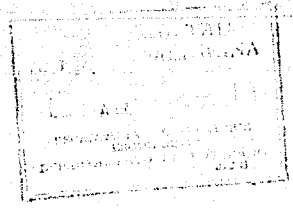


11237

109
2oj



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

COLESTASIS NEONATAL PROLONGADA EXPERIENCIA DE 100
CASOS DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

T E S I S

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRIA PRESENTADA POR EL
DR JOSE PABLO, MARTIN MARTIN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
Y TUTOR DE TESIS

DR JAIME A RAMIREZ MAYANS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

DR. LUIS HESLUKI NAJIBALLAH

DIRECTOR GENERAL

DR HECTOR FERNANDEZ VARELA

SUB DIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR ERIC SHOR PINSKER

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo de 100 niños con diagnóstico colestasis neonatal prolongada (CNP), que acudieron al servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido de enero 1980 a enero de 1970. Se revisó la Historia clínica, exámenes de laboratorio, gabinete y biopsia hepática. La hepatitis neonatal idiopática y la atresia de vías biliares extrahepáticas (AVBE) fueron las patologías más frecuentes, le siguieron las de etiología infecciosa. El sondéo duodenal resultó una prueba diagnóstica para diferenciar estas patologías $p < 0.00001$. El gammagrama hepato-biliar tubo significancia estadística $p < 0.0004$ en el primer gammagrama. El sexo masculino predominó en problemas intrahepáticos en tanto que el femenino para problemas extrahepáticos $p < 0.03$. La biopsia hepática percutánea fue diagnóstica en el 97 % de los casos en forma global. Se debe sensibilizar a los médicos para que estos niños reciban un diagnóstico y tratamiento oportuno.

INTRODUCCION

Hasta la fecha el diagnóstico oportuno de colestasis neonatal prolongada continua siendo un reto diagnóstico y terapéutico para el médico general y específicamente para el pediatra. A pesar de los últimos avances en el diagnóstico de esta entidad, la mayoría de los autores están de acuerdo en que el cuadro clínico así como los exámenes de laboratorio y gabinete no son suficientes para establecer un diagnóstico definitivo ya que, la eficacia de los mismos es variable dependiendo del centro hospitalario de que se trate (3,5). Por lo tanto diferenciar entre colestasis neonatal prolongada intrahepática y extrahepática es un hecho imperativo, urgente y en donde el diagnóstico definitivo deberá establecerse antes de las diez semanas de vida (7), ya que de lo contrario el éxito de la intervención quirúrgica en caso de atresia de vías biliares extrahepáticas se ve comprometido (17,25). Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es transmitir la experiencia de estos 100 casos de colestasis neonatal prolongada estudiados en el servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1980 a enero de 1990.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 10 años en niños con diagnóstico de SCN, que ingresaron al servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de enero de 1980 a enero de 1990. Se incluyó en el estudio todo niño con ictericia de evolución mayor a 15 días, bilirrubina directa mayor a 2 mg/dl o mayor al 20 % de esta sobre la bilirrubina total. Se obtuvieron datos de la historia clínica, edad, sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, e inicio de ictericia y acolia, hepatomegalia, esplenomegalia, así como los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete: biometría hemática completa, bilirrubinas, transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, fosfatasa alcalina, albúmina, globulina, perfil inmunológico para virus de hepatitis A, B, TORCH, hemocultivo, urocultivo, determinación de alfa-1-antitripsina, Cinitest y taniz metabólico, ultrasonido hepático y de vías biliares, gammagrama de vías biliares (HIDA), sondeo duodenal (prueba de Green modificada) y biopsia hepática por punción.

Para finalidad del presente estudio y en base a los hallazgos de la biopsia y laparotomía, los pacientes fueron divididos en dos grupos. Grupo I, aquellos cuyo diagnóstico fue de causa intrahepática, Grupo II, en quienes se encontraron cambios sugestivos de obstrucción de vías biliares extrahepáticas

RESULTADOS

Se encontraron 100 casos que cumplían con los criterios de selección del estudio de los cuales a 91 se les realizó biopsia hepática percutánea. Como se muestra en el cuadro 1, 45 correspondieron al Grupo I, de los cuales 22 fueron hepatitis neonatal idiopática, 17 de etiología infecciosa, en 7 niños con septicemia se aisló un germen en hemocultivo siendo este gram negativo (4 con Klebsiella sp, 2 Escherichia coli y 1 Pseudomona aeruginosa), en 3 de ellos se encontró HBSAg al igual que la madre y en (2 de ellos se encontraron anticuerpos IgM para virus de hepatitis A), en dos pacientes se encontraron anticuerpos IgM para rubeola; en uno de ellos el VDRL fue positivo al igual que en la madre; en un niño se encontró anticuerpos IgM para citomegalovirus así como la presencia de este en orina y en uno más se encontró IgG con valor inicial de 1:125 con seroconversión a 1:512 para toxoplasma; Por lo que respecta a causa metabólica un caso fue (galactosemia) que presentó clinitest positivo y posteriormente se confirmó con la prueba de Beutler; en 3 casos más se documentó escasez de conductos biliares intrahepáticos (Síndrome de Alagille) y en 2 casos dilatación quística de conductos intrahepáticos (Enfermedad de Caroli).

Los 46 casos restantes pertenecieron al Grupo II, de los cuales 41 fueron atresia de vías biliares extrahepáticas, 2 con quiste de coledoco, 2 con disminución del calibre de conductos extrahepáticos.

El sexo masculino predominó para el grupo I (28/45) en tanto que el femenino lo fue para el Grupo II (28/46) χ^2 (gl=1)=3.97

p < 0.04. La edad promedio de ingreso al hospital en los niños del grupo I fue de 9 semanas, en tanto que para el grupo II lo fue de 11 semanas F (gl=1,89)= 3.30 p > 0.05. Al compararse el peso al nacimiento no represento diferencias estadísticas en ambos grupos F (gl=1,75)=0.02 p > 0.05. El 68 % de los niños del grupo I fueron de término y 72 % en los del Grupo II. En cuanto al inicio de la ictericia esta se presentó en las dos primeras semanas de vida en ambos grupos en promedio con DE de más o menos 2 días sin que hubiera diferencias estadísticas F (gl=1,89)=1.27 p > 0.05, en tanto que la ictericia se presentó y persistió a los 20 días en promedio con DE de 14 días en los del Grupo II F (gl=1,87)=4.47 p < 0.05.

Hepatomegalia y esplenomegalia la presentaron 44/45 y 22/45 los pacientes del Grupo I. 42/46 y 22/46 en los del Grupo II sin que hubiera diferencias estadísticas p > 0.05. La transaminasa glutámico oxalacética se encontró con niveles más altos en los del Grupo II p < 0.003 al igual que la globulina p < 0.04 y el tiempo de protrombina estuvo más prolongado en los pacientes del Grupo I p < 0.03. (Cuadro 2).

El tamiz metabólico se practicó 87/91 no encontrándose ningún caso compatible con problemas de aminoácidos. El clinitest se hizo en los mismos casos siendo positivo en uno con azúcares reductores el cual se le practicó posteriormente la prueba de Beutler la cual fue diagnóstica de Galactosemia. En 33 pacientes, 28 del Grupo I y 35 del Grupo II no se encontró deficiencia de alfa I antitripsina. De 22 pacientes del Grupo I en quienes se colocó sonda duodenal 18 fueron positivos a bilis, en tanto que

en 14 del Grupo II, 32 fueron negativos $X^2(g1)=30.7$ p < 0.00001.
De 45 niños del Grupo I que se les realizó gammagrama hepato-
biliar (primer estudio) 14 excretaron y 29 no, en tanto que
en el Grupo II, 44 no excretaron y 2 si $X^2(g11)=12.4$ p < 0.0004.
El ultrasonido hepatico y de vias biliares se realizo en 87/91
pacientes y fue diagnostico en dos casos con quiste de coledoco.
De los 91 pacientes 3 se sometieron a laparotomia exploradora por
duda diagnostica, por lo que la biopsia hepatica por puncion
hizo el diagnostico correctamente en el 98 % en los casos de
atresia y en los casos sin obstruccion solamente hubo una falsa
positiva lo que dio un 99 % de certeza.

CUADRO 1

CLASIFICACION ETIOLOGICA

Grupo I		Grupo II	
Intrahepatico		Extrahepatico	
a) IDIOPATICAS		AVBE	41
Hepatitis neonatal....	22	Disminución del calibre de conductos extrahepáticos.....	2
b) INFECCIOSAS		Quiste de coledoco	2
Septicemia	7	Masas (ganglio)	1
Virus de hepatitis B .	3	Total	46
Virus de hepatitis A .	2		
Rubeola	2		
Sifilis	1		
toxoplasmosis	1		
citomegalovirus	1		
c) METABOLICAS			
Galactosemia	1		
Deficiencia de alfa 1- antitripsina	0		
d) ANATOMICAS.....			
Sindrome de Alagille..	3		
Enfermedad de Caroli..	2		
Total	45		

CUADRO 2

PERFIL BIOQUIMICO

Exámenes	HEPATITIS			ATRESIA			F (gl=1,89)	p
	X	DE	#	X	DE	#		
Bilirrubina directa	7.6	4.2	45	8.5	3.2	46	1.34	>0.05
TGP **	125	97	45	175	150	46	3.51	>0.05
TGO *	109	117	45	256	179	46	9.16	<0.003
							F (gl=1,87)	p
F. alcalina	636	375	44	716	440	45	0.85	>0.05
Albumina	3.4	0.7	43	3.2	0.6	46	1.36	>0.05
Glicobulina	2.42	0.6	43	2.7	0.8	46	4.08	<0.04
Tiempo de protrombina	5.27	7.3	45	8.9	8.2	44	4.84	<0.03

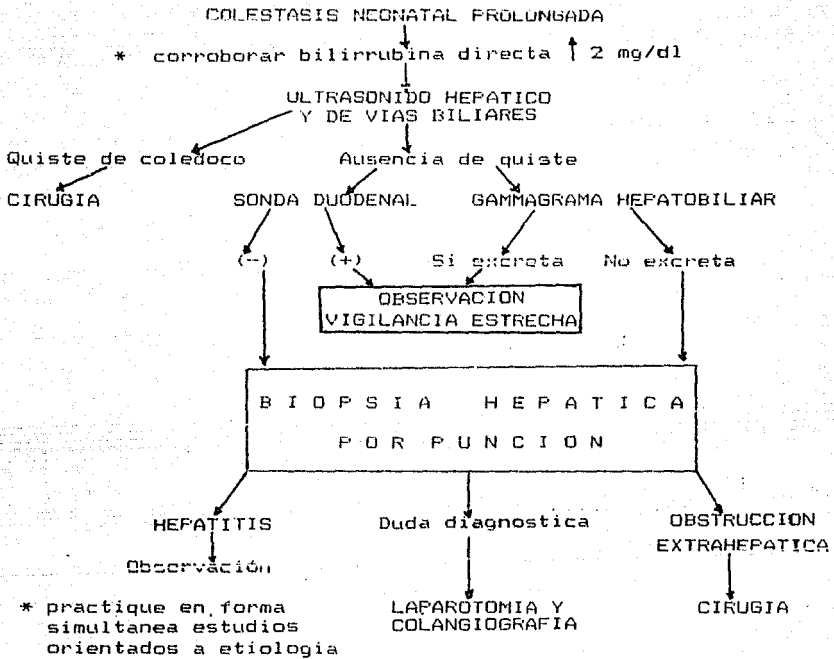
* transaminasa glutámico oxalacética, ** transaminasa glutámico pirúvica.

CUADRO 3

CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL 4 DIFERENTES AREAS

enfermedad	I.N.P.(1980 1990)Mexico	King's College Hosp,London England (1970-76)	Royal Childrens' Hosp.Melbourne Australia	Verword Hosp Pretoria S.Africa
AVBE	41	62	55	21
Hepatitis Idiopa.	22	91	88	52
Def.alfa-1- antitripsina	0	35	8	0
Galactosemia	1	2	6	0
F. Quistica	0	2	2	0
Septicemia	7	0	0	0
Rubeola	2	2	3	0
Citomegalovirus	1	3	13	0
Hepatitis Bs Ag	3	2	1	0
Hepatitis A IgM	2	0	0	0
Sifilis	1	0	1	28
Toxoplasmosis	1	1	2	0
Quiste coledoco	2	17	0	0
Disminución del calibre VEE	2	41	0	0
Masas (ganglios)	1	0	0	0
Sind. Alagille	3	0	0	0
Enf. de Caroli	2	0	0	0
TOTAL	91	272	185	107

CUADRO 4
RUTA CRITICA



DISCUSION

Como puede apreciarse en nuestro estudio la hepatitis neonatal idiopática y la atresia de vías biliares extrahepáticas representó el 69 % de los casos, porcentaje muy similar a lo reportado por Balistreri y otros autores (3,4,25,26,27).

En el cuadro 3 se muestra en forma comparativa las causas encontradas por nosotros así como en tres diferentes estudios realizados en Inglaterra, Australia y Sudáfrica (25-27). La hepatitis neonatal idiopática se encontró en una proporción similar a lo publicado en Inglaterra pero representó la mitad de los casos reportados en Australia y Sudáfrica (25-27). A la inversa la deficiencia de alfa I antitripsina y la fibrosis quística del páncreas entidades frecuentes en la población anglosajona no representaron un problema significativo en nuestra serie (25,26,28,29). En cambio los problemas infecciosos predominaron en particular los casos de septicemia. La sífilis se encontró en un caso en comparación con el número elevado de casos reportados en la serie de Sudáfrica en donde ésta enfermedad parece ser una causa común (27).

En dos de nuestros casos de hepatitis se encontraron anticuerpos IgM para virus de hepatitis A. Hasta el momento y hasta donde fue posible revisar en la literatura no existen casos reportados de CNP asociada a hepatitis por virus A. Sin embargo probablemente esto no sea más que la expresión de las condiciones inmunoinfectológicas de nuestra población.

La galactosemia enfermedad metabólica resultado de la deficiencia congénita de la actividad de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (23), se encontró en uno de nuestros casos similar a lo reportado por otros autores (25,26).

Si bien es cierto que esta entidad es poco frecuente, el diagnóstico oportuno de la misma es vital sobre todo en aquellos niños como los nuestros en quienes los problemas infecciosos pueden ocultar o minimizar las manifestaciones de ésta. Por ello es importante que en todos los niños con CNP se practique siempre clinitest en orina y en caso de que este resulte positivo deberá practicarse la prueba de Beutler así como la medición de la enzima en eritrocitos (19). En lo que respecta a la alteración en los aminoácidos asociado a CNP, esta entidad no se encontró en nuestro estudio ya que a todos nuestros pacientes se les realizó tamiz metabólico por lo que ésta enfermedad no representó problema.

La AVBE se encontró en nuestra serie hasta en un 45 % de los casos igual a lo publicado en el estudio de Sudatrica y el doble de casos de lo reportado en los estudios de Inglaterra y Australia (25,26). Se menciona que la frecuencia de ésta enfermedad es más elevada en regiones del pacífico y del océano indico ya que como se sabe la etiopatogenia es imprecisa y probablemente se deba a más de una causa (9-14).

La gran mayoría de nuestros pacientes con AVBE son vistos a las 11 semanas de vida como promedio lo que de entrada ofrece pocas posibilidades de un manejo oportuno, ya que como se sabe en estos casos debe realizarse el tratamiento quirúrgico tan pronto como

se detecte obstrucción dado que la edad óptima para operar a estos niños es antes de las 10 semanas de vida (6,7). La mayoría de las veces este retraso obedece a que el médico no está familiarizado a manejar un niño con CNP e invierte mucho tiempo en realizar estudios que si bien son útiles para el diagnóstico causal de la hepatitis neonatal desvían el verdadero objetivo que es el descartar antes que nada obstrucción. Es conveniente remarcar en este sentido que los estudios que se practiquen en un niño con CNP deben orientarse siempre a descartar AVBE en primera instancia. En el cuadro 4 se ilustra la ruta crítica propuesta por nosotros.

Los criterios clínicos expresados brillantemente por Alagille y Hays (23,24) para el diagnóstico diferencial de un problema intra o extrahepático en teoría parecen ser de utilidad pero en la práctica esta situación no es tan real como se pretende en estos reportes. Lo mismo podríamos decir en lo que se refiere a los exámenes de laboratorio en donde si bien es cierto que la TGO y la globulina se encuentran elevadas en los casos de AVBE ya en la práctica no es un dato útil para diferenciar entre hepatitis y AVBE aun y cuando nuestros resultados estén de acuerdo con lo reportado por Mowat (25).

Desde el momento que existen tantos métodos para el diagnóstico de colestasis neonatal prolongada ninguno de ellos brinda el cien por ciento de efectividad. En este sentido la prueba del sondeo duodenal de Green modificada (16), es un método sencillo, práctico, barato al alcance de cualquier médico y cuando está bien hecho ofrece una gran información. Sin embargo en nuestro

estudio hubo casos en los que la prueba no permitio orientarnos al diagnóstico, ya que en 4 de nuestros pacientes del grupo I fue negativa y dos del grupo II fue positiva uno con quiste de coledoco y el otro con disminución del calibre de conductos extrahepáticos.

El estudio de gammagrama con (HIDA) (15) requiere de un equipo caro y sofisticado. Sin embargo esta claro que en nuestro estudio tuvo significancia estadística para los pacientes con obstrucción extrahepática. En un estudio previo hecho por nosotros el porcentaje de efectividad diagnóstica mejoro cuando se administró fenobarbital por 7 días y se repitió el gammagrama (18,30).

El ultrasonido hepático y de vias biliares es en nuestro concepto el primer estudio de gabinete que debe realizarse en todo niño con CNP ya que es un método inocuo, no invasivo y en donde se detectarse quiste de coledoco aqui termina el estudio de estos niños evitando realizar otros procedimientos de más.

A la luz de los conocimientos actuales y al cabo de esta revisión como puede apreciarse el diagnóstico de un niño con CNP continúa siendo un reto para nosotros ya que de hecho los métodos de diagnóstico ninguno de ellos es el definitivo y es por tanto la agudeza médica la que debe permitir aclarar perfectamente la situación de estos niños. Para llevar a cabo la biopsia hepática que si bien es cierto es el de mayor utilidad tambien implica un riesgo aún y cuando en manos experimentadas éste se disminuye considerablemente, por lo que cremos que aún queda mucho por aclarar y mejorar en el estudio y diagnóstico de estos niños. Debiendo continuar el manejo hasta la fecha multidisciplinario y

donde la participación del médico pediatra, radiólogo y cirujano pediatra son vitales.

BIBLIOGRAFIA

- 1-. Popper H, and Schaffner F. Hum Pathol: 1:1, 1970
- 2-. Balistreri WF: Neonatal cholestasis lessons from the past, Issues for the future. Semin Liver Dis 7 foreword 1987
- 3-. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. J Pediatr 106:171 1985
- 4-. Balistreri WF. Colestasis neonatal In Lebenthal (ed) Gastroenterologia y nutricion en pediatria. primera edicion en espanol, salvat editores. pp 1081, 1985
- 5-. Mowat AP. Hepatitis and cholestasis in infancy: Intrahepatic disorders. Liver Disorders in Childhood, Second Edition, Butterworths 37. 1987
- 6-. Craig JM, and Landing BH. Arch Pathol 54:321, 1952
- 7-. Kasai M, Watanabe I, and Ohi R. Follow-up studies en long-term survivors after hepatic portoenterostomy for "non correctable biliary atresia. J Pediatr Surg 10:173 1975,
- 8-. Kasai M, et al: Surgical treatment of biliary atresia. J Pediatr Surg 3:665, 1968
- 9-. Landing BH: Consideration of the pathogenesis of neonatal hepatitis biliary atresia and choledochal cyst: The concept of infantile obstructive cholangiopathy. Prog Pediatr Surg 6:113, 1974
- 10-. Morecki R, Glaser JH, Cho S, et al: Biliary atresia and Reovirus type 3 infection. N Engl J Med 307:481, 1982
- 11-. Griffiths PD: Cytomegalovirus and the Liver: Semin Liver Dis 4:307, 1984
- 12-. Gautier M. Extrahepatic biliary atresia: Aetiological hypothesis based on study of 130 bile duct specimen. Arch Fr Pediatr 36(suplem)3, 1979
- 13-. Kawai K, Kitagawa H, Higshimori T. Experimental cronic non-suppurative destructive cholangitis in rabbits following immunization with bile duct antigen. Gastroenterol Jpn 15:337, 1980
- 14-. Mowat AP. Extrahepatic biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts presentig in infancy. Liver Disorders in Childhood. Butterworths, second edition 72, 1987

- 15- Nassoud H, et al: Hepatobiliary Scintigraphy with ^{99m}Tc-PiPIDA in the evaluation of Neonatal Jaundice. *Pediatrics* 67:140, 1981
- 16- Greene HL, et al: A diagnostic approach to prolonged obstructive jaundice by 24-hour collection of duodenal fluid: *J Pediatrics* 95:412, 1979
- 17- Thaler MH, Gellis SS. Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia. *Am J Dis Child* 116:257, 1968
- 18- Rivera EM, Ramirez MT, Casachon GP, Nufez MC, Avila RG, Sosa MC. Síndrome colestático neonatal: Utilidad del fenobarbital en el gammagrama de vías biliares. *Bol Med Hosp Infant Mex* 45:645, 1988
- 19- Beutler E, Baluda MC, A simple spot screening test for galactosemia. *J Lab Clin Med* 68:369, 1966
- 20- Alagille D: Cholestasis in the first three months of life. *Prog Liv Dis* 6:471, 1979
- 21- Brogh AJ, Bernstein J: Conjugated hyperbilirubinaemia in early infancy: A re-assessment of liver biopsy. *Human Pathol* 5:507, 1974
- 22- Ridaura C: La biopsia hepática por punción en el diagnóstico diferencial de la colestasis prolongada en lactantes. *La Rev Invest Clin Mex (suplemento)* 42:32, 1990
- 23- Alagille D. Colestasis del recién nacido y del lactante. Alagille (ed) *Enfermedades del hígado y de la vías biliares en el niño*. Edición española. Editorial Científico-Médica. S1, 1981.
- 24- Hays DM, Kimura K: Biliary atresia: The Japanese experience Cambridge, Mass, Harvard University Press. 1980
- 25- Mowat DM, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic Biliary atresia versus neonatal hepatitis, reviewed 137 prospectively investigated infants *Archs Dis Child* 51:763 1976
- 26- Danks DM, Campbell PE, Smith AL, and Rogers J. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 52:360, 1977
- 27- Pretorius RJ, and Roope H, Obstructive jaundice in early infancy *A Afr Med J* 48:811, 1974
- 28- Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. *N Engl J Med* 294:1316, 1976.

29-Isenberg JM. Cystic fibrosis: its influence on the liver, biliary tree, and bile salt metabolism. Semin Liver Dis 2:303, 1982.

30-Hajd M, Reba RC, Ahtman P et al: Effect of phenobarbital on ^{99m}Tc-IDA scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. Semin Nucl Med 11:194, 1981.