonatal.

1. Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)
2. Secundarias a afectaciones graves neonatales acompañadas de hipoxia o hipoperfusión
3. Secundarias a infecciones bacterianas (sepsis, urinaria) por acción directa colestática de toxinas bacterianas (más en Gram negativos) o por comprometer la infección directamente el hígado y/o la vía biliar (hidrops vesicular, colecistitis)
4. Secundaria a tóxicos.
5. Colestasis asociada a fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral.
6. Secundaria a obstrucción biliar debida a “bilis espesa”-litis (nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoimmunización u otra causa, fibrosis quística, dieta absoluta prolongada)
7. Secundaria a déficit hormonal (tiroideas, GH, cortisol)
8. Cromosopatías: trisomía 21, 18 y 22
9. Malformaciones de vía biliar: quistes de colédoco
10. Perforación espontánea de vía biliar
11. Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, tuberculosis, Listeria
12. Hepatopatía por infección viral postnatal:
 - 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), hepatitis C (disfunción pero no colestasis), hepatitis A
13. Hepatopatía por trastorno intrínseco (idiopático, genético):
 - Atresia biliar extrahepática: idiopática
 - Síndrome de Alagille: escasez ductal por mutación JAG1 (cromosoma 20)
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
 - CIFP1: defecto de ATPasa tipo P: alteración en el transporte aminofosfolípidos (mutación cromosoma 18q2122)
 - CIFP2: defecto BSEP: alteración en el transporte de ácidos biliares (mutación cromosoma 2q24)
 - CIFP3: defecto MDR3: alteración en el transporte de fosfatidilcolina (mutación cromosoma 7q21)
 - Error innato del metabolismo de ácido biliar: ausencia de síntesis de ácido biliar primario:
 - Deficiencia de 3β -hidroxi- $\Delta 5C2$ -7esteroide dehidrogenasa/isomerasa
 - Deficiencia de $\Delta 4$ -3-oxosteroide 5β -reductasa
 - Deficiencia de la enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolanoico
 - Síndrome de hepatitis neonatal idiopática
 - Síndrome de escasez ductal no sindrómica
 - Otras colestasis: Zellweger (ausencia de peroxisomas), Aagaens (colestasis noruega con linfedema), colestasis de grupos étnicos definidos (indios americanos, esquimales)
 - Deficiencia de α -1-antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Enfermedad de Niemann-Pick (colestasis neonatal en tipos A y C)
 - Otras enfermedades metabólicas o idiopáticas (la colestasis no es el síntoma guía principal sino fallo hepático): tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wolman, linfohistiocitosis hemofagocítica

deteriorando el estado del niño a medida que se desarrolla cirrosis e insuficiencia hepática. Sin tratamiento hay un 100% de mortalidad antes de los 3 años. El estado nutricional se ve también muy afectado.

Análítica con signos de colestasis (aumento de bilirrubina total y directa, GGT mayor de 300 UI/l), elevación moderada de transaminasas y sin coagulopatía.

Debido al cambio pronóstico derivado del tratamiento precoz es imprescindible en todo recién nacido la cuidadosa valoración de una ictericia que se prolongue más allá de la segunda semana de vida, con la idea de descartar un proceso colestástico obstructivo antes de que las posibilidades de éxito se vean considerablemente mermadas.

Diagnóstico. Debe considerarse siempre ante un cuadro clínico sugestivo de acolia con hepatomegalia en recién nacido con ictericia. Apoyan su diagnóstico la ausencia de excreción intestinal en gammagrafía hepática (HIDA) previa administración de fenobarbital (5 mg/kg/día durante 3 días) y hallazgos compatibles en biopsia hepática (colestasis, proliferación ductal y fibrosis portal, la sensibilidad de la biopsia hepática es del 99% y la especificidad del 92%; dado el carácter progresivo y dinámico de la enfermedad, puede no ser muy valorable en fases precoces). La fiabilidad diagnóstica de la colangiografía RMN está en evaluación. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la exploración quirúrgica por laparotomía o laparoscopia con colangiografía intraoperatoria; la decisión de realizar dicha exploración debe tomarse en todo recién nacido que presente datos compatibles con atresia o acolia mantenida en el que no se descarte claramente otra etiología.

El tratamiento consiste en el tratamiento médico y nutricional habitual de la colestasis, el tratamiento quirúrgico (portoenteroanastomosis de Kasai) y el trasplante hepático. La supervivencia actual de la enfermedad es del 90%, el 80% de los pacientes requerirá un trasplante hepático a lo largo de su evolución y el 50% lo necesitará por debajo de los 2 años de edad. La atresia de vías biliares representa la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático en niños.

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 fárma-

cos favorecedores del flujo biliar (fenobarbital, ácido ursodeoxicólico), vitaminas liposolubles, extractos pancreáticos, así como en la prevención y tratamiento de las infecciones intercurrentes y las complicaciones derivadas de la afectación de la función hepática.

La portoenteroanastomosis (técnica de Kasai) consiste en la anastomosis término lateral de un asa yeyunal en Y Roux a la placa ductal tras la búsqueda de conductos intrahepáticos permeables en el hilio; el objetivo de la portoenteroanastomosis es el restablecimiento del flujo biliar. Tras la cirugía, un 30% no restablecerán flujo biliar y otro 30% lo harán de forma parcial, precisando ambos grupos un trasplante hepático en los meses siguientes. El 40% restante restablecerán el flujo biliar (heces coloreadas, desaparición de la ictericia), si bien aproximadamente un 70% de éstos precisarán trasplante a largo plazo por evolución cirrótica con desarrollo progresivo de hipertensión portal. Recientemente un estudio multicéntrico identifica como marcador bioquímico del pronóstico, la cifra de bilirrubina total sérica a los 3 meses del Kasai; así la supervivencia con hígado nativo a los 2 años es significativamente superior en el grupo de paciente con bilirrubina inferior a 2 mg/dl que en el grupo con bilirrubina superior a 6 mg/dl (84% vs 16%), y por tanto, la indicación de trasplante ha de ser precoz en los pacientes con bilirrubina superior a 6 mg/dl a los 3 meses de la cirugía. Los factores que influyen en el pronóstico de la portoenteroanastomosis se pueden clasificar en 1) factores no modificables, dependientes de la enfermedad o del paciente y en 2) factores modificables, relacionados con el manejo de la enfermedad.

- 1) Los factores no modificables asociados a un peor pronóstico son la coexistencia de malformaciones esplénicas, la forma anatómica completa de atresia, el diámetro menor de 150 μ de los ductos biliares en porta hepatis (controvertido) y la presencia de mayor fibrosis hepática.
- 2) Los factores modificables que inciden en el pronóstico son la edad del paciente en el momento de la cirugía, la experiencia del equipo quirúrgico y el manejo médico postoperatorio. El factor modificable con mayor influencia en el pronóstico es la experiencia del centro quirúrgico. Es recomendable referir sin dilación a los pacien-

tes colestáticos (en los que se han excluido causas de colestasis secundaria) a un centro con experiencia en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la atresia biliar extrahepática. La edad en el momento de la cirugía es un factor pronóstico muy importante, la cirugía realizada antes de las 6-8 semanas de vida se correlaciona con tasas de hasta un 70% de restablecimiento de flujo biliar, frente a un 30% en los niños operados entre las 8 y 12 semanas de vida; a partir de los 3 meses de vida los resultados son desalentadores.

El manejo médico postoperatorio es muy heterogéneo; el tratamiento con corticoides es controvertido, estudios recientes no demuestran reducción en la necesidad de trasplante. Está indicado tratamiento antibiótico parenteral perioperatorio y profilaxis antibiótica oral mantenida durante el primer año tras la cirugía para evitar colangitis. El tratamiento de las colangitis debe ser agresivo.

Síndrome de Alagille

Síndrome caracterizado por la asociación de un cuadro de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardíacas (la más frecuente de ellas una estenosis periférica de la arteria pulmonar), alteraciones vertebrales (“vértebras en mariposa”), oculares (embriotoxon posterior) y una facies peculiar con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Con menor frecuencia presentan anomalías renales (quistes, hipoplasia...), en oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual. La incidencia estimada es de 1/70.000-100.000 recién nacidos vivos, aunque la incidencia real podría ser mayor.

Patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia prácticamente completa (96%) pero con una gran variabilidad en su expresión clínica, solo el 50-55% de los casos cumplen los criterios clínicos diagnósticos. Frecuente afectación de los hermanos, aunque con posibilidad de expresión clínica muy variable. En al menos el 30-50% de los casos la mutación se hereda de alguno de los progenitores, mientras que en el resto (50-70%) se considera debido a diferentes mutaciones de novo. Se ha localizado el defecto genético en dos genes diferentes. En el 90%, se han identificado mutaciones en el gen JAG 1, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p12). Se han des-

critado más de 430 mutaciones en dicho gen. No se han demostrado correlaciones entre genotipo y fenotipo entre las diferentes mutaciones en el gen JAG1 y las manifestaciones clínicas del síndrome. Recientemente se han identificado en una minoría (< 1%) de pacientes afectados del síndrome, dos mutaciones en el gen NOTCH 2 en el cromosoma 1 (p13-p11), sin que presenten diferencias fenotípicas respecto a los afectados de mutaciones en el JAG 1.

La colestasis de inicio neonatal o de lactante pequeño presenta en el 80% de los casos ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo, con posterior aparición de prurito intenso y xantomas. Perfil analítico con hiperbilirrubinemia, elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia y elevación de GGT y transaminasas (moderada). En el 10% de los casos se asocia una atresia biliar extrahepática.

Actualmente el diagnóstico del síndrome se basa fundamentalmente en criterios clínicos. El diagnóstico de certeza se realiza cuando el paciente presenta escasez de conductos biliares interlobulares en la biopsia hepática, que puede no objetivarse en los primeros meses de vida, asociada al menos a tres de los siguientes rasgos: colestasis, cardiopatía, embriotoxon posterior, vértebras en mariposa, cara peculiar, enfermedad renal o antecedente familiar. En niños menores de 6 meses la asociación de 3 ó 4 criterios son suficientes para el diagnóstico en ausencia de la escasez ductular.

Diagnóstico genético. El análisis secuencial del DNA del gen JAG1 puede encontrar mutaciones hasta en un 95% de los individuos con criterios clínicos. Por otra parte con técnicas de citogenética molecular pueden ser detectados los enfermos (un 7%) con deleciones completas de dicho gen. El estudio genético es importante para el diagnóstico de pacientes (sujetos índices o familiares) que no cumplen todos los criterios clínicos necesarios, para el diagnóstico prenatal o para el estudio de los potenciales donantes vivos para trasplante hepático del paciente afecto.

No tiene tratamiento específico. Evolución con desarrollo en un 50% de los casos de una colestasis grave con cirrosis biliar o fibrosis severa, que hará necesario un trasplante hepático (aproximadamente en un 15%) antes de la edad adulta. El pronóstico vital

por la hepatopatía es mejor en los casos de inicio tardío y en los pacientes cuya hepatopatía fue detectada dentro de un estudio sistemático de los familiares. En una serie de 143 pacientes afectados del síndrome se situó la posibilidad de supervivencia a 10 años en un 45% para los que habían debutado en período neonatal y un 79% para aquellos con inicio más tardío.

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 condiciona cuadros de colestasis crónica con prurito como rasgo clínico dominante. Generalmente debutan a edades tempranas y conllevan mal pronóstico. 10-15% de las causas de colestasis y un 10% de las indicaciones de trasplante hepático en la infancia. Especial incidencia en determinados grupos étnicos. En la mitad de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad.

Se han identificado varios subtipos, clásicamente se agrupan según cifra normal o elevada de GGT, CIFP con GGT normal (CIFP 1 y 2), con GGT elevada (CIFP3):

- CIFP 1: Mutaciones en el gen ATP8B1, (cromosoma 18), ocasiona un defecto de la proteína FIC1 (translocadora de aminofosfolípidos). El gen tiene expresión hepática y extrahepática (fundamentalmente en intestino, páncreas, riñón). Mecanismo patogénico complejo no bien definido, parece existir una alteración en los mecanismos de regulación de síntesis y transporte de sales biliares a nivel hepatocitario e intestinal. Fenotípicamente abarca un espectro comprendido entre la “colestasis benigna recurrente” y las formas más graves de enfermedad. Pertenecen a este subtipo los pacientes originariamente identificados como “enfermedad de Byler”.
- CIFP 2: Defecto en la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), el acúmulo de sales biliares es responsable del cuadro. Mutaciones en el gen ABCB11 (cromosoma 2), expresión sólo hepatocitaria.

- CIFP 3: Defecto en el transportador de fosfolípidos (MDR3) por mutaciones en el gen MDR 3 (cromosoma 7), expresión sólo hepatocitaria. La falta de fosfolípidos en la bilis le confiere litogenicidad y toxicidad para el epitelio biliar. Espectro clínico amplio: colelitiasis precoz, colestasis gestacional, cirrosis biliar en jóvenes y colestasis neonatal.

Clínica. CIFP 1 y 2, debutan como colestasis neonatal o en el período de lactante, 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. Deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. En CIFP 1 existen manifestaciones extrahepáticas (diarrea precoz crónica, pancreatitis y retraso de crecimiento marcado); evolucionan a cirrosis en 1ª década. En CIFP 2 no hay manifestaciones extrahepáticas, frecuente la aparición de litiasis biliar; evolución más grave que CIFP1 con desarrollo precoz de insuficiencia hepática (en primeros 3 años). La presentación como colestasis neonatal de CIFP 3 es superponible a 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 que en CIFP con GGT normal; desarrollo precoz de hipertensión portal.

Análítica con hiperbilirrubinemia, GGT y coles-terol normales (CIFP 1 y 2) o elevados (CIFP 3). Biopsia hepática inespecífica con colestasis canalicular, la ductopenia es frecuente en CIFP 1 y la transformación gigantocelular en CIFP 2. La biopsia en CIFP 3 es semejante a la de la atresia, con proliferación ductal y fibrosis.

Diagnóstico. Se han producido grandes avances en el diagnóstico de estas enfermedades, con el desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica en tejido hepático y de análisis de mutaciones. El diagnóstico preciso debería basarse en la identificación de mutaciones en los respectivos genes pero en la práctica clínica este método es caro y laborioso. La ausencia de expresión de BSEP en tejido h_epático por técnicas de inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de CIFP 2; en el caso de CIFP 3, la inmunohistoquímica permite identificar a más de la mitad de los pacientes, que no expresan MDR3, su expresión normal no

TABLA II. Colestasis intrahepática familiar progresiva.

	CIFP 1	CIFP 2	CIFP 3
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	18 q 2122	2 q 24	7q 21
Gen	ATP8B1	ABCB11 / BSEP	ABCB4 / MDR3
Proteína	FIC 1 (ATPasa P) Flipasa aminofosfolípidos Mecanismo complejo: ? FXR; ? CFTR	BSEP (ABC prot Bomba exportadora sales biliares MDR3 (ABC prot)	MDR3 (ABC prot) Translocadora de fosfolípidos
Localización	Intestino, páncreas Hepatocitos, colangiocitos	Mb canalicular hepatocito	Mb canalicular hepatocito
Clínica			
Hepática	Colestasis neonatal Prurito	Colestasis neonatal Prurito	Colestasis neonatal acolia (= AVBEH)
Evolución	Curso de "brotos" Cirrosis 1ª década	Litiasis biliar Insuficiencia hepática precoz Riesgo hepatocarcinoma, colangiocarcinoma	< prurito Hipertensión portal precoz
Manifestaciones extrahepáticas	Diarrea (1er mes) Pancreatitis, tos, sibilancias Retraso talla Sordera neurosensorial	No	No
Analítica	GGT NORMAL AST > ALT ? (x2 normal) Acidos biliares suero ↓	GGT NORMAL AST > ALT ? (x5 normal) Acidos biliares suero ↓	GGT ELEVADA
Bilis	Acidos biliares ↓	Acidos biliares ↓	Acidos biliares normales ↓ fosfatidilcolina
Histología	Colestasis canalicular Ductopenia M.E.: bilis granular	Colestasis Hepatitis a células gigantes	Proliferación ductal
Inmunohisto- química	Expresión normal MDR3, BSEP	No expresión BSEP	No expresión MDR3, expresión débil o normal
Tratamiento	Derivación biliar externa Trasplante: no catch-up, esteatosis, diarrea crónica	Trasplante no complicaciones postx Derivación biliar externa	UDCA si actividad residual Trasplante hepático.

descarta la enfermedad (proteínas no funcionales). En estos últimos pacientes y en los pacientes con CIFP 1 el diagnóstico se debe hacer mediante análisis genético de mutaciones.

El tratamiento médico es el habitual de la colestasis. En los pacientes con CIFP tipo 1 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; recientemente se ha descrito que 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 CIFP 2, la indicación de trasplante es por insuficiencia hepática y en general no hay complicaciones postrasplante; se han descrito también buenos resultados con la derivación biliar externa. Hasta un 30% de los pacientes con CIFP 3 responden a dosis elevadas de ácido ursodeoxicólico (30 mg/kg/día), los pacientes con mutaciones severas no tienen respuesta y el trasplante hepático es el tratamiento indicado.

Déficit de alfa-1-antitripsina

Afecta a 1/2.000 RN vivos, de los cuales un 10-20% desarrollará una hepatopatía de grado variable durante la infancia. Una mutación en el cromosoma 14 condiciona la producción de una alfa-1-AT anómala con acúmulo intrahepatocitario como posible mecanismo patogénico. Presenta varios fenotipos; el PiZZ el que con más frecuencia se asocia al déficit marcado y a la enfermedad.

En el 50% de los casos la hepatopatía debuta como una colestasis en los primeros meses de vida, con hipocolia e incluso acolia y sin coagulopatía. Es frecuente el antecedente de bajo peso al nacer. El diagnóstico de sospecha se establece con cifra baja de alfa-1-antitripsina en sangre (menor de 100 mg/dl) y confirmación mediante determinación de fenotipo compatible (PiZZ) por electroforesis y demostración por inmunohistoquímica de acúmulo de alfa-1-AT en tejido hepático. Los glóbulos PAS + pueden estar ausentes en biopsias precoces (< 3 meses de edad). En algunos laboratorios posible determinación de genotipo de alfa-1-AT.

No existe tratamiento específico. Evoluciona con desaparición de la ictericia en la mayoría de los casos de inicio colestásico, aunque un 60-70% de ellos precisarán trasplante hepático antes de los 15 años.

Defectos primarios en la síntesis de ácidos biliares

Defectos hereditarios de enzimas implicados en la síntesis de ácidos biliares primarios, cólico y que-

nodeoxicólico, a partir del colesterol. Se han identificado varios déficits enzimáticos que ocasionan lesión hepática a través de una insuficiente síntesis de ácidos primarios con reducción del flujo biliar y del daño tóxico ocasionado por los metabolitos intermediarios acumulados.

Son enfermedades raras. Pueden ser tratadas dependiendo de si la administración exógena de ácidos biliares es capaz, tanto de alcanzar concentraciones suficientes en la luz intestinal, como de inhibir la síntesis de los metabolitos tóxicos. Diagnóstico mediante la detección del acúmulo de metabolitos intermedios en sangre o en orina con técnica de espectrofotometría de masas.

Enfermedades metabólicas

Fibrosis quística

Infrecuente desarrollo de colestasis neonatal (2% de los casos de FQ).

Diferentes metabolopatías pueden producir una colestasis de inicio precoz (RN o lactante), aunque ésta no suele ser el síntoma predominante, sino otros hallazgos como los siguientes:

Fallo hepático o insuficiencia hepática

Déficit de actividad de la protrombina (<60% que no se corrige tras administración de vitamina K, 2 mg i.m o i.v, 2-3 días), hipoglucemia, colinesterasa baja:

- Galactosemia: cuantificar la actividad de galactosa 1-P uridintransferasa en hematíes (atención: normal si ha recibido concentrado de hematíes). Actitud: excluir lactosa.
- Tirosinemia: perfil de aminoácidos en sangre y orina (elevación Tyr y Phe no específica) y succinilacetona en orina (exclusiva en tirosinemia). Actitud: dieta con necesidades mínimas de Phe y Tyr, y NTBC, 1 mg/kg/día, trasplante si no hay respuesta en 2 semanas.
- Intolerancia a la fructosa: Biopsia hepática y determinación de fructosa 1P-aldolasa. Actitud: excluir fructosa, sacarosa y sorbitol.
- Hemocromatosis neonatal idiopática: probable etiología aloimmune. Ferritina/saturación de transferrina, RMN, biopsia de glándula salivar. Depósito de hierro. Actitud: plasmáferesis,

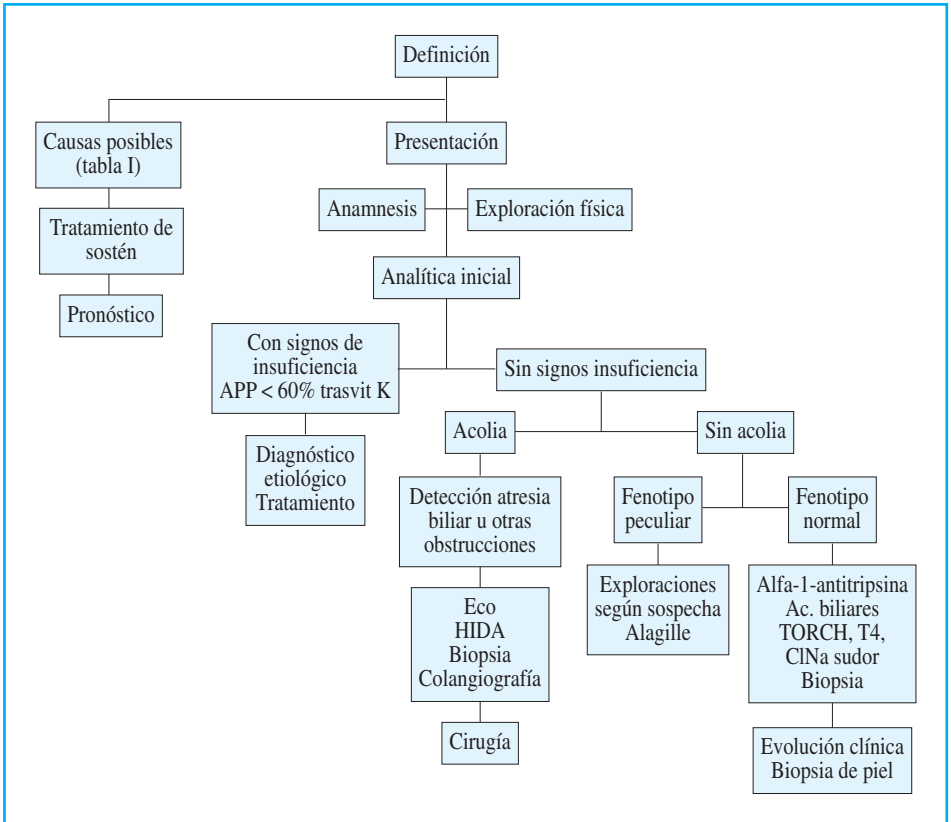


FIGURA 1. Protocolo diagnóstico-terapéutico.

cocktail antioxidante y trasplante hepático inmediato.

Hepatoesplenomegalia

- Glucogenosis (I y III).
- Enfermedades de depósito lisosomal:
 - Niemann-Pick A y C
 - Enfermedad de Wolman: diarrea, calcificación de suprarrenales. Biopsia piel (lipasa ácida). No tratamiento disponible.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Fig. 1)

- Se aconseja ingreso hospitalario para observación y diagnóstico más rápido.

- Es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con posibilidad de tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia...).

Anamnesis

Preguntar especialmente por:

- *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 período neonatal: galactosemia, tirosinemia, hemocromatosis.
- *Embarazo.* Prurito (CIFP), seroconversión TORCH, sífilis (hepatitis neonatal).

- *Parto*. Pretérmino (colestasis por inmadurez), distocia severa (colestasis por hipoxia/iscuemia), alteraciones en la placenta (edematosa: hemocromatosis neonatal).
- Neonatal inmediato:
 - Peso del RN: bajo (Alagille, déficit de alfa-1-antitripsina, infección connatal).
 - Meconio: retraso de eliminación (fibrosis quística).
 - Alimentación: con fructosa (intolerancia hereditaria), con lactosa (galactosemia).
 - Pruebas metabólicas de screening: anormales (Phe: tirosinemia, T4: hipotiroidismo). No siempre detectan tirosinemia.
 - Otros antecedentes patológicos: nutrición parenteral, hipoxia, infección.

Exploración física

- *Estado general*: afectado (infecciones TORCH o bacterianas, galactosemia, tirosinemia, intolerancia a fructosa, fallo por virus, hemocromatosis neonatal). No afectado en otras causas.
- *Color de las heces*: la acolia obliga a descartar atresia biliar, pero puede darse en otras formas (otras obstructivas, Alagille, déficit de alfa-1-AT, fibrosis quística).
- *Hígado*: grande (común a cualquier etiología, salvo fallo agudo viral por necrosis). Consistencia del hígado: aumentada (atresia biliar).
- Esplenomegalia (atresia biliar, alfa-1-AT, TORCH, Niemann-Pick, sepsis).
- Fenotipo peculiar (Alagille, TORCH, hipopituitarismo, cromosopatía, Zellweger).
- *Otros*: soplo cardíaco (Alagille, atresia biliar, TORCH, cromosopatía), situs inverso torácico/abdominal, quistes renales y cerebrales (Zellweger).

Analítica

- Pruebas de valoración clínica: función hepática (bilirrubina total y directa, FA, GGT, transaminasas, glucemia, colinesterasa, colesterol, albúmina); hemograma; coagulación; plaquetas; Iones.
- Pruebas de valoración etiológica (seleccionar según sospecha diagnóstica): serología/cultivo/amplificación de virus, cultivos bacterianos, cuan-

tificación alfa-1-AT, hormonas tiroideas, aminoácidos en sangre y orina, cuerpos reductores en orina, cuantificación de galactosa 1-P-uridil transferasa en hematíes, ionotest, etc.

Pruebas de imagen

- Ecografía abdominal (quiste de colédoco, barro biliar, malformaciones asociadas a atresia biliar).
- Gammagrafía hepatobiliar (HIDA) tras varios días de inducción con fenobarbital: la excreción de trazador a intestino descarta la atresia biliar.

Biopsia hepática

TRATAMIENTO

Tratamiento de sostén. (común a toda situación de colestasis independientemente de la causa):

- *Nutrición*: calorías: 120% de las necesidades para la edad. Fórmula láctea con hidrolizado de caseína, enriquecido con MCT, con suplementos DMT (3-5%) y aceite MCT (1-2 ml/kg/día).
- *Vitaminas liposolubles*:
 - A: 5.000 UI/día vía oralç
 - D3: 1.0002.000 UI/día vía oralç
 - E: 50 mg/día vía oralç
 - K: 5 mg vía oral x 3/semana.
 - Calcio: 50 mg/kg /día oral.

Tratamiento específico de cada etiología (si existe).

PRONÓSTICO

- Excelente (evolución a la normalidad con tratamiento): inmadurez, por nutrición parenteral transitoria, por hipoxia o hipoperfusión, galactosemia, intolerancia a la fructosa, infección bacteriana, hipopituitarismo, litiasis, bilis espesa, malformaciones de vía biliar, perforación idiopática de vía biliar, hepatitis infecciosa congénita y neonatal idiopática.
- Habitual de hepatopatía crónica. Atresia biliar, Alagille, CIPP, déficit de alfa-1-antitripsina, tirosinemia tipo I, fibrosis quística. Todas ellas susceptibles de trasplante hepático.
- Grave. Hepatitis fulminante viral, hemocromatosis, Wolman, tirosinemia. Puede precisar trasplante hepático urgente en neonato o lactante. Cual-

quier colestasis no tratada adecuadamente puede originar morbus hemorrágico (posible secuela neurológica).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stormon MO, Doney SF, Kamath KR, et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 47-50.
2. 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: 566-581.
3. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-128.
4. Shneider B, Brown M, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-74.
5. Rand EB, Spinner NB, Piccoli DA, et al. Molecular analysis of 24 Alagille syndrome families identifies a single submicroscopic deletion and further localizes the Alagille region within 20p12. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1068-1073.
6. McDaniel R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. NOTCH2 mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-73.
7. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49: 431-435.
8. Hierro L, Jara P. Colestasis infantil y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28: 388-95.
9. Whittington PF, Nelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: Fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transpl* 2005; 9: 640-645.
10. Teckman JH. Alpha1antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 274-81.