

Colestasis en el lactante

Bárbara Banacloche Campillo, R2

**Tutores: Fernando Clemente/Óscar Manrique
Sección de Digestivo Pediátrico**

Índice



- ❖ Caso clínico
- ❖ Colestasis. Clínica. Bioquímica
- ❖ Etiología y forma de presentación
- ❖ Diagnóstico
- ❖ Diagnóstico diferencial
- ❖ Casuística de la unidad de atresia de vías biliares
- ❖ Tratamiento de la colestasis
- ❖ Conclusiones

Caso clínico

Lactante varón de 5 meses

Procedente de Rusia

Acude a UPED para estudio de hepatopatía: **Ictericia** progresiva + **acolia**. No prurito. No coluria. Afebril.

Barrera idiomática



Antecedentes personales

- Embarazo controlado. Pesario a los 6 meses. **Serología TORCH negativa**
- EG: 33 semanas. Peso al nacimiento: ?
- Ingresó en Neonatología 1 mes y medio por prematuridad
- Alimentación: Leche materna un mes → Leche de cabra. Desde hace dos meses toma fruta y verdura
- A los dos meses y medios estudio de colestasis en Rusia
- **No vacunado**



Caso clínico. Exploración física



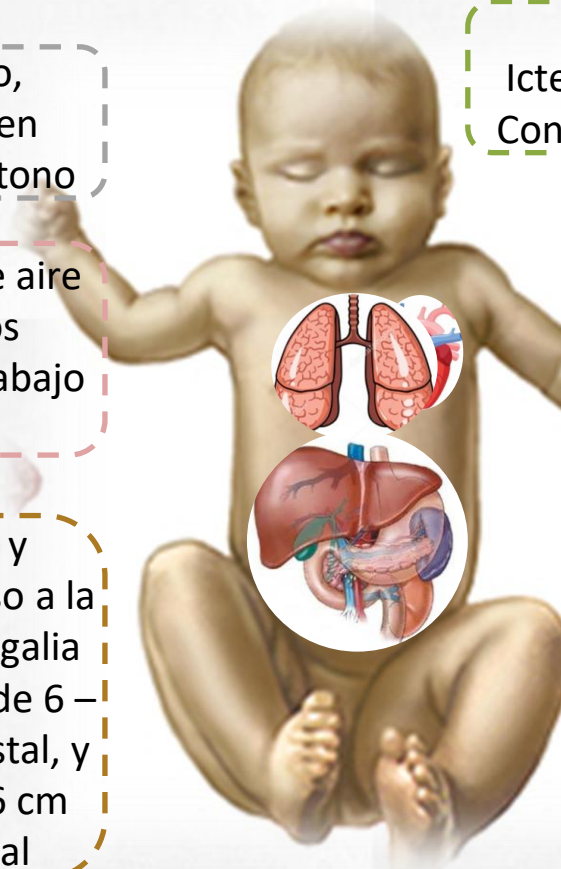
Somatometría: Peso 5.5Kg (P3)

Constantes clínicas: normales

Neurológico: activo, contento, juega. Buen sostén cefálico. Buen tono

AP: buena entrada de aire bilateral, sin ruidos sobreañadidos. No trabajo respiratorio

Abdomen: blando y depresible, no doloroso a la palpación. Hepatomegalia de consistencia dura, de 6 – 7 cm bajo reborde costal, y esplenomegalia 5 – 6 cm
Circulación colateral



BEG
Ictericia verdínica
Conjuntiva ictérica

AC: arrítmica, con latidos anticipados aislados cada 7 – 10 latidos. Tonos normales. Soplo protomesosistólico I/VI en 4º EII. No soplo en foco pulmonar

Teste derecho de mayor tamaño que izquierdo, transluminación negativa, con masa en su interior que no se reduce

Caso clínico. Pruebas complementarias



Analítica sanguínea urgente

BIOQUÍMICA

Glucosa 91 mg/dL

Urea 14 mg/dL; Creatinina 0,20 mg/dL

Proteínas totales: 9,7 g/dL

Bilirrubina total: 15,90 mg/dL (directa 12,49mg/dL)

GOT: 281 U/L; GPT: 137 U/L

PCR 0,34 mg/dL

HEMOGRAMA

Leucocitos 21.970 (N 34%; L 59%; M 5%)

Hb: 11,8 gr/dL; Hto: 37,1%

Plaquetas: 348.000/uL

COAGULACIÓN

APTT ratio 1,05

INR sangre venosa 1,09

Indice de Quick 87%

Tiempo de trombina 19,40 segundos



Colestasis

Síndrome de disfunción hepática con alteración del flujo biliar

Se debe a

- Alteración de la secreción de bilirrubina ya conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular y/o
- Alteración del flujo biliar, por afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática.

Clínica

Ictericia, coluria, hipo o acolia y prurito

Bioquímica

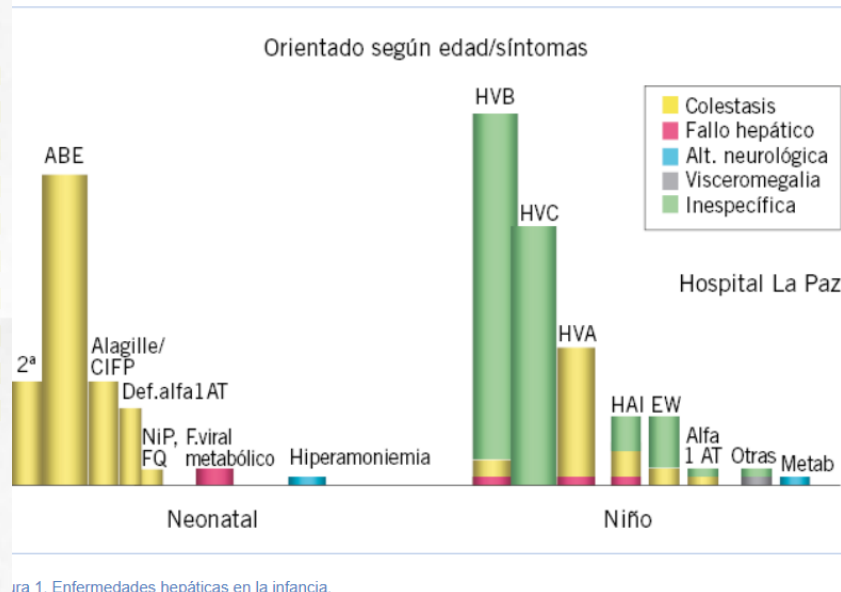
Elevación de:

- Bilirrubina directa ($>2\text{mg/dL}$ o $>20\%$ de la cifra total de bilirrubina en sangre)
- Ácidos biliares
- GGT, FA
- Colesterol

Causas y forma de presentación

El espectro de **causas** de enfermedad hepática es muy diferente según la edad

Lo +
frecuente:
**Ictericia
colestática**
Un % pequeño
de casos
asocia fallo
hepático



Hallazgo **casual o
por síntomas
inespecíficos**

(astenia, anorexia,
dolor abdominal,
etc.).

**Elevación de
transaminasas**
> icteria colestática

Las enfermedades hepáticas en la infancia pueden **presentarse** de formas diferentes o bien debutar con una constante presentación clínica

E. Wilson

Atresia
biliar

Diagnóstico

La **ictericia colestática**, como único hallazgo inicial, es una de las formas habituales de presentación de la **enfermedad hepática en niños**, **pero** hay que tenerla en cuenta como primera manifestación de enfermedades no primariamente hepáticas.

No tiene ninguna **especificidad** desde el punto de vista diagnóstico.

Tabla II. Diagnóstico colestasis del lactante (< 6 meses)

Anamnesis

- Antecedentes familiares: consanguinidad (CIFP, metabolopatías), padres o hermanos con cardiopatía o facies peculiar (S. Alagille), hermanos fallecidos en período neonatal (galactosemia, tirosinemia, hepatitis fetal aloimmune...)
- Embarazo: seroconversión infección connatal
- Parto: prematuridad (colestasis por inmadurez), sufrimiento fetal
- Período neonatal: peso bajo al nacimiento (déficit alfa-1-AT, infección connatal...), dieta con lactosa (galactosemia), fructosa (fructosemia), tóxicos (nutrición parenteral), infección (sepsis, ITU), hipoxia-shock, alteraciones cribado neonatal (hipotiroidismo, tirosinemia)

Examen físico

- Afectación del estado general (infección connatal, galactosemia, tirosinemia, fructosemia, hepatitis viral grave, infección bacteriana). Habitual buen estado general, en resto de causas.
- Depositiones acólicas (obligado descartar atresia biliar, puede darse déficit alfa-1-AT, Alagille, FQ)
- Hepatomegalia firme (atresia biliar)
- Esplenomegalia (atresia biliar, enfermedades de depósito, déficit alfa-1-AT, infección connatal)
- Fenotipo peculiar (Alagille, panhipopituitarismo, alteraciones cromosómicas)
- Soplo cardíaco (Alagille)

Analítica

- Pruebas de valoración clínica: función hepática (bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, 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, cuantificación alfa-1-AT, hormonas tiroideas, aminoácidos en sangre y orina, cuerpos reductores en orina, cuantificación galactosa 1-P-uridil-transferasa en hematíes, ionotest...

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 atresia biliar

Biopsia hepática

Caso clínico: Pruebas complementarias



Analítica sanguínea

Glucosa 85mg/dL
Proteínas totales: 6.7g/dL
Colesterol total: 445mg/dL
HDL – c: 14mg/dL
Triglicéridos: 201mg/dL
Bilirrubina total: 16,96mg/dL (directa 13,59mg/dL)
GOT 358 U/L; GPT 162U/L
GGT 908 U/L; FA 984 U/L
Albúmina 3.392mg/dL;
Prealbúmina: 7mg/dL
Alfa – fetoproteína: 127,7 UI/mL
PCR 0,64mg/dL

Leucocitos 15.170 (N 22%; L 70%; M 5.5%)
Hb 11.5 gr/dL; Hto 35.1 %
Plaquetas 315.000

Coagulación normal

Serología

CMV IgM e IgG Negativo
VEB IgM e IgG Negativo
Parvovirus IgM e IgG Negativo
Toxoplasma G. IgM e IgG Negativo
VHS 1 + 2 IgM positivos; IgG Negativo
VIH 1 + 2 Ac Negativo
Varicella Zoster IgM e IgG Negativo
VHE, VHA Negativo
HBs Ag Negativo
HBs Ac Negativo
HBc Ac Negativo
anti – VHC Negativo

Caso clínico: Pruebas complementarias

Ecografía abdominal



No se identifica vesícula biliar normal.

Hepatomegalia dishomogénea. Vena porta permeable con flujo hepatópeto.

Esplenomegalia homogénea de 8,5cm.

Pequeña cantidad de ascitis de predominio derecho y subhepático y en menor cuantía a nivel subesplénico.

Rx tórax



Normal.

No cardiomegalia. No hemivértebras.

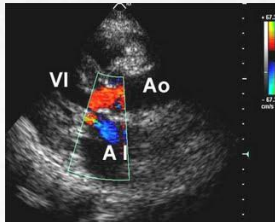
Caso clínico: Pruebas complementarias

Estudio oftalmológico



Conjuntiva icterica. Córnea transparente. No anomalías del iris.
No embriotoxon posterior.
Fondo de ojo: **normal.**

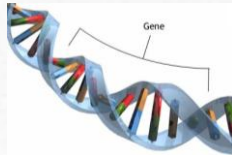
Estudio cardiológico



Extrasistolia supraventricular monotópica. Frecuente ciclo aislado en trigeminismo

Arteria pulmonar y ramas pulmonares principales normodesarrolladas

Estudio genético



Array CGH: Las alteraciones detectadas no tienen significación clínica

Biología molecular y citogenética: no se detectan mutaciones ligadas a déficit de alfa - 1 – antitripsina

Diagnóstico diferencial de ictericia

1º ¿Hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada?

La **ictericia por hiperbilirrubinemia conjugada** (ictericia colestática) **siempre** es consecuencia de una **enfermedad hepatobiliar**.

Su **gravedad** la determina la severidad de la lesión hepática y de sus posibles consecuencias (insuficiencia o fallo hepático, hipertensión portal, encefalopatía, etc.)

2º Edad

RN y lactante < 6 meses // Lactante > 6 meses

En ocasiones, la ictericia colestática puede solaparse en el tiempo con una ictericia fisiológica del recién nacido → **ENTODO RECIEN NACIDO CON ICTERICIA > 15 DÍAS HAY QUE DETERMINAR CIFRA DE BILIRRUBINA DIRECTA** 

Diagnóstico diferencial de ictericia

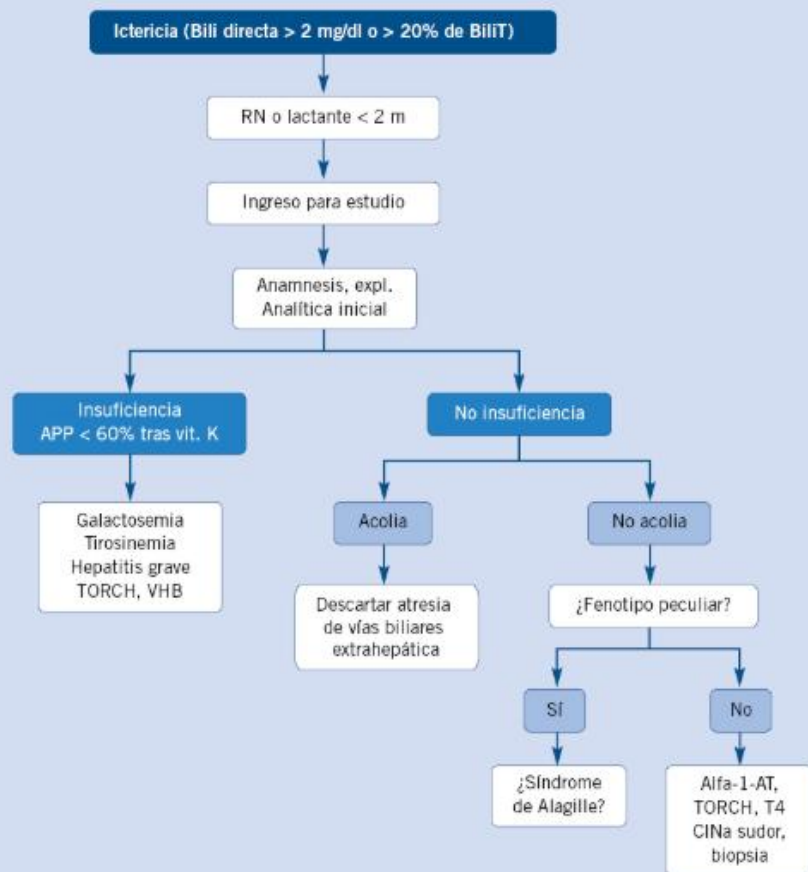
2º Edad

Colestasis en el RN y en el lactante		Coolestasis en el lactante > 6 meses y niños mayores	
Ictericia por inmadurez hepática asociada a patología neonatal grave	Hepatopatías por trastorno hepatobiliar intrínseco (idiopático o genético). RN o lactante sin patología neonatal	Coolestasis secundaria a lesión hepatocelular	Ictericia secundaria a afectación de la vía biliar
Inmadurez hepática asociada a prematuridad Cardiopatía Infección Cirugía NPT	1º ABE 2º Déficit α1antitripsina Síndrome Alagille CIFP Coolestasis por defectos en la síntesis de ácidos biliares Enfermedades metabólicas	Hepatitis viral aguda Hepatitis por fármacos Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante primaria Hepatopatías de base metabólica Disfunción hepática asociada a fracaso intestinal y NPT Fibrosis quística Enfermedad de Wilson	Quiste de colédoco Colecistitis calculosa o acalculosa Tumores de la vía biliar

2º Edad → Recién nacidos y < 6 meses → Hepatopatías por trastorno hepatobiliar intrínseco

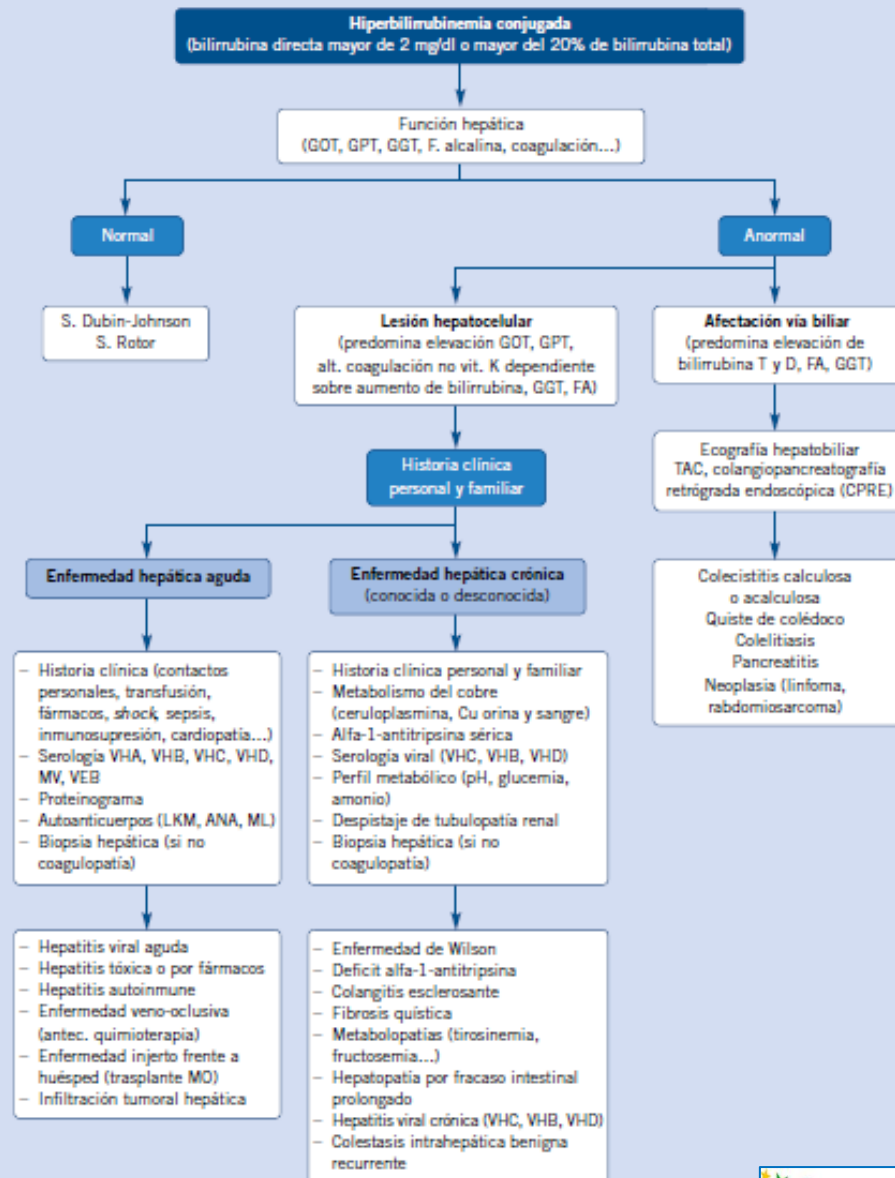
	ABE	Déficit alfa – 1 AT	Síndrome Alagille	CIFP	Colestasis por defectos en la síntesis de ácidos biliares	Enfermedades metabólicas
	Inflamación progresiva de la vía biliar			Alteración en la formación de bilis		
Incidencia	1/18.000 RN vivos Causa más frecuente de colestasis crónica y trasplante hepático en niños	1/2000 RN vivos	1/70.000 – 100.000 RN vivos			
Etiología	Desconocida	Mutación gen Serpina 1 CR14	Mutación JAG1 CR 20 (90%) o NOTCH2 CR 1 (1%) HAD	Mutaciones en genes de los sistemas de transporte canalicular de los hepatocitos HAR	Déficit enzimas que intervienen en síntesis de ácidos biliares	
Clínica	2 formas clínicas: embrionaria o sindrómica (10%) y perinatal o adquirida (90%) RN a término, de peso y aspecto normal, que inicia ictericia con hipocolia entre las 2 y 6 semanas de vida, con BEG, hepatomegalia firme y posterior esplenomegalia		Colestasis de inicio neonatal o lactante pequeño + Alteraciones cardíacas (estenosis pulmonar periférica), alteraciones vertebrales ("vértebras en mariposa"), oculares (embriotoxon posterior) e hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente.	Colestasis crónica de inicio temprano + prurito severo	Ictericia colestática precoz y hepatopatía severa	La ictericia no suele ser el síntoma predominante Fallo o insuficiencia hepática: Tirosinemia, Fructosemia y Galactosemia Hepatomegalia : glucogenosis I y III, Lipidosis y enfermedad de Wolman
Diagnóstico	RN con hepatomegalia, ictericia y acolia. Apoya el dx la eco,grafía abdominal, gammagrafía hepática y bp. Confirma la laparoscopia exploradora AS con colestasis, elevación moderada de transaminasas y coagulación normal		Clínica (3 rasgos) +/- estudio genético		AS: NO hay elevación de ácidos biliares en sangre → no prurito Orina: aumento de la excreción de ácidos biliares	
Tratamiento	Quirúrgico (Kasai 1) antes de los dos meses de vida.		No tto específico	Ácido ursodexosólico a altas dosis	Ácidos biliares	

Algoritmo 1. Ictericia en el recién nacido (RN) o lactante



<https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/sindrome-colestatico-actitud-diagnostico-terapeutica/>

Algoritmo 2. Ictericia en el niño mayor



Caso clínico: Diagnóstico diferencial

Tabla II. Diagnóstico colestasis del lactante (< 6 meses)

Anamnesis

- Antecedentes familiares: consanguinidad (CIF), hermanos con cardiopatía o facies peculiar (período neonatal (galactosemia, tirosinemia)
- Embarazo: seroconversión infección connata
- Parto: prematuridad (colestasis por inmadurez)
- Período neonatal: peso bajo al nacimiento (infección connatal..), dieta con lactosa (galactosemia), nutrición parenteral), infección (sepsis, ITU), cribado neonatal (hipotiroidismo, tirosinemia)

Examen físico

- Afectación del estado general (infección con fructosemia, hepatitis viral grave, infección general, en resto de causas.
- Deposiciones acólicas (obligado descartar alfa-1-AT, Alagille, FQ)
- Hepatomegalia firme (atresia biliar)
- Esplenomegalia (atresia biliar, enfermedad infecciosa)
- Fenotipo peculiar (Alagille, panhipopituitarismo)
- Soplo cardíaco (Alagille)

Analítica

- Pruebas de valoración clínica: función hepática (bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, 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, cuantificación alfa-1-AT, hormonas tiroideas, aminoácidos en sangre y orina, cuerpos reductores en orina, cuantificación galactosa 1-P-uridil-transferasa en hematíes, ionotest...

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 atresia biliar

Biopsia hepática

ATRESIA DE VÍAS BILIARES

metabolopatías
o facies peculiar

metabolopatías
neonatal

Sd. Alagille, FQ
enfermedades

→ Sd. Alagille
metabolopatías
metabolopatías

Analítica sanguínea → Colestasis

Rx tórax → normal

Ecografía abdominal → No hay vesícula

Casuística de la unidad de DII de 2009 - 2018

OBJETIVO

Estudio de la evolución de la atresia de vías biliares en función de la edad de tratamiento en la última década.

MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo a partir de historias clínicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 0 a 14 años

1 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2018

Diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos en DII de HGUA

RESULTADOS

Pacientes menores de 14 años de 1 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2018 → Total de pacientes 8

Casuística de la unidad de DII de 2009 - 2018

286 colestasis → 8 atresias de vías biliares (2,8%)

	Diagnóstico	Clínica	Ecografía	Cirugía	Evolución
1	2 meses y medio	Ictericia Coluria	Vesícula biliar pequeña	3 meses	Trasplante hepático
2	41 días	Ictericia Acolia	Vesícula biliar pequeña	< 2 meses	
3	7 días	Ictericia Hipocolia	No vesícula	2 meses	
4	38 días	Ictericia Hipocoli Coluria	Vesícula biliar pequeña	1 mes y medio	
5	2 meses y medio	Ictericia Hipocolia	Vesícula biliar pequeña	3 meses	Pendiente de trasplante
6	48 hdv	Ictericia	Vesícula biliar pequeña	< 2 meses	
7	24 hdv		Vesícula biliar pequeña	10 días	
8	28 días	Ictericia	Vesícula biliar pequeña	1 mes y medio	Trasplante hepático

Casuística de la unidad: Resultados

- La incidencia en nuestra muestra es mayores en **mujeres** (5:3).
- La manifestación clínica más frecuente es la **ictericia**.
- Las **imágenes ecográficas** son diagnósticas en la mayoría de casos.
- **Edad al diagnóstico** entre 24 horas de vida y 2,5 meses.
- El **tratamiento quirúrgico** se realizó en todos los pacientes.
- La **precocidad en la intervención** se refleja en un **mejor pronóstico** a largo plazo, siendo mejor si ésta se realiza antes de los 2 meses de vida.

Un alto índice de sospecha permite el tratamiento quirúrgico precoz, única medida terapéutica que puede condicionar un pronóstico menos desfavorable.

Tratamiento de la colestasis

Tratamiento de la enfermedad hepatobiliar subyacente

Tratamiento del síndrome colestático

Favorecedores del flujo biliar:

- Fenobarbital 5mg/Kg/día VO, en 3 dosis
- Ursodexosicólico: 10 – 20 mg/Kg/día VO, en 3 dosis
- Resincolestiramina: (Si prurito intenso): 0,25 – 0,5g/Kg/día VO, en 2 dosis

Soporte nutricional:

- Vitaminas liposolubles: K, E, Tocoferolan, D, A
- Vitaminas hidrosolubles: 1 – 2 veces las recomendaciones para la edad

Dieta hipercalórica, normo o hipoproteica (según variedad de hepatopatía) e hipograsa.

Tratamiento del **prurito intenso**:

- Resincolestiramina: (Si prurito intenso): 0,25 – 0,5g/Kg/día, en 2 - 3 dosis
- Rifampicina : 5 – 10 mg/Kg/día
- Naltrexona: 0,25 – 0,5g/Kg/día
- Antihistamínicos

Conclusiones

- ❖ La colestasis define una alteración del flujo biliar. Cursa con ictericia, hipo o acolia y coluria. Bioquímicamente lo distingue una hiperbilirrubinemia por bilirrubina directa
- ❖ La colestasis es una de las formas de presentación de la enfermedad hepática en niños, aunque no tiene ninguna especificidad desde el punto de vista diagnóstico.
- ❖ Identificar la ictericia y signos de colestasis (coluria, hipo – acolia o prurito) son fundamentales para el diagnóstico.
- ❖ Es obligatoria la determinación de una cifra de bilirrubina conjugada en sangre en todo lactante con ictericia mayor de dos semanas de evolución.
- ❖ El diagnóstico precoz de entidades susceptibles de tratamiento, como la atresia biliar extrahepática, influye significativamente en el pronóstico.