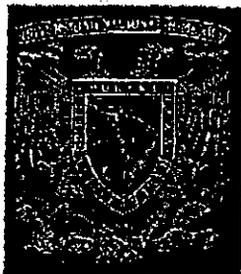


112405



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

*DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN*

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"

**HEPATITIS NEONATAL POR VIRUS A: REVISIÓN DE LA  
LITERATURA Y PRESENTACIÓN DE CASOS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

**DRA. MARÍA ISABEL LOMELÍ TORIZ**

ASESORES: DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL.  
DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ.



MÉXICO, D.F.

SUBDIRECCIÓN DE  
ENSEÑANZA

FEBRERO 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## CONTENIDO

<b>INTRODUCCION</b>	1
Definición de Hepatitis Neonatal	3
Epidemiología	4
Etiología de la Hepatitis Neonatal	4
Cuadro Clínico y Diagnóstico	5
Infecciones Virales	
Citomegalovirus	5
Virus de Epstein-Barr	6
Herpes simple	6
Rubéola	7
Coxsackie virus	7
ECHO virus	7
Parvovirus	7
Adenovirus	8
Virus de la Inmunodeficiencia Humana	8
Hepatitis B	8
Hepatitis C	9
Hepatitis E	9
Infecciones Bacterianas	
Sífilis	9
Tuberculosis	10
Septicemia	10
Toxoplasmosis	10
Hepatitis Neonatal Idiopática	11
Hepatitis A	11
Hepatitis Neonatal por HAV	12
<b>JUSTIFICACION</b>	14
<b>OBJETIVOS</b>	14
<b>METODO</b>	14
Anexo I. Hoja de recolección de datos	16
<b>RESULTADOS</b>	20
<b>DISCUSION</b>	28
<b>CONCLUSIONES</b>	31
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	32

# HEPATITIS NEONATAL POR VIRUS A: REVISION DE LA LITERATURA Y PRESENTACION DE CASOS.

## INTRODUCCION

La colestasis neonatal o ictericia prolongada se define como la reducción del flujo biliar dentro de los tres primeros meses de vida, lo que se caracteriza por acumulación en el hígado y suero de sustancias que normalmente son excretadas en la bilis, tales como bilirrubinas, ácidos biliares y colesterol, la hiperbilirrubinemia conjugada es el marcador de laboratorio de la colestasis, cuando las concentraciones de bilirrubina directa exceden 10% del total de bilirrubinas séricas o más de 2 mg/dL (1, 2).

Existen múltiples causas de colestasis en el neonato: la colestasis fisiológica se atribuye a inmadurez de la función excretora hepática, manifestada por deficiente ingestión de lípidos, retraso en el aclaramiento y metabolismo de sustancias exógenas (drogas) y endógenas (ácidos biliares y bilirrubinas) y una fase colestásica del desarrollo hepático; la reabsorción de agua por la vesícula biliar y conductos biliares, secreción canalicular, coleseresis inducida por hormonas y contractilidad de la vesícula biliar son ineficientes en el neonato; la expresión de proteínas transportadoras de ácidos biliares durante el desarrollo hepático disminuye lo que contribuye a la reducción en la excreción de ácidos biliares, con lo cual disminuye el flujo biliar; el transporte intracelular y metabolismo como unión, traslocación y síntesis de los ácidos biliares son ineficientes en la vida temprana, la actividad específica de las enzimas involucradas en la conjugación, sulfocilación y glucuronización es baja, lo que ocasiona un incremento gradual postnatal en los depósitos de bilis; además de los cambios cuantitativos en la velocidad de síntesis de ácidos biliares que son cualitativamente diferentes, lo que ocasiona formación de ácidos biliares "atípicos", como los componentes monohidroxi que son intrínsecamente hepatotóxicos y pueden iniciar o exacerbar la colestasis; también se encuentra disminuido el transporte activo de ácidos biliares; en cuanto a las bases morfológicas se ha demostrado inmadurez del citoesqueleto y canalicular, lo que se correlaciona con la distribución de los filamentos de actina, de la célula hepática; el desarrollo de los conductos intrahepáticos aún no ha concluido, todo esto asociado a una respuesta estereotipada del hepatocito inmaduro contribuye a la lesión (1, 3, 4)

Las causas de colestasis neonatal se han dividido en:

Colestasis asociada a infección:

  Infección bacteriana

    Sepsis bacteriana generalizada (Gram negativos;ej. IVU)

    Sífilis

    Toxoplasmosis

    Tuberculosis

    Listeriosis

  Infección viral congénita

    Citomegalovirus (CMV)

    Herpes virus (HSV y HHV-6)

    ECHO virus

    Rubéola

- Virus hepatotrópicos
- VIH
- Parvovirus B-19
- ? Rotavirus
- Enfermedades metabólicas
  - Enfermedades metabólicas no clasificadas o endocrinas
    - Deficiencia de alfa-1-antitripsina
    - Fibrosis quística
    - Linfocitosis familiar eritrofagocítica
    - Trastornos endocrinos
      - Hipopituitarismo idiopático
      - Hipotiroidismo
    - Enfermedades por acumulo de hierro
  - Trastornos en la síntesis y metabolismo de ácidos biliares
    - Deficiencias enzimáticas primarias.
      - 3beta-hidroxiesteroide – delta 5-C 27 esteroide deshidrogenasa/isomerasa
      - Delta 4-3-oxosteroide 5beta-reductasa
    - Deficiencias secundarias (alteraciones peroxisomales)
      - Síndrome de Zellweger
      - Enzimatopatías peroxisomales específicas
  - Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos
    - Galactosemia
    - Fructosemia
    - Glucogenosis tipo IV
  - Alteraciones en el metabolismo de amino ácidos
    - Tirosinemia
    - Hipermetioninemia
  - Alteraciones en el metabolismo de los lípidos
    - Enfermedad de Wolman
    - Enfermedad por acumulo de éster colesterol
    - Enfermedad de Niemann-Pick (tipo C)
    - Enfermedad de Gaucher
  - Defectos en el ciclo de la urea
  - Alteraciones en el metabolismo de metales
    - Sobrecarga infantil de cobre
    - Sobrecarga infantil de cobre/zinc
    - Enfermedad neonatal por acumulo de hierro(hemocromatosis perinatal)
  - Hepatopatías mitocondriales
    - Alteraciones de fosforilación oxidativa
    - Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenación
- Relacionada a drogas/tóxicos
  - Colestasis asociada a nutrición parenteral
  - Sepsis con posible endotoxemia (IVU, gastroenteritis)
  - Drogas

**Genéticas o cromosomales**

- Trisomía E
- Síndrome de Down
- Síndrome de Donahue

**Anatómicas**

- Enfermedad infantil poliquística/fibrosis hepática congénita
- Enfermedad de Caroli

**Misceláneas**

- Shock o hipoperfusión (enfermedades cardíacas congénitas/ECMO)
- Histiocitosis X
- Obstrucción intestinal
- Lupus eritematoso neonatal
- Síndrome de Dubin-Johnson
- Artrogriposis, enfermedad colestásica pigmentaria, síndrome de disfunción renal
- Deficiencia de adenosin desaminasa

**Alteraciones extrahepáticas (anatómicas)**

- Atresia biliar (±síndrome de poliesplenía)
- Quiste de colédoco
- Perforación espontánea de conductos biliares
- Obstrucción asociada con colelitiasis, tapón o masa de bilis o moco/neoplasia
- Colecistitis alitiásica
- Colangitis esclerosante neonatal
- Estenosis de los conductos biliares
- Unión anómala colédoco-pancreaticoductal

**Colestasis intrahepática**

**Persistente**

- Hepatitis neonatal idiopática
- Con disminución de conductos biliares intrahepáticos
  - Displasia arteriohepática (síndrome de Alagille)
  - Hipoplasia no sindromática
- Colestasis intrahepática familiar progresiva
  - Síndrome de Byler
  - Deficiencia de MDR3
  - "Variantes regionales"
    - Síndrome de Nielsen
    - Disfunción de microfilamentos (indios norteamericanos)
- Colestasis intrahepática familiar progresiva benigna

**Recurrente**

- Colestasis benigna familiar recurrente
- Colestasis hereditaria con linfedema

\* Diseases of the Liver. Schiff, ER. Lippincott-Raven 1999. 8ª ed. Vol. 2. USA. Págs 1360-1. (4).

**Hepatitis Neonatal.**

El término hepatitis neonatal (HN) se refiere a un grupo heterogéneo de alteraciones que resultan en cambios morfológicos característicos en el hígado, como son: inflamación, degeneración, necrosis, regeneración, transformación gigantocelular, desarreglo lobulillar;

como respuesta a diversos agentes y que se manifiesta clínica y laboratorialmente por ictericia, coluria, acolia o hipocolia, elevación en las bilirrubinas, aminotransferasas y fosfatasa alcalina, aunque pueden existir algunos casos asintomáticos en los que únicamente se encuentra elevación de las aminotransferasas (5, 6).

### **Epidemiología.**

La HN es responsable de aproximadamente 40% de los casos de colestasis en lactantes menores y es el trastorno hepático encontrado con mas frecuencia en ellos; los hombres predominan (70%) sobre las mujeres con una relación de 2:1, especialmente en aquellos nacidos prematuramente o de bajo peso (3, 5).

Lawson y Boggs (6) en 1974 identificaron dos clases de HN: esporádica y familiar; la HN familiar sugiere la presencia de factores hereditarios o metabólicos; la incidencia de la HN familiar es de aproximadamente 15 a 20% (3, 6).

Es inexplicable la relación de la HN con trisomías autosómicas (17-18, 18 y 21) y se han planteado factores genéticos o ambientales (1, 5).

Se ha observado, además un gran número de niños que no tienen obstrucción extrahepática ni colestasis de etiología metabólica, genética o infecciosa; de 1 en 5 000 hasta 1 en 9 000 nacidos vivos (1).

La HN puede ser adquirida *in útero*; está bien establecida la transmisión transplacentaria de numerosos microorganismos, durante el parto o en el periodo postnatal temprano (5, 6).

Un factor esencial en la transmisión de infecciones de la madre al feto es el momento en que ocurre la infección materna durante el embarazo; la posibilidad de infección fetal es menor durante el primero y mayor durante el tercer trimestre, ya que los agentes infecciosos cruzan la barrera placentaria mejor durante este último (5). En embarazos gemelares el gemelo más cercano al cérvix uterino es el de mayor riesgo (6). La infección perinatal también puede ser debida a la diseminación ascendente de agentes bacterianos y la inhalación o deglución de líquido amniótico infectado que puede transmitir la infección al feto; durante el trabajo de parto o el alumbramiento el contacto directo con patógenos en secreciones vaginales, uterinas o sangre contaminada puede resultar en infección neonatal; la infección postnatal es menos frecuente y resulta del contacto estrecho con secreciones maternas infectadas ya sea orales, nasales, o la leche (5). La transfusión de sangre o productos sanguíneos puede contener agentes que resultan también en HN. (5).

La mujer embarazada que adquiere hepatitis viral, excepto en algún caso de hepatitis por virus E, no tiene mayor mortalidad, a menos que se encuentre desnutrida, o tenga un síndrome de inmunodeficiencia; su embarazo puede estar influido por el tipo de virus, tamaño del inoculo y el estado inmunológico (7). Hay una mayor incidencia de nacimientos pretérmino y no parece haber incremento en el riesgo de anomalías congénitas o de incidencia de abortos (7).

### **Etiología de la HN\***

Las causas infecciosas (20%) y metabólicas (15%) son las más comunes; se ha observado ocurrencia familiar en 10% de los casos; la HN por drogas es rara; desafortunadamente en la mayoría de los casos no se puede establecer la causa con precisión (55%) (8).

Los virus mas frecuentemente implicados en la etiología de la HN son rubéola, Coxsackie, Citomegalovirus y parainfluenza (8).

#### Causas infecciosas de hepatitis neonatal.

##### Infecciones virales:

- Citomegalovirus.
- Virus de Epstein-Barr.
- Virus hepatotrópicos.
- Rubéola.
- Virus de la inmunodeficiencia humana.
- Herpes simple.
- Coxsackie virus.
- Parvovirus B-19.
- ECHO.

##### Infecciones bacterianas:

- Sífilis.
- Tuberculosis.
- Listeria monocytogenes.*
- Bacterias Gram negativas.

##### Infecciones por protozoarios:

- Toxoplasmosis.

##### Tóxica:

Sepsis con probable endotoxemia (infección de vías urinarias, gastroenteritis).

\* Walker A. Durie PR. Pediatric Gastrointestinal Disease. Mosby. 1996. Pág 1001 (8).

### Cuadro clínico y Diagnóstico.

#### Infecciones virales.

##### Citomegalovirus.

Es único con posibilidad de transmitir la enfermedad *in útero* en mujeres que han desarrollado inmunidad por infección antes del embarazo y 0.4 a 2% de todos los nacidos vivos presentan infección por CMV, la infección perinatal no es prevenida por el paso de anticuerpos maternos neutralizantes; se puede adquirir por vía transplacentaria, al nacimiento o postnatalmente por secreciones infectadas (saliva o leche materna) o por transfusión de productos hemáticos; la mayoría de los niños infectados congénitamente son asintomáticos, sólo 5 a 10% no lo son (5, 6, 9). Es común el bajo peso al nacer, microcefalia, calcificaciones cerebrales periventriculares; coriorretinitis, retraso psicomotor, ictericia y hepatoesplenomegalia en los primeros días de vida (5).

La enfermedad hepática generalmente es de leve a moderada; se piensa que el tropismo del virus por el hígado puede tener bases genéticas, relacionadas a moléculas HLA clase I que se expresa en los hepatocitos y el epitelio de los conductos biliares y tales células pueden ser atacadas por linfocitos(6). Los altos niveles de bilirrubinas se asocian con enfermedad grave, fulminante y características similares a la septicemia con trombocitopenia, petequias, hematopoyesis cutánea y coagulación intravascular diseminada(6). Se ha asociado a la hepatitis neonatal y a la atresia de vías biliares

extrahepáticas con infección por CMV en gemelos (10). La infección del hígado se detecta por tinción de inmunoperoxidasa o por tinciones de biología molecular en tejidos(6). El virus se encuentra consistentemente en orina utilizando anticuerpos monoclonales contra el antígeno nuclear temprano del virus, así como cultivo de nasofaringe, saliva y orina(5, 9). El pronóstico es generalmente favorable, excepto en la enfermedad fulminante; la fibrosis del hígado puede suceder después de meses pero la cirrosis es rara (6). El tratamiento incluye el ganciclovir e inmunoglobulina hiperinmune para CMV, principalmente en pacientes inmunocomprometidos (5).

La histopatología del hígado muestra una reacción inflamatoria extrema; los cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos ocasionalmente son detectados en el epitelio de los conductos biliares, hepatocitos y células de Kupffer; raramente se encuentra necrosis confluyente y fibrosis sinusoidal con hipertensión portal no cirrótica (5, 8, 9).

#### **Virus de Epstein – Barr.**

La HN debida a virus de Epstein-Barr es rara; la sintomatología es similar a la de la HN por otras causas (6). La orofaringe y el cérvix uterino pueden actuar como reservorios del virus y transmitirse al neonato (6). El diagnóstico requiere perfiles serológicos específicos, consistentes en anticuerpos D al antígeno de la cápside, antígeno temprano positivo y anticuerpos IgM contra la cápside viral (6).

Al igual que el citomegalovirus puede causar el síndrome de mononucleosis; la histopatología del hígado muestra una acumulación conspicua de linfocitos atípicos grandes en sinusoides y espacios porta y flebitis de las venas portal y central (8).

#### **Herpes simple.**

Causada por el herpes virus tipo 6; se ha estimado una tasa de infección de 1:3000 a 4000 nacimientos (6). Siempre es subsecuente a un primer episodio de herpes genital, por la permanencia cervical silenciosa del virus; hay una morbilidad perinatal significativa en las mujeres infectadas especialmente en las que la infección es adquirida en el tercer trimestre (9). La prematurez y el bajo peso al nacer contribuyen al riesgo de infección; otra vía de transmisión puede ser por las manos del personal en el cunero (5). Comúnmente se presenta como una enfermedad fulminante, generalizada, que frecuentemente semeja septicemia; en las primeras horas de vida hasta los cuatro a ocho días de edad, el neonato parece gravemente enfermo con manifestaciones generalizadas, y usualmente hay signos de encefalitis; las lesiones en la piel ulcerativas, vesiculares o purpúricas son diagnósticas; la hepatitis puede ser parte de la enfermedad aguda con ictericia, alteraciones en la coagulación y sangrado gastrointestinal (5, 6, 9). La detección histopatológica de inclusiones es de mayor ayuda para el diagnóstico que la serología para anticuerpos IgM-HSV, aunque se requieren cultivos virales o técnicas de biología molecular para confirmar el diagnóstico; la impronta de vesículas o ulceraciones de la piel es el método más rápido para el diagnóstico (5, 6, 9). Para el tratamiento se emplea aciclovir en mujeres embarazadas con infección diseminada; la terapia intravenosa con vidarabina en el neonato disminuye la mortalidad por enfermedad diseminada; sin tratamiento invariablemente mueren. (5, 9).

La histología hepática muestra necrosis multifocal del parénquima hepático además de las características inclusiones intranucleares del hepatocito, discretas áreas de necrosis con infiltrado inflamatorio periférico conspicuo, son características del herpes simple y del

adenovirus, el parénquima restante permanece intacto o muestra necrosis hemorrágica extensa (8).

### **Rubéola.**

Se encuentra bien documentado su origen transplacentario; la infección puede ocurrir durante el primer trimestre y resultar en enfermedad crónica multisistémica; la afectación hepática es común y se caracteriza por hepatoesplenomegalia, ictericia y colestasis con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación en las transaminasas; 14% de los pacientes presentan ictericia y 65 a 70% tienen hepatoesplenomegalia(5, 6, 9). La rubéola congénita se asocia con alteraciones oftalmológicas (cataratas, microoftalmia, glaucoma, coriorretinitis), cardíacas (conducto arterioso permeable, estenosis pulmonar periférica, defectos septales ventriculares o auriculares) y neurológicas (microcefalia, meningoencefalitis), retraso en el crecimiento y lesiones purpúricas en la piel (5). Los niños infectados congénitamente albergan al virus en secreciones nasofaríngeas y orina por más de un año y transmiten la infección a los contactos (5). El diagnóstico se realiza por el aislamiento del virus de la nariz, o mediante pruebas serológicas que también se usan para confirmar el diagnóstico; el anticuerpo IgM específico para rubéola es indicativo de infección congénita o postnatal (5). La morbilidad y mortalidad son significativas usualmente resultado de las lesiones cardíacas o hemorrágicas (5).

Histológicamente el hígado presenta infiltrado inflamatorio mononuclear prominente en los espacios porta y fibrosis intralobular, así como persistencia de la hematopoyesis extramedular, transformación gigantocelular, áreas focales de necrosis, colestasis y evidencia de proliferación de conductos (5, 9).

### **Coxsackie virus.**

Se ha observado en cuneros y estancias infantiles; se presenta con hepatoesplenomegalia, ictericia intensa y anormalidades de la coagulación; La convalecencia depende del tipo del tipo de virus, los portadores del B<sub>4</sub> tienen una alta mortalidad, así como complicaciones como meningoencefalitis y miocarditis; el diagnóstico es confirmado por serología (6).

Histológicamente el Coxsackie B puede causar una necrosis hepática letal en el neonato (9).

### **ECHO virus.**

ECHO virus 11 es el serotipo más comúnmente involucrado; se transmite de madres a hijos durante el periodo perinatal, presumiblemente por el paso transplacentario previo al parto (9). Se presenta en la primera semana de vida; el hígado de estos neonatos es parte de una enfermedad sistémica letal; el cuadro clínico sugiere sepsis con ictericia, trombocitopenia, leucopenia, hepatoesplenomegalia y evidencia de coagulación intravascular diseminada (6, 9). El virus puede ser aislado de los tejidos y es causa de necrosis hemorrágica masiva en el hígado del neonato (6, 8).

### **Parvovirus.**

El Parvovirus B19 puede causar infección intrauterina responsable de reacción leucoeritoblástica en el hígado y bazo, depósitos de hemosiderina en el hepatocito y células de Kupffer (9). Causa una profunda anemia, "hidrops" no inmune y muerte, así

como retraso en el crecimiento intrauterino, elevación en la bilirrubina, disminución en los niveles de albúmina, fibrinógeno y prolongación en el TP y TPT (6, 9). La infección se confirma por serología materna para Parvovirus IgM y detección de DNA Parvovirus en los órganos fetales; la PCR es un método diagnóstico para descubrir infección fetal intrauterina, en el hígado se encuentran inclusiones virales en los normoblastos (5, 9).

#### **Adenovirus.**

La enfermedad adenoviral aguda es usualmente letal porque causa hepatitis grave con necrosis hepática masiva, se encuentran inclusiones intranucleares prominentes características en los hepatocitos (9).

#### **Virus de la inmunodeficiencia humana.**

Para los niños la ruta más importante de transmisión es la transferencia materna del virus durante el periodo perinatal, 80% de las infecciones en ellos son adquiridas por esta vía; el riesgo de adquisición perinatal y subsecuente desarrollo de SIDA es de 30 a 50% sin tratamiento profiláctico en la madre; el seno materno también se ha implicado (9). Los signos clínicos de infección perinatal se pueden presentar desde el mes de edad, pero el intervalo promedio es del nacimiento a los 8 meses de edad; las manifestaciones tempranas más comunes incluyen la triada de pobre crecimiento, neumonitis intersticial y hepatoesplenomegalia; la marcada elevación en las transaminasas y disminución de la albúmina sérica, el TP y TPT evalúan el daño parenquimatoso (6, 9). En general los niños con infección por VIH no mueren de enfermedad hepática; no se conoce el pronóstico de la hepatitis neonatal inducida por VIH (9). El diagnóstico puede ser difícil ya que la madre produce anticuerpos IgG que son transplacentariamente transferidos al feto y pueden persistir por mas de 12 meses; recientemente se ha demostrado aparición temprana de patrones de respuesta más específicos de anticuerpos anti-VIH (IgM y posteriormente subclase IgG3) que sugieren transmisión perinatal (9).

No existe terapia curativa, se emplean agentes antirretrovirales como azidotimidina (AZT) del cual anteparto e intraparto en las madres de término con enfermedad combinado con AZT neonatal reduce 65% el riesgo de transmisión materno fetal (9).

En la histología hepática es notable un prominente infiltrado linfocítico T8 (citotóxico y/o supresor) de las áreas portal y lobular, necrosis focal y puentes de fibrosis además de hiperplasia de células sinusoidales; no se encuentran inclusiones virales intranucleares (9).

#### **Hepatitis B.**

La transmisión vertical ocurre durante el embarazo tardío o el periodo perinatal; el mecanismo de transmisión puede ser transplacentario, transfusión de sangre materna contaminada directamente al neonato durante el proceso del nacimiento, inoculación oral del neonato por ingestión de sangre materna al paso por el cérvix dilatado y la vagina o al momento de la cesárea, y contacto con la madre durante la lactancia incluyendo la ingestión de leche materna contaminada; 70% de los niños que se infectan en el último trimestre permanecen como portadores asintomáticos y crónicamente infectantes hasta la vida adulta (9, 11). La transmisión vertical es más probable si la madre es HBeAg-positiva y por lo tanto tiene circulando DNA viral; cuando no se adquiere al nacimiento, el estrecho contacto con otros miembros de la familia pone al niño en alto riesgo de adquirir la infección (5, 12). Cuando es debida a transmisión vertical se encuentra positividad de HBsAg entre las cuatro

y dieciséis semanas de edad y son portadores asintomáticos; si se infectan en el periodo perinatal y no son tratados desarrollan hepatitis crónica en un 70 a 90%, incluyendo hepatitis crónica, cirrosis y, en la vida adulta carcinoma hepatocelular hasta en un 25% de los casos (9, 13). Es probable la coinfección o superinfección por virus D, es raro que se manifieste como hepatitis icterica aguda, y poco común la progresión a hepatitis fulminante rápidamente progresiva (5, 9). El diagnóstico se realiza por la detección del HBsAg, HBeAg, anti-HBcAg (9, 11). Con respecto a la profilaxis una combinación de inmunidad activa y pasiva es eficaz en 85 a 90% de los casos (9, 12).

En la biopsia hepática se encuentra necrosis focal o celular con células claras, balonoides y cuerpos acidófilos, con infiltrado mononuclear rodeándolas; puede haber estasis biliar y agrandamiento de las células de Kupffer (5). En la hepatitis B crónica, la presencia de hepatocitos en "vidrio esmerilado" es característica, esto representa inclusiones citoplásmicas eosinófilas con un halo marginal, las cuales se tiñen específicamente con orceina y aldehído de fucsina, así como con técnicas de inmunoperoxidasa usando anticuerpos membrana-asociados a antígeno de superficie de la hepatitis B (8).

### **Hepatitis C.**

La transmisión perinatal se ha demostrado pero el riesgo y las consecuencias no se han definido; es poco común en embarazos no complicados; en Estados Unidos se ha observado transmisión perinatal en 5 a 10% de los casos (9, 13). Las madres infectadas con VIH y VCH transmiten el VCH con mayor frecuencia (9, 13). La historia natural de la infección por VCH perinatalmente adquirida es desconocida, esta infección es poco frecuente, ya que la transmisión sexual no es común; el virus de la hepatitis C no se ha asociado con hepatitis en los niños o hepatitis neonatal (9, 13).

### **Hepatitis E.**

Se asocia con una mortalidad significativa en mujeres embarazadas en el tercer trimestre; el riesgo es de aproximadamente 20% y las mujeres usualmente mueren en pocos días de hepatitis fulminante o empiezan a recuperarse de una hepatitis grave y sangran hasta morir durante el parto, usualmente ocurre la pérdida del producto (5, 13). La fisiopatología es desconocida; la infección raramente es sintomática en menores de 15 años de edad, y en adultos jóvenes es similar a la infección por HAV con una mortalidad relativamente baja y sin progresión a enfermedad crónica; en áreas de alta endemicidad esta infección es la principal causa de muerte materno - fetal (13).

## **Infecciones bacterianas.**

### **Sífilis.**

La infección ocurre in útero; la hepatitis luética en el neonato puede ser el único signo de infección por *Treponema pallidum*, una enfermedad que disminuye en frecuencia (6, 9). La ictericia es común así como la presencia de hepatoesplenomegalia, cambios en la piel y el hueso; también ocurre una enfermedad anictérica con pobre ganancia ponderal o descarga purulenta; la enfermedad puede resultar en prematuridad, apnea, hepatoesplenomegalia, ictericia, "hidrops fetal", lesiones en la piel y mucosas, rinitis, osteocondritis, osteomielitis, periostitis y pseudoparálisis (5, 6). El diagnóstico se realiza a través de una prueba no treponémica como Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y de una prueba confirmatoria (FTA-ABS) para anticuerpos treponémicos (9).

La histología hepática clásicamente demuestra una disección intralobular, fibrosis con infiltrado mononuclear centrilobular; la tinción de plata puede demostrar espiroquetas. En los casos moderados o en la presentación tardía las características histológicas pueden no ser las clásicas (5, 9).

#### **Tuberculosis.**

Se adquiere a través de la placenta en mujeres con tuberculosis miliar, por inhalación con afección pulmonar; por aspiración de líquido amniótico (5). Usualmente predominan los síntomas respiratorios; el curso clínico es usualmente mortal (5).

Las lesiones hepáticas tienen necrosis caseosa, con células gigantes y células epitelioides con bacilos tuberculosos (5).

#### **Septicemia.**

Existe una asociación temporal entre hiperbilirrubinemia y sepsis; el inicio es mas frecuente entre las dos y ocho semanas; los hombres son mas frecuentemente afectados que las mujeres; la infección de las vías urinarias por *E. coli* es la más común (5, 6, 9). La ictericia predomina en la segunda semana de vida; las manifestaciones clínicas incluyen anorexia, pobre ganancia de peso, rara vez se presenta fiebre (9). La evaluación de rutina incluye urianálisis y urocultivo además de hemocultivo; la piuria es frecuentemente descubierta, el urocultivo es diagnostico y las anomalías estructurales del sistema genitourinario son comunes; los neonatos tienen mayor susceptibilidad a las bacterias Gram-negativas (5, 9). Un mecanismo que se ha sugerido es la inhibición de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa de la membrana por el lípido A de la endotoxina, que interfiere con la excreción de la bilirrubina en el canalículo biliar (9). Las bacterias son raramente aisladas del hígado (9). Un estímulo inflamatorio puede llevar a la elaboración de productos secretores de los macrófagos del parénquima hepático produciendo daño local a los hepatocitos; las células de Kupffer pueden interactuar con los macrófagos inflamatorios y ser capaces de inducir daño hepático vía leucotrienos (9).

Las infecciones por Gram-positivos son menos comúnmente asociadas con anomalías hepáticas; *Listeria monocytogenes* es la excepción, sus mecanismos de transmisión incluyen el paso transplacentario, o inoculación al momento de pasar por el cérvix infectado de la vagina; los neonatos clínicamente enfermos desarrollan meningitis y algunos ictericia, hepatoesplenomegalia (5, 6, 9). Otra excepción es el absceso hepático debido a cateterización de la vena umbilical e infección con *Staphylococcus aureus* (14).

En la biopsia hepática se puede encontrar estasis biliar, necrosis focal de hepatocitos, infiltrado portal polimorfonuclear, transformación gigantocelular, hiperplasia de las células de Kupffer y proliferación de colangiololes, ocasionalmente el cultivo del tejido hepático es positivo (5).

#### **Toxoplasmosis.**

La infección por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo puede cruzar la placenta e infectar al feto (9). Se considera que es adquirida por 6% de las mujeres embarazadas; la infección durante los primeros dos trimestres de la gestación lleva a una infección grave con hidrocefalia o microcefalia, coriorretinitis y retraso psicomotor (5, 9). El parásito se encuentra ampliamente distribuido en el huésped incluyendo el hígado, pero su aislamiento de éste es raro; la hepatitis puede ser la única manifestación de la enfermedad; se encuentran microcalcificaciones en el hígado (9). La prueba de ELISA IgM tiene una alta

sensibilidad y especificidad para el diagnóstico; el tratamiento médico con pirimetamina y sulfadiacina produce la falta de seroconversión (9)

La biopsia hepática muestra hepatitis generalizada, con áreas de necrosis; estasis biliar intracelular e infiltrado periportal con histiocitos, linfocitos, granulocitos y eosinófilos que pueden acompañar la necrosis de los hepatocitos (5). Se puede observar al *Toxoplasma* usando tinción fluorescente; además se encuentra marcada hematopoyesis extramedular (9).

#### **Hepatitis neonatal idiopática.**

Muchos casos se presentan con ictericia en la primera semana de vida; la ictericia es de grado variable y se encuentra en 50% de los niños (1). La colestasis puede ser tan severa que se producen heces acólicas; la mayoría de los niños tienen crecimiento normal, aunque en algunos se encuentra falla para crecer; a la exploración física se encuentra ictericia y hepatoesplenomegalia y hay elevación en las bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina (1). La ictericia usualmente se resuelve, y la sobrevida es larga, pero aproximadamente 25% de los casos tienen un curso fulminante en la lactancia temprana o desarrollan fibrosis progresiva; el manejo generalmente está dirigido al apoyo nutricional y el manejo médico de las complicaciones de la colestasis: malabsorción, prurito y enfermedad ósea metabólica. No se han reportado hallazgos histológicos patognomónicos (1).

#### **HEPATITIS A.**

El virus de la hepatitis A (VAH) tiene las propiedades de un enterovirus: su tamaño (27nm de diámetro), densidad (1.32 a 1.4g/ml en clorhidro de cesio) y estructura (organización genética); su RNA tiene una longitud de 7478 nucleótidos; se han observado diferencias en la secuencia entre distintas cadenas de virus aisladas y atenuadas; su cubierta de proteínas tiene solo una clase antigénica que es reconocida por los anticuerpos anti-VAH. No contiene envoltura lipídica; el calor (100°C por 5min) destruye completamente la infectividad, el calentamiento a 60°C por una hora la reduce parcialmente; la radiación ultravioleta lo inactiva completamente, así como el tratamiento con formol (dilución 1:400) por tres días (8).

El modo de transmisión es principalmente fecal-oral; los factores de riesgo asociados para contraer el virus son el contacto personal, así como la ingestión de alimentos contaminados, agua y moluscos; de la transmisión vertical se hablará más adelante (15). En los niños ocurre mas frecuentemente en los sitios de cuidado infantil, terapias intensivas neonatales, instituciones de inhábiles mentales y entre niños que viajan de países de baja prevalencia a otro donde es alta; el uso de drogas intravenosas, por transfusión de productos hemáticos es poco común (15). En países desarrollados, la infección en la vida temprana es poco común y la evidencia serológica de infección gradualmente incrementa con la edad; en éstas regiones se presenta de forma cíclica correspondiendo al cambio en la susceptibilidad conforme la población madura; las tasas de incidencia han ido disminuyendo conforme mejoran las condiciones económicas; en los países en desarrollo, con inadecuada higiene, la infección es endémica y la mayoría de los niños se infectan después del primer año de vida (8).

El período de incubación es de 15 a 40 días; la viremia precede a la enfermedad clínica y durante ésta la sangre puede potencialmente ser contagiosa (15). El virus entra al

cuerpo por ingestión, viaja al intestino y alcanza el hígado, este mecanismo no está claramente determinado; en el hígado el VAH se replica en los hepatocitos y es liberado al torrente sanguíneo causando viremia; el virus está coincidentalmente presente en las heces y bilis (8, 15). La viremia y eliminación del virus en las evacuaciones es máxima con el inicio de las pruebas de funcionamiento hepático anormales y disminuye con el desarrollo de anticuerpos IgA, IgM, IgG anti-VAH (15).

Por muchos años, la patogénesis de VAH se atribuyó a efectos citopáticos de la replicación viral en el hepatocito, sin embargo los datos de los últimos cinco a siete años apoyan el papel de un mecanismo inmune virus-específico en el daño hepático; estos datos incluyen la falta de actividad citolítica complemento dependiente mediada por anticuerpos en el suero de pacientes infectados y la evidencia de acumulación de linfocitos T citotóxicos VAH específicos en el hígado durante la infección aguda; esta hipótesis del daño inmunológicamente mediado es sostenido por el hallazgo de que el VAH puede ser mantenido y replicarse activamente en sistemas de cultivos de células, sin causa uniforme de muerte celular y la observación de que los individuos infectados excretan grandes cantidades del virus en evacuaciones y bilis, antes de la evidencia clínica o bioquímica de daño hepático (8).

Existe un amplio espectro de presentaciones clínicas desde la infección silente hasta la hepatitis fulminante con coma y muerte; en los niños, la mayoría de las veces la infección es asintomática; cuando se desarrollan síntomas, estos incluyen orina oscura, fatiga, anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal y menos comúnmente cefalea, escalofrío, mialgias, artralgias, prurito y exantema; al examen clínico se encuentra hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías cervicales; la recuperación completa usualmente requiere de dos a tres meses (15).

La respuesta inicial de anticuerpos puede ocurrir tan rápido como a los dos días después del inicio de la enfermedad clínica con la producción de IgG e IgA; la IgM anti-VAH puede ser detectada por inmunoensayo, sirviendo como estándar para el diagnóstico por VAH y puede ser detectado hasta por más de tres meses (15).

Histológicamente se observa necrosis inflamación y colestasis, en los casos leves se puede observar colestasis intracanalicular de predominio centrolobulillar; otros casos muestran colestasis más evidente. La inflamación y la necrosis hepatocelular son variables. El infiltrado mononuclear en los espacios porta casi siempre es denso, se extiende hacia el parénquima vecino; se acompaña de abundantes células plasmáticas, distintivo de esta entidad patológica. A la microscopía electrónica se observa degeneración hepatocelular y colestasis, los estudios de hibridación in situ permiten demostrar la presencia del virus en el parénquima (16).

## **HEPATITIS NEONATAL POR HAV.**

Aunque hasta hace unos años no se había demostrado la transmisión vertical del virus, en la actualidad existen algunas evidencias que documentan esta manera de transmisión (7, 15).

La transmisión de la hepatitis A al producto de una mujer embarazada con hepatitis aguda no parece constituir un problema, sin embargo éste se encuentra en riesgo de infectarse si la hepatitis aguda ocurre en el tercer trimestre del embarazo, principalmente durante las dos últimas semanas, en el puerperio, o si la madre se encuentra incubando el virus en el momento del nacimiento, pues se excretan altos niveles del virus en las

evacuaciones que pueden ser la vía de transmisión al neonato desde aproximadamente dos semanas antes de la infección clínica. (9, 11, 13, 17).

La mayoría de las madres en los países en desarrollo son inmunes a la infección por VAH y pasivamente inmunizan a sus neonatos con anti-VAH, proporcionándoles protección por varios meses, pero en los países industrializados las madres son susceptibles a la infección siendo una enfermedad más grave con incremento en el riesgo de la morbilidad y mortalidad; las consecuencias de la infección en el neonato son usualmente benignas (13, 17).

De los casos reportados en la literatura de hepatitis neonatal por virus A la mayoría se adquirieron por vía transfusional de donadores asintomáticos, lo que ocasionó epidemias en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tanto en los pacientes como en los médicos, enfermeras y personal de terapia respiratoria, se consideran como factores de riesgo, el manejo de los pañales de los pacientes, falta de lavado de manos, no utilizar guantes para manejar a los pacientes, ingerir alimentos y bebidas dentro de la terapia, las uñas largas; incluso en pacientes gemelos ocasionó un cuadro de hepatitis fulminante, que los llevó a la muerte, en la autopsia de ambos se encontró una necrosis hepática y hemorragia y se descubrió el virus en su hígado y los pulmones por PCR (18, 19, 20).

Sólo se tiene evidencia en la literatura de cuatro casos de hepatitis neonatal por virus A, adquirida por transmisión vertical, de los cuales, todos han nacido prematuramente entre las 25 y 36 semanas de gestación; dos madres presentaron cuadro de hepatitis A inmediatamente después del nacimiento hasta 10 días posteriores, uno al cuarto mes de gestación y la última una semana antes del parto; todas fueron IgM anti-VAH seropositivas; de los casos uno inició la sintomatología a los 18 días, otro a las cuatro semanas y dos permanecieron asintomáticos; todos fueron anti-VAH IgM positivos; la sintomatología encontrada en los pacientes consistió en ictericia, coluria, sin acolia ni hipocolia, con hepatoesplenomegalia y fiebre, uno de ellos presentó crisis convulsivas sin causa aparente, sus exámenes de laboratorio mostraron elevación en las bilirrubinas, aminotransferasas y fosfatasa alcalina; el ultrasonido realizado en uno de ellos mostró un hígado hiperecoico; se realizó biopsia hepática en los dos sintomáticos, la cual demostró infiltrado inflamatorio mononuclear importante en los espacios porta, células gigantes, pigmento biliar intracitoplasmático y taponos de bilis en los canaliculos; entre los neonatos infectados, sin embargo se reporta que continuaron eliminando el virus por las heces en un período inclusive de siete meses, que es mayor al observado en los adultos (18, 21, 22, 23).

En un estudio realizado por Tong y cols, en 1980 (17), se estudiaron seis mujeres con títulos altos de anti-VAH IgM sin antecedente transfusional con cuadro de ictericia durante el embarazo en el último trimestre; en cuatro de los productos no se encontraron datos clínicos ni laboratoriales de enfermedad, excepto en un neonato que presentó una elevación transitoria de la ALT (69mU/ml) y en una mujer se presentó un cuadro de hepatitis aguda durante el sexto mes del embarazo, que desencadenó un parto prematuro, el producto falleció de falla hepática fulminante, sin embargo no se encontraron títulos de anti-VAH en la sangre del cordón ni en el producto (17).

Estos hallazgos sugieren que el virus de la hepatitis A puede encontrarse asociado, aunque raramente, en la etiología de la hepatitis neonatal (22).

## **JUSTIFICACION.**

Parece haber evidencia en la literatura de que existe transmisión vertical de la Hepatitis A, sin embargo aún no queda claro cuál es su comportamiento y cómo evoluciona cuando se transmite por esta vía, pues de los 4 casos reportados de infección neonatal solo la mitad desarrolló un cuadro clínico y laboratorial característico de hepatitis. Sin embargo, tal vez, lo trascendental será conocer cuál es la participación del virus de la hepatitis A en la colestasis neonatal, definir si siempre se manifiesta dentro de este contexto nosológico como hepatitis, o bien como alguna otra entidad como ductopenia o atresia de vías biliares.

Teniendo en cuenta que esta infección es altamente frecuente en países en desarrollo y que el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" es un hospital de referencia nacional, consideramos de gran trascendencia reportar la experiencia que tenemos en nuestra Institución con respecto a la infección por hepatitis A y colestasis neonatal.

## **OBJETIVOS.**

Describir las características clínicas y bioquímicas de pacientes con hepatitis neonatal por virus A.

Definir las características histológicas del hígado de éstos pacientes.

## **METODO.**

Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, no comparativo.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes con hepatitis neonatal por virus A corroborado por serología con anti-VAH IgM positivo, en los últimos 12 años (1987-1999) en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Los datos obtenidos serán plasmados en la hoja de recolección de datos que se muestra en el Anexo 1 y que incluye las variables siguientes.

Edad al diagnóstico.

Edad gestacional.

Antecedentes de hepatitis en la madre, familia y hospital de procedencia.

Antecedentes de transfusión tanto en la madre como en el paciente.

Peso al nacer.

Sintomatología presentada, edad al inicio de ésta y duración de la misma.

Exploración física al ingreso al HIM: peso, talla, presencia de ictericia, alteraciones cardiopulmonares, hepatoesplenomegalia, ascitis.

Exámenes de laboratorio a su ingreso, cifra máxima de éstos y normalización de los mismos.

Estudios bacteriológicos: Urocultivo y hemocultivo.

Serología en el niño y la madre.

Exámenes de laboratorio y gabinete para descartar otras causas de colestasis neonatal: tamiz metabólico, determinación de alfa 1-antitripsina, prueba de Green, Gamagrama hepático, ultrasonido hepático.

Valoraciones realizadas para descartar alteraciones asociadas con la colestasis neonatal: radiografía de huesos largos, cráneo y columna, valoración oftalmológica y cardiológica.

Datos observados en la biopsia hepática y edad de realización de la misma.

## RESULTADOS.

En el periodo comprendido de enero 1988 a septiembre de 1999, se revisaron 76 expedientes clínicos de pacientes con hepatitis neonatal; se encontraron en este grupo de pacientes seis casos con dicha patología asociada a serología positiva IgM e IgG anti-VAH.

Como se puede apreciar en el cuadro 1, la mayoría (cuatro casos) correspondieron a varones; todos los niños nacieron de término; la edad al momento del diagnóstico varió de uno a tres meses, con un promedio de 63 días; en los casos que se pudo obtener el dato, el peso al nacimiento fue adecuado en todos los casos excepto uno (caso 6) que nació con 2,300 g. Todos presentaron una ganancia ponderoestatural adecuada, excepto un caso que tenía un déficit de peso del 40% (caso 1). En este mismo cuadro podemos observar que la mayoría de los casos se presentaron durante finales de invierno y primavera.

Todos los pacientes provenían del medio socioeconómico bajo, sin predominio de algún estado; en cuanto a su alimentación todos, excepto el caso 4 que se alimentó con leche maternizada de inicio exclusivamente, recibieron seno materno, complementado en los casos 1, 3 y 5 con thé de manzanilla, y con leche maternizada de inicio en el caso 2, desconociéndose la procedencia del agua que se empleó para su preparación.

El promedio de edad materna fue de 24 años con un intervalo de 18 a 36 años. La gestación se llevó a cabo sin complicaciones en todos los casos, menos uno (caso 1), en el cual la madre cursó con ictericia, coluria y ataque al estado general durante el último trimestre de la gestación; sin embargo no se le realizaron pruebas de función hepática ni serología viral. No se demostró un antecedente epidemiológico franco de hepatitis A en la familia, ni en el hospital del nacimiento, en el resto de los casos. En ninguno de éstos se cuenta con serología materna.

**Cuadro 1. Datos Generales**

Paciente	Sexo	Edad Dx	Edad materna	Edad inicio	PAN (Kg)	Peso DX (Kg)	Talla (cm)	F. ingreso
1	F	30/30	19	17/30	3.250	2.400	51	09/10/96
2	M	60/30	23	4/30	-----	3.030	51	05/03/88
3	M	90/30	36	3/30	-----	4.500	55	17/04/89
4	M	90/30	30	7/30	2.900	5.500	54	02/05/97
5	M	60/30	18	41/30	2.700	4.300	56	24/01/92
6	F	48/30	22	1/30	2.300	3.040	52	24/02/93

El cuadro 2 muestra el comportamiento clínico de nuestros pacientes: se observó ictericia en cuatro de ellos durante la primera semana de vida (casos 2, 3, 4 y 6); la presentación más temprana fue al nacimiento (caso 6), mientras que la más tardía a los 41 días de nacido (caso 5); la ictericia fue generalizada en todos estos casos y en intensidad varió de + a +++, siendo lo más frecuente moderada (++ en los casos 1, 2, y 3). Tres

pacientes (casos 1, 3 y 5) tuvieron hipocolia, dos (casos 2 y 6) acolia y en ningún caso se refirió fiebre. Se detectó hepatomegalia en todos los casos; la dimensión palpable promedio del hígado fue de 3.3 cm. Esplenomegalia se encontró en tres casos (2, 4 y 5), con un promedio de 2.6cm. En ningún caso se detectó ascitis.

**Cuadro 2. Signos y síntomas**

Paciente	Ictericia	Acolia	Hipocolia	Hepatomegalia (cm)	Esplenomegalia(cm)
1	++		+	2-2-2	-
2	++	+		4-5	4
3	++		+	2.5-3	-
4	+	-	-	3-3-3	3
5	+++		+	4.5-3.5-2	1
6	+++	+		2.5	-

Como se observa en el cuadro 3 la mayoría de los pacientes presentó colestasis intensa (bilirrubina directa > 10). Todos los pacientes excepto uno presentaron elevación de la alanina amino transferasa de por lo menos tres veces mayor del límite máximo normal (40U).

La albúmina se encontró por debajo de 3g/dL en la mitad de los pacientes, la fosfatasa alcalina estuvo elevada en la mayoría de los casos, sin embargo solo en dos rebasó las 500U (casos 2 y 6). No se demostró alteración en los tiempos de coagulación en ningún caso.

**Cuadro 3. Pruebas de funcionamiento hepático.**

Paciente	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	ALT (UI/L)	Albúmina (g/dL)	TP (seg)	FA (UI/L)
1	31.0	19.0	165	2.9	11.0	426
2	21.0	13.0	204	3.54	14.0	508
3	20.5	10.4	222	2.1	9.0	*
4	13.0	8.6	202	3.4	12.1	186
5	11.0	6.7	112	3.4	12.0	276
6	11.4	5.4	18	2.6	13	534

\* No se realizó determinación.

La mitad de los pacientes presentó anemia al momento del diagnóstico (casos 4, 5 y 6), solo en dos casos se pudo observar discreta desviación a la derecha (casos 4 y 5), plaquetopenia se demostró en un paciente (caso 5) y ninguno presentó monocitosis. (Cuadro 4).

El examen general de orina fue normal en todos los pacientes, en ninguno se realizó hemocultivo.

#### Cuadro 4. Biometría hemática.

Paciente	Hb (g/dL)	Leucocitos	Linfocitos (%)	Plaquetas
1	13.1	12 400	52	260 000
2	12.0	14 100	57	NL
3	14.1	21 600	50	*
4	9.9	12 000	75	241 000
5	10.0	8 900	68	Bajas ++
6	7.4	6 400	57	NL

Como se puede ver en los cuadros 5 y 6, de las serologías realizadas solo resultó positiva la correspondiente a la hepatitis A (IgM e IgG) en todos los casos; el resto de las pruebas serológicas fueron negativas para anticuerpos IgM.

#### Cuadro 5. Serología para hepatitis.

Paciente	VAH		VBH (anticore y HBsAg)	VCH
	IgM	IgG		
1	+	+	-	-
2	+	+	-	-
3	+	+	-	-
4	+	+	-	-
5	+	+	-	-
6	+	+	-	-

#### Cuadro 6. Serología para otros agentes infecciosos.

Paciente	Toxoplasma	VDRL	Rubéola	CMV	Herpes	VEB	ECHO	Coxsackie
1	NR	-	NR	-	-	-	-	-
2	-	NR	-	-	-	NR	NR	NR
3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	NR	NR	NR
6	-	-	NR	-	NR	NR	NR	NR

+ Positiva  
 - Negativa  
 NR No se realizó

El tamiz metabólico neonatal se efectuó en todos los casos y demostró sólo en uno ligera aminoaciduria no significativa en el caso 3. El ultrasonido abdominal se realizó en todos los pacientes, se observó la vesícula biliar en cuatro (1, 4, 5, 6) y en ningún caso se demostró alguna alteración anatómica como quiste de colédoco o tumoración abdominal.

La gammagrafía del hígado y las vías biliares se realizó en cuatro casos (2, 4, 5 y 6) con excreción biliar hacia el intestino en tres de ellos (4, 5, 6).

Se le realizó biopsia hepática percutánea exclusivamente a tres pacientes, a dos biopsia en cuña obtenida por laparotomía y a un paciente se le realizaron dos biopsias la primera percutánea y la segunda en cuña (caso 3). El diagnóstico de hepatitis neonatal se realizó a través del estudio histopatológico del hígado; en todos los casos se observó como se puede ver en el cuadro 7, y como ya se mencionó previamente en la definición la imagen característica de hepatitis neonatal con inflamación, degeneración, necrosis, regeneración y transformación gigantocelular, aunque en diferentes magnitudes, siendo la inflamación portal moderada en dos casos (2 y 2ª biopsia en el 3), en el resto fue leve (Figura 1), la inflamación lobulillar únicamente presentó leve en tres casos (1, 2 y 3) y ausente en el resto. En lo que se refiere a la necrosis se encontró apoptosis en todos los casos, puentes de necrosis moderados en el caso 2, leves en los 3 y 4, en el resto no se observaron (Figura 2), sin embargo en la placa limitante fue extensa en los casos dos y tres, moderada en la primera biopsia del 3 y 5, en el resto leve (Figura 3); la colestasis hepatocelular fue moderada en el caso 2, las dos biopsias del caso 3 y 4, leve en el 1 y no se encontró en el resto. La transformación gigantocelular fue acentuada en la segunda biopsia del caso 3, moderada en los casos 2, primera del 3, 4 y 5, en el resto fue leve (Figura 2); la regeneración se observó mas importantemente en la segunda del caso 3, moderada en los casos 1, 2, 1ª del 3 y 5, en el resto fue leve; como era de esperarse por la edad de los pacientes también se observó hematopoyesis extramedular moderada en la mayoría de los casos, excepto en el 1 y 4; el infiltrado por células plasmáticas no se observó en el caso 2, en el resto de los pacientes fue leve, excepto en la segunda biopsia del paciente 3 que fue moderado (Figura 1); el resto de los hallazgos se muestran en dicho cuadro.

**Cuadro 7. Hallazgos en la biopsia hepática.**

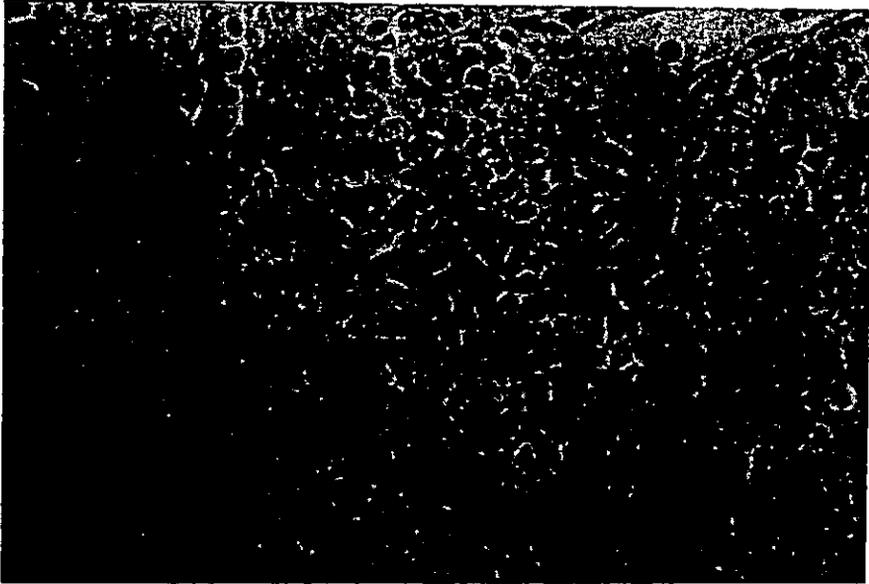
Caso	Inflamación		Necrosis			Colestasis H. C.	Deg. hidrópica	Céls. Glg.	Transf. Acinar	Regeneración	Hemato- poyesis	Colapso Parénquima	Ductopenia	Céls. Plasm.
	Portal	Lobulillar	Apoptosis	Puentes	P. L.									
1(1)	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	0/4	+
1(2)	+	+	-	-	+	+	+	+	+	++	+	-	-	+
2	++	+	+	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	-	-
3(1)	+	+	+	-	++	++	++	++	++	++	++	+	0/6	+
3(2)	++	+	+	+	+++	++	++	+++	+	+++	++	+	0.53	++
4	+	-	+	+	+	++	++	++	+	+	+	+	N. V.	-
5	+	-	+	-	++	-	+	++	+	++	++	-	¼	-
6	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	++	+	0/8	-

- No se observó

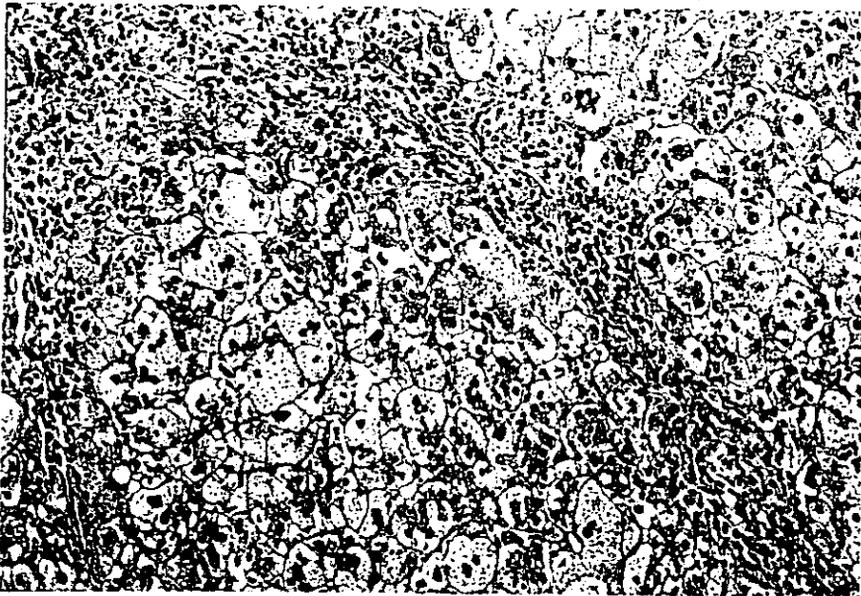
+ Presente

++ Moderado

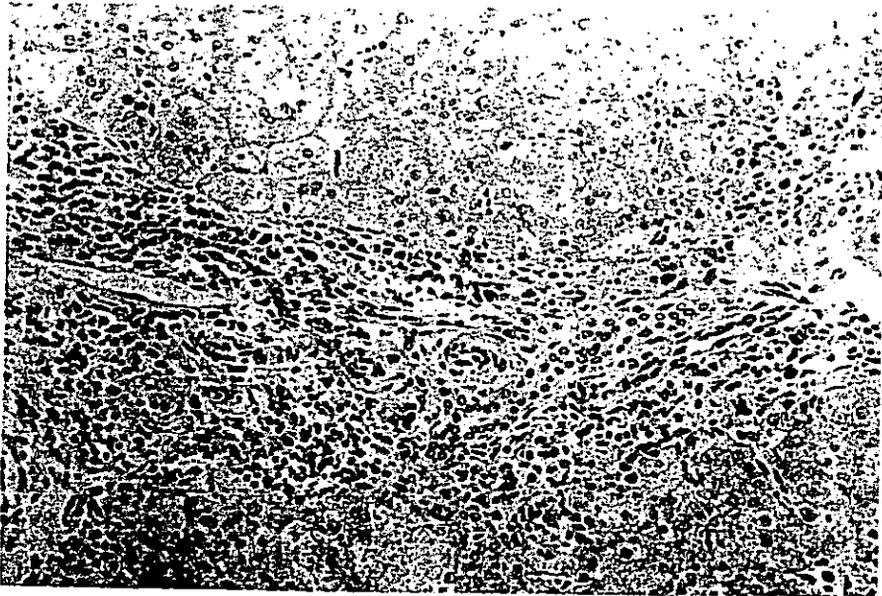
+++Extremo



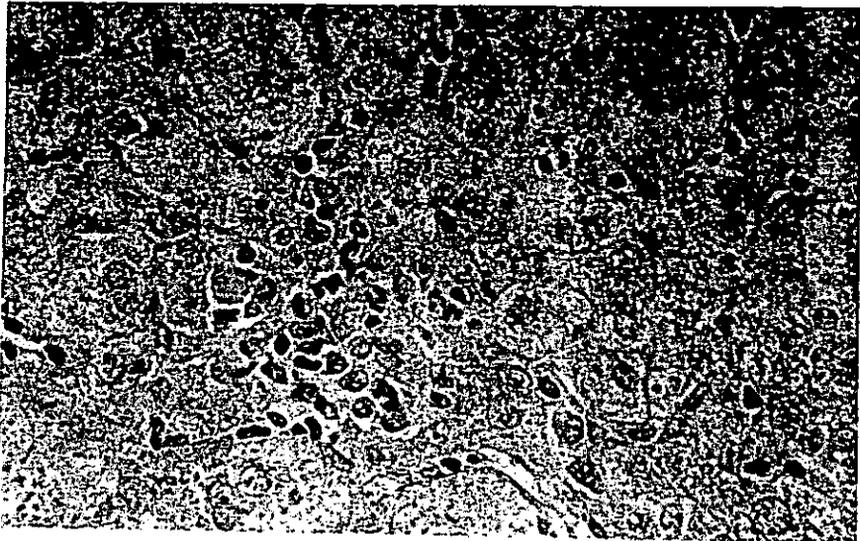
**Figura 1.** Infiltrado inflamatorio portal predominantemente mononuclear entre las cuales se observan algunas células plasmáticas y macrófagos con pigmento biliar en su citoplasma (Hematoxilina y eosina X 800)



**Figura 2.** Fotomicrografía en la cual se aprecia puente necroinflamatorio que une dos espacios porta. Los hepatocitos muestran cambios degenerativos en forma difusa, caracterizados por transformación gigantocelular, degeneración hidrópica y transformación acinar de las placas de hepatocitos (Hematoxilina y eosina X 400)



**Figura 3.** Infiltrado inflamatorio portal que se extiende hacia el parénquima y rompe la placa limitante (Hematoxilina y eosina X 400).



**Figura 4.** Fotomicrografía en la cual se observa colapso focal del parénquima por destrucción de hepatocitos y respuesta inflamatoria predominantemente mononuclear; algunos macrófagos contienen pigmento biliar (Hematoxilina y eosina X 800)

En lo que corresponde a la evolución (Cuadro 8) en el paciente No. 1 se desconoce ésta, ya que se hospitalizó un mes y medio para su estudio y no acudió a sus citas subsiguientes, a su egreso aún se encontraba colestásico con una disminución considerable con respecto a su ingreso tanto en la bilirrubina directa como en las transaminasas. Al caso 2 se dio seguimiento un año ocho meses, durante el cual no se presentó recaída, con duración de la ictericia de cinco meses y las pruebas de funcionamiento hepático se normalizaron a los seis meses de edad; al caso 3 se le dio seguimiento únicamente por cinco meses ya que posteriormente no acudió a su control en Clínica de Hígado, en la última aún se encontraba colestásico y con transaminasas elevadas, aunque había mejorado con respecto a su ingreso considerablemente. Por lo que respecta al paciente 4, su seguimiento fue por cinco meses, encontrándose con incremento de la ictericia a los dos meses, de lo cual no contamos con control de bilirrubinas ni transaminasas, ya que se presentó a nuestro Hospital a los tres meses, refiriendo este antecedente la madre, sus pruebas de funcionamiento hepático se normalizaron a la edad de siete meses. Los pacientes que recibieron mayor tiempo de vigilancia fueron los casos 5 y 6 durante seis años diez meses y tres años once meses respectivamente, con una duración de la ictericia de tres y dos meses, sin recaídas en ambos y con normalización de las pruebas de funcionamiento hepático a los cuatro meses de edad en el caso 6, sin embargo en el caso 5 a la misma edad aún se encontraba elevada la alanina aminotransferasa en tres veces por arriba de lo normal (120 U) y en el expediente no se encuentran reportes de determinaciones posteriores.

**Cuadro 8. Evolución.**

Paciente	Duración ictericia	Seguimiento	Recaída	Normalización PFH
1	?	45/30	?	?
2	5/12	1 a. 8/12	No	6/12
3	?	3/12	?	?
4	4/12	5/12	?	7/12
5	3/12	6 a. 10/12	No	?
6	2/12	3 a. 11/12	No	4/12

? Se desconoce.

PFH Pruebas de funcionamiento hepático

## DISCUSIÓN.

La hepatitis neonatal es la causa más común de colestasis neonatal y constituye un 35 a 40% de los casos de ésta, se presenta con una frecuencia de 1.25 por cada 10 000 nacidos vivos (4, 5). Como ya se ha mencionado en la introducción del presente trabajo la etiología es diversa, y se ven involucrados virus, bacterias y protozoarios, por lo que el diagnóstico se basa en diferentes métodos dependiendo del agente involucrado: en el caso de los virus se realizan pruebas serológicas y análisis basados en ácidos nucleicos, lo más común es la medición de inmunoglobulinas G y M contra el agente específico en el suero del neonato y su madre, sin embargo existen otros procedimientos como son: anticuerpos mononucleares, microscopia electrónica en tejido hepático, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación del ácido desoxirribonucleico, cultivo viral, para lo cual se puede aislar el virus de secreciones nasofaríngeas, orina, líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido amniótico y vellosidades coriónicas de biopsias placentarias; cultivos en medios específicos para bacterias, así como identificación del protozoario (en el caso de *Toxoplasma gondii*) en sangre y otros líquidos corporales (11, 16).

En lo que respecta a las serologías que fue el método empleado en todos nuestros pacientes para la realización del diagnóstico, en la madre podemos encontrar anticuerpos IgG que nos indican infección pasada, de los cuales existe una transferencia pasiva transplacentaria a la sangre del neonato; sin embargo existen algunas dificultades para realizar el diagnóstico por este método, ya que existen agentes como es el caso de la hepatitis B en el que el HBsAg no pasa la barrera placentaria a menos que ocurra una transfusión materno-fetal; sin embargo, anti-HBc y HBeAg no cruzan la barrera y esto puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune (11). En el caso de herpes simple los estudios serológicos son inútiles en el diagnóstico de infección neonatal porque los anticuerpos IgG contra el virus pueden encontrarse en la sangre del recién nacido, pero la mayoría de las veces son de origen materno; el neonato puede estar infectado por el virus herpes simple 2, pero no registra titulación positiva porque la madre es seronegativa y la infección es primaria y adquirida durante la gestación, o bien porque la infección no es de origen materno (16).

De los seis casos que se presentan en este trabajo únicamente se tiene como evidencia de la infección por hepatitis A la serología positiva IgM e IgG anti-VAH, ya que en ninguno se realizó serología a la madre, ni se cuentan con datos epidemiológicos que apoyen el diagnóstico, excepto en el caso I que la madre cursó con ataque al estado general, ictericia, y coluria durante el último trimestre de gestación, pero tampoco se cuenta con serología de ella.

Comparando los resultados obtenidos en nuestro estudio con lo informado en la literatura, en los casos de hepatitis A neonatal en cuanto al sexo se encuentra una concordancia ya que el masculino predominó sobre el femenino, conservándose la relación de 2:1 (3, 5). Los seis casos reportados fueron de término, lo cual contrasta con lo observado previamente, en que todos habían nacido entre 25 y 36 semanas de gestación, además todos presentaron un peso adecuado al nacimiento, excepto el caso 6, contrastando con los casos de hepatitis neonatal en general en que los neonatos presentan un peso bajo en el momento del nacimiento (3, 5, 21, 22, 23, 24). Se informa en la literatura que un tercio de los niños con hepatitis neonatal presentan falla para crecer; de nuestros pacientes se documentó un adecuado incremento ponderal en todos los casos a pesar de la

infección, excepto en uno que tuvo una pérdida de peso aguda que lo llevó a una desnutrición de tercer grado en su primer mes de vida.

Los casos aquí presentados predominaron en invierno y primavera, lo cual contrasta con la distribución estacional de la enfermedad en primavera y verano (16), sin embargo lo más importante sería el momento del contagio en la madre, de haber padecido una hepatitis anictérica durante el embarazo, en la literatura revisada no se reporta predominio estacional (8).

En cuanto al nivel socioeconómico, la totalidad de los casos se presentaron en la población donde es bajo, como ya es conocido para esta infección, por sus condiciones higiénicas (8, 15). No es posible descartarla transmisión "fecal-oral" que es la más frecuente, debido a que cuatro de los casos recibieron alimentación con fórmula láctea o infusiones, y se desconoce la procedencia del agua empleada para su preparación.

De los cuatro casos informados previamente en la literatura un caso inició a los 18 días de edad, (21) otro a las cuatro semanas (22) y los otros dos (23, 24) permanecieron asintomáticos; todos nuestros casos fueron sintomáticos, cinco de ellos presentaron inicio temprano de la ictericia en las primeras tres semanas de vida, y uno más tardíamente a los 41 días de nacido. La ictericia fue generalizada, de moderada a intensa en la mayoría de los casos y leve únicamente en uno. La acolia sólo se presentó en dos casos, mientras que estuvo presente en los dos pacientes sintomáticos informados, en ninguno de ellos se reportó coluria, ni fiebre la cual se documentó en los dos casos previos (21). Otra concordancia con lo previamente reportado (20, 21) es la hepatoesplenomegalia que se observó en la mitad de los casos. Además los pacientes que no tuvieron esplenomegalia cursaron con hepatomegalia.

Dentro de las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, lo que se ha referido en los pacientes con hepatitis neonatal por virus A ha sido una colestasis leve con bilirrubina directa menor de 10mg/dL y elevación mínima de aminotransferasas en contraste con un gran incremento de la fosfatasa alcalina (20, 21). En nuestros casos resalta la tendencia a una gran colestasis en la mitad de ellos, con una mayor movilización de aminotransferasas, las cuales se elevaron en cinco de éstos más de tres veces del valor normal. El incremento de la fosfatasa alcalina no fue importante en nuestros pacientes y solo dos tuvieron cifras discretamente por arriba de 500 UI.

Llama la atención también que todos nuestros casos fueron sintomáticos y la mitad de éstos presentaron anemia, coincidiendo con el caso más sintomático reportado (20), que presentó una hemoglobina de 9.1g/dL.

En lo que respecta a la histología la imagen encontrada en nuestros pacientes corresponde con lo antes reportado, con datos de inflamación, degeneración, regeneración, necrosis y transformación gigantocelular, colestasis hepatocelular y taponés de bilis; sin embargo en los casos de la literatura se comenta un infiltrado inflamatorio severo en los espacios porta (21) y en los nuestros solo fue moderado en dos casos; únicamente en dos de ellos se encontró infiltrado inflamatorio por células plasmáticas, aunque éste fue leve.

En cuanto a la evolución fue apropiada en todos los casos de la literatura, aunque continuó con la eliminación del virus por tiempo prolongado, que no pudieron definir cual, no conocemos en nuestros pacientes este dato; ninguno presentó recaída y de los cuatro a los que se pudo dar seguimiento, la duración de la ictericia varió de dos hasta cinco meses y las pruebas de funcionamiento hepático se normalizaron entre los cuatro y siete meses de edad.

**Aparentemente todos nuestros casos presentaron una evolución favorable y ninguno presentó recurrencia de la colestasis, desarrolló hepatitis autoinmune ni hepatitis fulminante como suele ocurrir con las formas clínicas de presentación de esta enfermedad (16).**

## CONCLUSIONES.

Es muy probable que los casos de hepatitis neonatal presentados fueron secundarios a infección por virus de hepatitis A dado que los pacientes tuvieron evidencia serológica de infección por este virus; sin embargo no es posible aseverar completamente que en estos casos la hepatitis neonatal fuera secundaria dicha infección ya que no se realizaron estudios de biología molecular para demostrar su presencia en el tejido hepático, situación que se planea realizar en un futuro inmediato.

La vía de transmisión de la infección por virus de hepatitis A no queda clara en nuestros pacientes debido a que no es posible afirmar que fue vertical porque no se estudió serológica ni bioquímicamente a las madres. Por otro lado queda la posibilidad de que fuera adquirida por la vía fecal oral, ya que casi todos los pacientes, excepto uno recibieron alimentación artificial.

Con respecto al comportamiento clínico de los pacientes con hepatitis neonatal probablemente secundaria a hepatitis A, no es posible establecer un patrón de comportamiento característico, pues nuestro estudio incluyó solamente a pacientes con colestasis neonatal, por tanto no se contempla al grupo de pacientes que pudieran estar infectados y no dar manifestaciones clínicas, que probablemente es más común que el grupo sintomático.

El comportamiento clínico y bioquímico fue benigno en el grupo de pacientes estudiados, resolviéndose en cuadro de hepatitis neonatal entre los dos y siete meses de edad en todos nuestros casos.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Mews C, Sinatra FR. Cholestasis in Infancy. *Pediatr Rev* 1994; 15: 233-240.
2. Gartner LM. Neonatal Jaudience. *Pediatr Rev* 1994; 15: 422-432.
3. Balistreri WF. Neonatal Cholestasis. *J Pediatr* 1995; 106: 171-184.
4. Schiff ER, Lippincott-Raven. *Liver Disease in Infancy and Childhood*. En: *Diseases of de Liver*. USA; 1999.
5. Suchy FJ, Rosenthal P. Neonatal hepatitis and Congenital Infections. En: *Liver Disease in Children*. USA: Mosby; 1994.
6. Michael G, Valerie B. Blackwell. *Syndromes of neonatal cholestasis*. En: *Pediatric Gastroenterology and Hepatology*. USA: Scientific Publications; 1993.
7. Pickering LK, Management of the Infant of a Mother With Viral Hepatitis. *Pediatr Rev* 1988; 10: 315-321.
8. Walker WA. Neonatal cholestasis. En: *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. USA: Mosby; 1996.
9. Andres JM Neonatal Hepatobiliary Disorders. *Clin Perinatol* 1996; 23: 321-351.
10. Hart MH. Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with CMV infection in twins. *Am J Dis Child* 1991; 145: 302-305.
11. Remington K. Hepatitis. En: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn infant*. USA: WB Saunder Company; 1995.
12. Kaiser CK. Hepatitis B. *Infecciones perinatales. Temas selectos de Pediatría*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1998.
13. Kane MA. Hepatitis Viruses and the Neonate. *Clin Perinatol* 1997; 24: 181-191.
14. Hicks BA, Altman PR. The Jaudenced Newborn. *Pediatr Clin North Am* 1993; 1161-1174.
15. Tanuos H. Hepatitis A. *Pediatr Rev* 1999; 20:102.
16. Gamboa-Marrufo, JD, Valencia-Mayoral, PF, Zamora-Chávez A. Hepatitis A. Hepatitis neonatal. En: *Hepatitis. Temas selectos de Pediatría*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1999.
17. Tong MJ, Thursby M, Studies on the Maternal-Infant Transmission of the Virus Wich Cause Acute Hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 999 - 1004.
18. Noble RC, Kane MA, Reeves SA, Roeckel I. Posttransfusion Hepatitis A in a Neonatal Intensive Care Unit. *JAMA* 1984; 252: 2711-2715.
19. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP, Jarvis WR, Ott CE, Margolis HS. Hepatitis A Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Transmission and Evidence of Prolonged Viral Excretion among Preterm Infants. *J Infect Dis* 1991; 164: 467-82.
20. Balaraman V, Wilson CM, Nakamura KT, Perkins TA, Easa D, Melish M. Severe neonatal hepatitis A (HAV) infection in the newborn. *Pediatr Res* 1991; 29: 279 A.
21. Erkan T, Kutlu T, Cullu F, Tümay GT. A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1008-9
22. Fagan EA. Symptomatic Neonatal Hepatitis A Disease from a virus variant acquired *in útero*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 389-390.
23. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott es, Conrad RE, Baron RC. Vertical Transmission of Hepatitis A Resulting in an outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect Dis* 1993; 167: 567-71.

24. Tanaka I, Shima M, Kubota Y, Takahashi Y, Kawamata O, Yoshioka A. Vertical transmission of hepatitis A virus. *Lancet*. 1995; 345: 397.

**ANEXO 1.**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Nombre \_\_\_\_\_

Número de registro \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico(serología) \_\_\_\_\_

Embarazo \_\_\_\_\_ De término \_\_\_\_\_ Pretérmino \_\_\_\_\_

Edad materna \_\_\_\_\_

Antecedentes de hepatitis en la madre \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares de hepatitis \_\_\_\_\_

Antecedente de hepatitis en el hospital de procedencia \_\_\_\_\_

Antecedente transfusional \_\_\_\_\_ Niño \_\_\_\_\_ Madre \_\_\_\_\_

Peso al nacer \_\_\_\_\_

Edad de inicio de la ictericia \_\_\_\_\_

Duración de la ictericia \_\_\_\_\_

**SINTOMAS**

Síntoma	Sí	No	Duración
Acolia			
Hipocolia			
Hemorragias			
Fiebre			
Otros síntomas			

Tiempo de seguimiento \_\_\_\_\_

Recaída: Ictericia \_\_\_\_\_ Colestasis \_\_\_\_\_ Transaminasemia \_\_\_\_\_

## EXPLORACIÓN FÍSICA.

Peso \_\_\_\_\_

Talla \_\_\_\_\_

Ictericia	+	++	+++
Alteración cardiopulmonar		Si	No
Hepatomegalia	No	Si	_____ cm
Esplenomegalia	No	Si	_____ cm
Ascitis	Si	No	

## EXÁMENES DE LABORATORIO

Biometría hemática (al diagnóstico de colestasis)

Hemoglobina \_\_\_\_\_

Leucocitos \_\_\_\_\_

% Linfocitos \_\_\_\_\_

% Monocitos \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_

Parámetro	Inicio (fecha)	Máxima (fecha)	Normalización (fecha)
BT			
BD			
BI			
TGO			
TGP			
Prot. Totales			
Alb/Glob			
Fosfatasa alc.			
TP			
TPT			
Colesterol			
Triglicéridos			
Glucemia			
Calcio			
Fósforo			
Creatinina			
Urea			

Examen general de orina \_\_\_\_\_

Urocultivo \_\_\_\_\_

Hemocultivo \_\_\_\_\_

### SEROLOGÍA

Serología	Positiva		Negativa		No se realizó
	IgM	IgG	IgM	IgG	
VAH					
HBsAg					
Anticore					
VCH					
Toxoplasma					
CMV					
VEB					
Rubéola					
Herpes					
ECHO					
Coxsackie					
VDRL					

Serología materna \_\_\_\_\_

Tamiz metabólico \_\_\_\_\_

Sustancias reductoras en orina Positivas Negativas

Alfa 1-antitripsina \_\_\_\_\_

Prueba de Green \_\_\_\_\_

Gamagrafia \_\_\_\_\_

Ultrasonido abdominal:

Vesícula biliar Sí No

Quiste Sí No

Radiografía de huesos largos y cráneo

Normal

Anormal: Describir \_\_\_\_\_

Radiografía de columna

Normal

Anormal: Describir \_\_\_\_\_

Valoración Oftalmológica:

Normal

Anormal

Valoración Cardiológica:

Normal

Anormal

### BIOPSIA HEPÁTICA.

Fecha \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Por punción

Laparotomía

Infiltrado inflamatorio:

Localización \_\_\_\_\_

Tipo \_\_\_\_\_

Necrosis:	Apoptosis	Puentes	En placa limitante
Colestasis hepatocelular		Sí	No
Degeneración hidrópica		Sí	No
Transformación gigantocelular		Sí	No
Transformación acinar		Sí	No
Regeneración		Sí	No
Hematopoyesis extramedular		Sí	No
Colapso del parénquima		Sí	No
Ductopenia		Sí	No
Presencia de células plasmáticas		Sí	No