Ictericia colestástica en el recién nacido

Antonio Gutiérrez Benjumea

Colestasis neonatal

Definición

Conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a la disminución o ausencia de flujo biliar o a una anomalía en la formación de la bilis. En la práctica clínica la definimos por una hiperbilirrubinemia en la que la bilirrubina directa representa más del 20% de la bilirrubina total, y excede de 1,5 mg/dl. La incidencia se estima alrededor de 1/2.500 nacimientos.

Fisiopatología

Debido a la disminución del flujo biliar existe una reducción de la secreción de los lípidos biliares y un aumento de la síntesis de las enzimas hepáticas. Además, la disminución de los ácidos biliares intestinales favorece la malabsorción de las vitaminas liposolubles (A,D,E,K), y de las grasas.

Etiología

La colestasis neonatal es un síndrome secundario a múltiples etiologías, aunque más del 80% de los casos son secundarios a cuatro causas:

- Hepatitis neonatal idiopática (también llamada colestasis neonatal intrahepática o transitoria) con el 20-30% de los casos.
- Atresia de vías biliares (AVB), con el 30-40% de los casos.
- Deficiencia de alfa-1-antitripsina, con el 5-10% de los casos.
- Colestasis intrahepáticas familiares progresivas, entre 5-10 %.

Otras causas menos frecuentes son:

- Extrahepáticas: litiasis, estenosis o colangitis de las vías biliares extrahepáticas.
- Intrahepáticas:
  - — Infecciones documentadas (virus hepatitis A,B,C, SIDA, complejo TORCH).
  - — Hipodesarrollo de las vías biliares (síndrome de Alagille).
  - — Enfermedades genéticas: mucoviscidosis, enfermedad de Byler, enfermedad de Gaucher, de Niemann-Pick, etc.
  - — Alimentación parenteral.

Clínica

En general nos encontraremos con un neonato ictérico, en el que la ictericia persiste o aparece a los 10-15 días de vida, que presenta decoloración más o menos importante de las heces, de color blanquecino o grisáceo (diferente de la coloración amarillenta o verdosa de las heces normales); en general una decoloración completa y permanente de las heces sugiere una atresia de vías biliares, y una

decoloración parcial y transitoria, una colestasis intrahepática.

Orinas subidas de color que colorean los pañales y a menudo una hepatomegalia y/o esplenomegalia.

En sangre hallaremos un aumento de la bilirrubina sérica, a expensas principalmente de la fracción directa o conjugada, y elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), elevación de las fosfatasas alcalinas y/o aumento de los ácidos biliares plasmáticos.

Casos particulares

Colestasis neonatal intrahepática

Es el término actualmente usado para definir la llamada hepatitis neonatal idiopática, importante causa de colestasis neonatal, de etiología desconocida, que se resuelve espontáneamente en pocos meses, y donde no se puede identificar agente infeccioso, ni malformación de las vías biliares o trastorno metabólico. Se piensa que es un proceso secundario a la interacción de varios factores, entre los que se encuentran:

1. Inmadurez de la secreción biliar, aumentada en caso de prematuridad.
2. Episodios de hipoxia/isquemia hepáticas de carácter agudo/crónico, secundarios a crecimiento intrauterino retardado, asfixia perinatal o enfermedades pulmonares neonatales.
3. Daño hepático secundario a sepsis pre o neonatal.
4. Disminución del flujo biliar secundario al retraso en la nutrición enteral, en niños que precisan nutrición parenteral durante largo tiempo.

Clínicamente se caracteriza por :

- Inicio muy temprano de los síntomas, en general en la primera semana de vida, con ictericia (95% casos), hepatomegalia (98%), heces poco coloreadas/acólicas, (42%), esplenomegalia (42%).
- En plasma encontraremos aumento de la bilirrubina a expensas de la fracción directa, aumento de la fosfatasa alcalina, de la alaninaaminotransferasa y de GGT, con aumento del tiempo de protombina.
- Ecografía de vías biliares normal.
- Biopsia hepática con presencia de hepatocitos gigantes multinucleados y leve/moderada fibrosis portal con infiltrado inflamatorio.
- Resolución espontánea hacia la normalidad en un tiempo medio de un año, con normocoloración de las heces hacia los 2 meses, desaparición de la ictericia hacia los 4 meses, desaparición de la hepatomegalia hacia el año de vida y normalización de las pruebas hepáticas hacia el año de vida, aunque un porcentaje variable de niños (hasta el 20%) pueden evolucionar hacia colestasis persistente y/o fibrosis hepática y cirrosis.

No existe un tratamiento específico, aunque los casos de mala evolución son candidatos al trasplante hepático.

Atresia de las vías biliares

Es la principal etiología a descartar, por la necesidad de una actuación terapéutica precoz. Presente en 1/10.000-20.000 recién nacidos.

Etiología desconocida. Entre el 10-20% de los niños tienen asociadas otras malformaciones

congénitas, como poliesplenismo, malrotación intestinal, malformaciones cardiovasculares (vena cava inferior anómala, vena porta preduodenal, situs inverso, etc.).

Existe una inflamación y obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, aunque hasta en el 50% se afectan igualmente las vías biliares intrahepáticas.

Clínicamente los síntomas comienzan más tarde, a partir de la segunda semana de vida, con ictericia, heces siempre acólicas y valores muy elevados de GGT y de bilirrubina directa. Sin tratamiento evolucionan hacia la cirrosis hepática.

La ecografía abdominal es útil si se puede visualizar la dilatación de las vías biliares intrahepáticas secundarias al obstáculo extrahepático, y actualmente se le da un gran valor diagnóstico precoz a la existencia del signo del cordón triangular.

La biopsia hepática nos ayudará si existen en ese momento signos sugestivos, como la proliferación de los conductos biliares y la fibrosis portal.

La colangiografía nos dará el diagnostico definitivo, realizándose con laparotomía exploradora.

Todo neonato ictérico con heces decoloradas debe ser diagnosticado de atresia de vías biliares hasta que se demuestre lo contrario, ya que el diagnóstico precoz y su reparación quirúrgica, mediante una portoenterostomía hepática (método de Kasai), antes de los 45 días de vida favorecerán su pronóstico, aunque evolutivamente la gran mayoría de estos niños (hasta un 75%) requerirán un trasplante hepático para sobrevivir a largo plazo, obteniéndose con la combinación de ambos procedimientos tasas de supervivencia del 80% a los 10 años de vida.

Déficit de alfa-1-antitripsina

Constituye la tercera causa etiológica de colestasis neonatal, con el 10% de los casos, siendo más frecuente en Escandinavia y progresivamente más rara hacia el sur de Europa. La A1AT es sintetizada en el hígado, y es la principal inhibidora de proteasa plasmática que controla la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos. Es una enfermedad genética, con afectación del cromosoma 14.

Clínicamente tienen una colestasis neonatal inespecífica, diagnosticada mediante la medición de la A1AT plasmática, y confirmada mediante electroforesis por el fenotipo patológico PiZZ (alfa-1-antitripsina Z).

Evoluciona hacia la cirrosis y la hipertensión portal en la primera o segunda década de la vida.

Su único tratamiento es el trasplante hepático.

Esquema diagnóstico

La evaluación diagnóstica de la colestasis neonatal es un difícil problema en las etapas iniciales del cuadro, estando justificada una extensa y urgente evaluación para identificar su etiología, principalmente para descartar una causa quirúrgica y especialmente una AVB.

Una anamnesis y una exploración física minuciosas son obligatorias, y con ellas, a veces podemos enfocar un diagnóstico (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa o tirosinemia en caso de vómitos y episodios de hipoglucemia; facies típica asociada a malformaciones vertebrales y cardiovasculares con hipertriglicerinemia en la escasez síndrómica de conductos biliares intrahepáticos).

En todos los casos se realizará una medición plasmática de:

- Bilirrubina total y directa.
- SGOT(AST), SGPT(ALT), fosfatasa alcalina, GGTP, colesterol.

Pero, en general, la causa no resulta evidente, ya que el cuadro clínico y bioquímico es muy similar en los primeros días de vida y exige una estrategia de niveles diagnósticos:

Nivel I

— *Evaluación infecciosa*

- Cultivos (sangre, orina, LCR, según clínica).
- Serología TORCH.
- Serología hepatitis A, B, C y SIDA.

— *Evaluación metabólica*

- Sustancias reductoras en orina (mientras el niño recibe alimentación normal).
- Valores de A1AT y fenotipo.
- Pruebas de función tiroidea.
- Test del sudor.
- Aminoacidemia y aminoaciduria.

— *Ecografía abdominal*

Muy útil para el diagnóstico de quiste de colédoco y de la litiasis biliar. En la AVB la visualización precoz del signo del cordón triangular ayuda a su diagnóstico. En los casos de duda hay que pasar al siguiente nivel.

Nivel II. Gammagrafía hepatobiliar con tecnecio-99m

Es una técnica muy útil para evaluar la continuidad de las vías biliares con el intestino delgado. La observación gammagráfica del radiomarcador en el intestino refleja la permeabilidad de los conductos biliares extrahepáticos, y descarta la AVB, aunque la ausencia del radiomarcador a nivel intestinal no indica necesariamente la existencia de una AVB.

La administración de fenobarbital (5mg/kg/día) desde 3-5 días antes de la prueba mejorará el resultado de la misma, con una especificidad del 95%.

Cuando no existe excreción intestinal, se necesitará pasar a otro nivel.

Nivel III. Biopsia hepática

Con ella, en ausencia de excreción gammagráfica hepatobiliar, la precisión diagnóstica será del 95%.

En la AVB existirá una proliferación y fibrosis de los conductillos biliares, que son visibles a partir de la cuarta semana de vida, asociada a una infiltración inflamatoria del sistema porta.

En la hepatitis neonatal idiopática existirán células hepáticas gigantes multinucleadas.

Nivel IV. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

- En ocasiones, aun después de todas las pruebas anteriores, resulta imposible distinguir causas quirúrgicas y no quirúrgicas, aunque en su conjunto los tres niveles anteriores podrán diagnosticar con un 95% de precisión.

En estos casos se realizará una colangiografía, para la correcta visualización de la permeabilidad de los conductillos biliares.

Tratamiento

Quirúrgico

En los casos de AVB se recomienda realizar precozmente una portoenterostomía hepática (método de Kasai) antes de los 45 días de vida.

Igualmente se requiere cirugía en los casos de quiste de colédoco y litiasis biliar.

Médico

— *Nutricional*

Dado que la colestasis puede alterar la digestión de las grasas, se recomienda una leche rica en triglicéridos de cadena media (MCT) y suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

— *Medicación*

- Fenobarbital, como agente colerético y reductor de la hipercolesterolemia, a dosis de 5 mg/kg/día.
- Colestiramina, resina de intercambio iónico no absorbible, que se une a los ácidos biliares y al colesterol, eliminándolos por las heces. Estimula el flujo de bilis.
- Ácido ursodesoxicólico (UDCA), se usa en niños que tras la operación de Kasai mantienen la disfunción hepática, pues mejora la función hepática y aumenta el flujo biliar.

Trasplante hepático

En todos los casos de fallo hepático (principalmente en el déficit de A1AT) y principalmente en los niños con atresia de vías biliares, es necesario el trasplante hepático.

Bibliografía

1. Andres JM. Neonatal hepatobiliary disorders. Clin Perinatol 1996; 23(2): 291-320.
2. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, Sokol RJ. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summmary of a symposium. Hepatology 1996; 23(6): 1682-92.
3. Bernard O. Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveauné. Arch Pediatr 1998; 5: 1031-5.
4. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. J Pediatr 1998; 133(4):563-7.
5. Jacquemin E. Les cholestases neonatales: diagnostic et etiologie. Arch Pediatr 2001; 8 Suppl 2: 412-414.
6. Kobt MA, Kobt A, Sheba MF et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. Pediatrics 2001; 108: 416-420.
7. Sinatra FR. Trasplante hepático por atresia biliar. Pediatric in Review (ed. esp.). 2001; 22: 264-266.

NOTAS