



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

HEPATITIS NEONATAL: SEGUIMIENTO A UN AÑO

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRÍA MÉDICA**

**P R E S E N T A:
DR. NERY EDUARDO SOLÍS PERALES**



**DR. SALVADOR VILLALPANDO CARRIÓN
DIRECTOR DE TESIS**

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

2007



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**HEPATITIS NEONATAL DE CÉLULAS GIGANTES:
SEGUIMIENTO A UN AÑO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A:

DR. NERY EDUARDO SOLÍS PERALES

**DR. SALVADOR VILLALPANDO CARRIÓN
DIRECTOR DE TESIS**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2008

A mis padres por su apoyo incondicional
A Marcela por estar y creer siempre en mi.
Gracias a Salvador Villalpando, por su enseñanza y paciencia.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MARCO TEÓRICO.....	2
III.	ANTECEDENTES	8
IV.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	10
V.	JUSTIFICACIÓN	10
VI.	OBJETIVOS	11
VII.	HIPÓTESIS	11
VIII.	DISEÑO DEL ESTUDIO	11
IX.	RESULTADOS	15
X.	DISCUSIÓN	25
	CONCLUSIONES	29
	BIBLIOGRAFÍA	30
	ANEXOS	32

TÍTULO: HEPATITIS NEONATAL SEGUIMIENTO A UN AÑO

I. INTRODUCCIÓN

La colestasis neonatal se caracteriza por una reducción en el flujo biliar, manifestada por la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada. Esta patología se presente en 1 de cada 2500 (1) recién nacidos vivos a 1 de cada 5000 (2). Las causas son diversas, tanto intrahepáticas como extrahepáticas, de estas existen 5 patologías que pueden explicar en un 80% su etiología, entre las que se encuentran Hepatitis Neonatal (30-35%), Atresia de vías biliares (25-30%), Deficiencia de alfa 1 antitripsina (7-10%), infecciones hepáticas congénitas (3-5%) y Síndromes de colestasis intrahepática (5%) (3,4, 5).

En el neonato las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la mayoría de las enfermedades hepáticas se presentan como colestasis y estas son muy similares (6)

La hepatitis neonatal es un grupo heterogéneo de alteraciones que resultan en un cambio morfológico similar a nivel del hígado en lactantes menores de 3 meses, lo cual obedece a diferentes alteraciones. (6)

El origen de las células gigantes multinucleadas característica principal de la hepatitis neonatal, no es claro, y puede presentarse de manera frecuente como una manifestación inespecífica, de daño hepático neonatal, que refleja efectos de la obstrucción biliar de los hepatocitos, o daño al epitelio biliar resultado de diversas etiologías como virus, bacterias, toxinas, enfermedades metabólicas, etc. (6)

El termino hepatitis neonatal es por tanto engañoso porque puede implicar un proceso infeccioso que involucra al hígado (como cualquier hepatitis) pero ha sido usado también para describir muchas otras formas de enfermedad hepática, una vez descartadas las alteraciones estructurales como la atresia de vías biliares o los quistes de colédoco(6).

II. MARCO TEÓRICO

La colestasis puede ser definida, fisiológicamente como una disminución en el flujo biliar, patológicamente como la presencia histológica de pigmento biliar en los hepatocitos y en los conductos, y clínicamente como la acumulación en la sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias normalmente excretadas por la bilis (7).

La disfunción hepática en el neonato se encuentra comúnmente asociada con falla en la secreción biliar y con hiperbilirrubinemia conjugada (8); la ictericia es una de las manifestaciones más frecuentes y tempranas de la enfermedad hepática durante esta etapa de la vida, el origen se debe a la inmadurez en la excreción hepática, la susceptibilidad a las infecciones peri natales, efectos de malformaciones congénitas, de errores innatos del metabolismo, etc. (6) El origen y la forma predominante de daño hepático puede ser descrito de acuerdo al nivel en donde se produzca el daño (hepatocitos o árbol biliar) con una considerable mezcla entre las manifestaciones clásicas de la patología. Como ejemplo el daño al epitelio biliar puede ser la manifestación más importante por ejemplo de una infección por Citomegalovirus (CMV), por deficiencia de alfa 1 antitripsina, y algunos errores innatos en el metabolismo, por otro lado la obstrucción mecánica de los conductos biliares comunes resulta en la disfunción hepática y en el daño intrahepático, que en el neonato incluye la transformación gigantocelular de los hepatocitos (9).

Incidencia

La incidencia de enfermedad hepática neonatal, la mayoría de las veces manifestada como colestasis, puede ser tan alta como 1 en 2500 nacidos vivos, la hepatitis neonatal idiopática, es el diagnóstico más común en series como las de Dank y Dikcs en las cuales reportan una incidencia de 1 en 4800 a 1 en 9000 nacidos vivos (1,2), no existen estudios que reporten la incidencia actual de la patología se presupone que con la evolución de las técnicas y métodos diagnósticos se ha disminuido de manera marcada la incidencia en el rubro de hepatitis neonatal idiopática , en el cuadro 1 se describen los diagnósticos más frecuentes en una serie de 1086 casos consecutivos de hiperbilirrubinemia conjugada durante 20 años hasta 1990 en el Hospital de King's College en Inglaterra(3).

Diagnostico	Numero	Porcentaje
Atresia de vías biliares	377	34.7%
Hepatitis neonatal idiopática	331	30.5%
Deficiencia de α 1 antitripsina	189	17.4%
Otras hepatitis	94	8.7%
Síndrome de Alagille	61	5.6%
Quiste de colédoco	34	3.1%

Tabla 1 Pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada referidos al Hospital King's College de 1970 a 1990.

Manifestaciones de colestasis en el neonato

La ictericia es el signo físico de enfermedad hepática mas común en esta etapa de la vida, la hiperbilirrubinemia conjugada es la presentación bioquímica indicativa de enfermedad hepática más común en el neonato, una concentración de bilirrubina directa mayor a 2.0 mg/dL o mayor a 15% de la bilirrubina total es referido como síndrome colestasico, se considera anormal, y susceptible de evaluación. La ictericia es aparente clínicamente cuando la bilirrubina sérica supera los 2 a 3 mg/dL en lactantes pero en neonatos puede no ser aparente hasta superar niveles como 5 mg/dL; la mayor parte de los niños con colestasis se presenta durante el primer mes de vida (8). El diferenciar la ictericia fisiológica, o asociada al seno materno en el neonato con ictericia prolongada es esencial, la meta inicial es excluir rápidamente los desordenes potencialmente tratables como endocrinopatías, infección por Gram negativos, galactosemia, errores innatos en el metabolismo, etc. Generalmente estos pacientes se presentan a evaluación con el medico especialista hasta las 6 a 8 semanas de vida, se debe considerar la posibilidad de enfermedad de la vía biliar en neonatos con ictericia prolongada y de aparición dentro de las 2 primeras semanas de vida extrauterina (10).

Algunas manifestaciones clínicas pueden proporcionar orientación a cerca de la etiología de la colestasis neonatal, la hepatitis neonatal idiopática generalmente ocurre en hombres, especialmente en aquellos que nacen prematuramente o con bajo peso al nacer, y tiene una incidencia familiar aproximada de 10 a 15%, una segunda enfermedad que predisponga a daño hepático puede ser causante del 40% de los casos, en contraste la atresia de vías biliares es mas común en mujeres, con peso normal al nacer, y los casos familiares son raros(11).

El espectro de las manifestaciones de los neonatos con colestasis es amplio, uno de los signos cardinales de obstrucción al flujo biliar es la acolia aunque también puede ocurrir como resultado de una falla severa en la secreción biliar a nivel de los hepatocitos, los niños se observan asintomáticos, especialmente durante la evolución de la obstrucción o bien puede manifestarse como falla hepática al nacimiento (12), estos niños pueden ser pequeños para la edad gestacional o tener falla para crecer, las infecciones congénitas pueden estar asociadas con bajo peso al nacer, microcefalia, púrpura o corioretinitis (13).

La hepatomegalia puede presentarse en los casos de enfermedad hepática neonatal con obstrucción en los grandes conductos, el hígado aparece firme o duro a la palpación, el bazo puede aparecer aumentado de tamaño como resultado de una enfermedad hepática prenatal avanzada. Las manifestaciones como prurito o xantomas cutáneos manifestaciones de enfermedad hepática crónica, generalmente no aparecen en el neonato. Otras manifestaciones pueden ser ascitis, edema, y coagulopatía. Manifestaciones como irritabilidad, pobre alimentación, vomito y letargia pueden ser manifestaciones de enfermedades innatas del metabolismo.

Evaluación del neonato con colestasis

Se deberá tratar de determinar el fenotipo, y establecer la relación fenotipo-genotipo, se recomienda una evaluación lógica y secuencial; primero se debe reconocer la colestasis propiamente, todos los niños con ictericia persistente (mayores de 14 días de vida) deben ser evaluados por colestasis (23), Segundo los exámenes deben de orientarse inicialmente a descartar las causas potencialmente tratables (sepsis, infecciones virales congénitas, deficiencia de α 1 antitripsina, fibrosis quística, Galactosemia, Tirosinemia, y desordenes endocrinos), tercero, debe ser descartada la atresia de vías biliares. En la medida de lo posible diferenciar los subtipos de colestasis intrahepática utilizando las manifestaciones clínicas (fenotipo, biopsia de hígado, otras), niveles de ácidos biliares, y de Gama Glutamyl Transpeptidasa (GGT).

Hepatitis neonatal

Como tal la hepatitis neonatal se refiere como un grupo heterogéneo de desordenes que resultan en cambios morfológicos similares en el hígado en menores de 3 meses y en respuesta a diferentes etiologías. El término de hepatitis neonatal ha sido utilizado a través del tiempo e incluye todas las causas de colestasis en la infancia una vez excluidas las causas de obstrucción extrahepática. En una gran mayoría de los casos la etiología no es encontrada, al final el diagnostico de hepatitis neonatal es responsable del 40% de los casos de colestasis, usualmente con un predominio en el sexo masculino (2:1) y se reportan casos familiares en el 15% de los casos, sugiriendo la presencia de factores maternos y hereditarios de carácter autosómico recesivo (6).

Histológicamente existe una pérdida de la arquitectura lobular con preservación de la distribución zonal, de la zona portal y venas centrales, existe una degeneración balonoide de los hepatocitos con fusión de las membranas de los mismos y transformación gigantocelular o células gigantes multinucleadas. Se cree que las células gigantes multinucleadas son una respuesta de los hepatocitos inmaduros a la mayoría de las formas de daño y que son un hallazgo inespecífico en las biopsias hepáticas. También puede existir abundante hematopoyesis extra medular y diferentes grados de inflamación. El termino hepatitis neonatal es vago y no determina la terapéutica apropiada en cada caso, la hepatitis neonatal puede deberse a una causa conocida y específica conociendo dicha causa puede ofrecerse una terapéutica dirigida, lo cual cobra importancia con los regimenes terapéuticos actuales y en desarrollo (6).

Etiología

La mitad de los casos se presentan como alteraciones intrahepáticas , como cambios histopatológicos específicos, referidos por Craig y Landing en 1952 (4), los cuales se encuentran asociados a Hepatitis Neonatal de etiología infecciosa principalmente: viral (VIH, ECHOVIRUS, Adenovirus, Virus de Hepatitis A, B, C, Citomegalovirus, etc.); Bacterianas (asociadas a procesos perinatales, principalmente *E. coli*) Infecciones asociadas al complejo TORCH (*Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, Rubéola, Citomegalovirus, Herpesvirus). Otras causas conocidas son el Lupus eritematoso neonatal, las alteraciones cromosómicas, colestasis intrahepática familiar principalmente.

La adquisición transplacentaria durante el nacimiento a través del canal de parto o posterior al nacimiento. De lo anterior resultan infecciones congénitas las cuales pueden tener una presentación aguda o crónica. Los gérmenes más frecuentemente adquiridos a través del canal de parto son *Listeria monocytogenes*, Herpes virus, Citomegalovirus, principalmente, los cuales pueden causar hepatitis neonatal. La adquisición postnatal es menos importante pero se llega a presentar si el paciente tiene contacto con secreciones maternas infectantes, o procesos infecciosos agregados posteriormente (6).

Dentro de los agentes infecciosos mas frecuentes se encuentran las bacterias de estas tanto Gram positivos como Gram negativos pueden ser agentes causales sin embargo existe un predominio en los Gram negativos y de estos el organismo mas frecuente es la *Escherichia coli*, el *Streptococo* del grupo B en raras ocasiones y la *Listeria monocytogenes* invariablemente produce manifestaciones hepáticas.

Los procesos sépticos de cualquier etiología pueden derivar en hepatitis neonatal, generalmente la etiología es diagnosticada por lo que dichos procesos se enmarcan en los procesos infecciosos.

Diagnóstico diferencial

La lista de procesos que se presentan como colestasis neonatal o hiperbilirrubinemia conjugada es larga y muy diversa. En la evaluación inicial se debe de determinar la severidad de la disfunción hepática y se deben de establecer las causas corregibles y tratables sean estas, metabólicas, infecciosas, endocrinas, tóxicas o quirúrgicamente corregibles. Se deben de reconocer los desordenes congénitos o de origen genético, de todas las causas de colestasis neonatal aproximadamente el 75% de los casos corresponden a atresia de vías biliares extrahepática o hepatitis neonatal, de manera tal que los esfuerzos diagnósticos deben ser encaminados a descartar inicialmente la atresia de vías biliares. Epidemiológicamente se sugieren dos categorías de hepatitis neonatal: la forma esporádica y la forma familiar. El incremento en la forma familiar sugiere la presencia de factores metabólicos y hereditarios desafortunadamente no existe un factor etiológico en estos casos, la discriminación entre las diferentes formas de hepatitis neonatal familiar se puede llevar a cabo a través de la comparación de diferentes factores como: el peso, la edad al inicio de la colestasis, anomalías asociadas como corazón, ojos, huesos y riñones, el patrón de la colestasis (episódico o continuo), los parámetros de laboratorio y los patrones histológicos en la biopsia (6).

Presentación Clínica

Desafortunadamente no existe un síntoma distintivo entre la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal, en ambos grupos se puede presentar ictericia y acolia por ejemplo, el prurito no se presenta en esta edad y el crecimiento del hígado es dependiente del examinador.

La atresia de vías biliares es más común en mujeres mientras que la hepatitis neonatal es más frecuente en varones (12,14); en la hepatitis neonatal la ictericia puede observarse desde la segunda semana de vida, o persistir desde la primera semana de vida, en cambio la atresia de vías biliares generalmente se asocia con un intervalo libre de ictericia entre la ictericia fisiológica y el producido por la atresia de la vía biliar.

La ictericia patológica confirmada por laboratorio, con elevación de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina y la gama glutamil transpeptidasa puede observarse, sin embargo no son de utilidad para distinguir entre la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal.

La hepatitis neonatal idiopática se presenta en 30-35% de los casos, en el cual el paciente cursa con datos de hepatitis infecciosa con cambios histológicos típicos (descritos por Craig y Landing) en donde se observa transformación de células gigantes multinucleadas con más de cuatro núcleos por célula, necrosis focal hepática, infiltrado inflamatorio por linfocitos, neutrófilos y ocasionalmente eosinófilos, con datos variables de fibrosis portal, hematopoyesis extramedular, además de estasis biliar a nivel canalicular y hepatocelular, acompañados ocasionalmente con disminución en el número de conductos biliares.

Histológicamente: en la hepatitis neonatal las alteraciones a nivel del parénquima son más frecuentes y prominentes que las alteraciones en la zona portal (13,15-18). Las células gigantes usualmente son más prominentes en la atresia de vías biliares y pueden coexistir con degeneración balonoide (17), la necrosis de las células gigantes puede ser un resultado de la infiltración por neutrofilos, la hematopoyesis extra medular y la hemosiderina depositada en las células de Kupffer y el parénquima son más prominentes en la hepatitis neonatal. La inflamación intralobular e hiperplasia de las células de Kupffer es mas aparente en la hepatitis neonatal mientras que la inflamación peri portal es mas importante en la atresia de vías biliares. La colestasis puede ser variable en la hepatitis neonatal con gránulos de pigmento en el parénquima en las células de Kupffer y los tapones en los conductos biliares intercelulares. En la colestasis severa de la hepatitis neonatal los tapones biliares pueden ser observados en los conductos portales y usualmente no se observan en la atresia de vías biliares. La proliferación de conductos puede ser observada en la hepatitis neonatal pero usualmente es mas frecuente en los casos de atresia de vías biliares.

En la microscopia electrónica las células gigantes multinucleadas se observa su origen del parénquima, el numero es variable, así como su posición centrales o periféricos también lo son, los núcleos las membrana, las mitocondrias y el retículo endoplásmico se encuentran conservados, y con un numeroso deposito de vacuolas de bilis intracitoplasmáticas e intranucleares, en las tinciones convencionales el citoplasma de las células gigantes es un citoplasma claro pálido, resultado de los cambios hidrónicos.

El mecanismo de formación de las células gigantes aun no es claro, se refiere la fusión de las membranas celulares de varios hepatocitos hasta formar una célula gigante, se cree podría ser la explicación mas plausible. (17) El mecanismo de la pérdida de las células gigantes de manera espontánea y con el paso del tiempo también se desconoce, aparentemente las células gigantes tienen una vida media de meses y desaparecen en forma paralela con la resolución de la colestasis, su presencia obedece a una respuesta inespecífica de el hígado inmaduro al daño. (16) Su significado biológico es desconocido y se presentan principalmente en recién nacidos, también hay reportes pero de menor frecuencia de presentación en niños y adultos (19).

III. ANTECEDENTES

Los avances en genética molecular han tomado nuevas direcciones para la investigación en las enfermedades hepáticas de la infancia. Estas investigaciones han resultado en la identificación de nuevos mecanismo moleculares de una enfermedad hepatobiliar que inicia en la infancia y que puede llevar a la disfunción hepática durante la niñez o la edad adulta. Este proceso ha llevado a entender la patogénesis de la colestasis neonatal y ha mejorado la terapia pues puede ser dirigida hacia los defectos moleculares (20). El papel de estos recientes avances es evidente cuando se analiza el diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal a inicios de 1970 (*Fig. 1a*) la atresia de vías biliares representaba aproximadamente el 25% de todos los casos, y un pequeño porcentaje de los casos era considerado como causa las infecciones virales (complejo TORCH), solo algunas enfermedades genéticas y metabólicas eran reconocidas, como la galactosemia, tirosinemia y fibrosis quística (21). La gran mayoría de los niños con colestasis neonatal se catalogaban como hepatitis neonatal idiopática. Dejando este diagnóstico de manera conveniente pues en ese momento se desconocía la fisiopatología de la enfermedad, el termino hepatitis neonatal idiopática fue un termino empleado convenientemente para los síndromes clínicos manifestados por ictericia prolongada en el neonato, combinado con una histología variable pero bien definida, el termino hepatitis no implica una entidad diagnóstica o una causa específica.

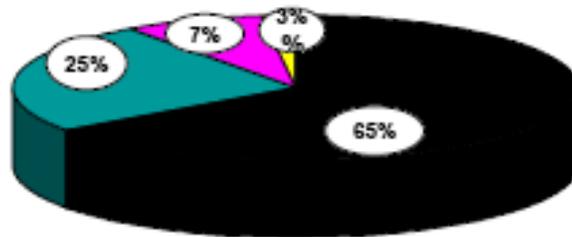


Figura 1: Diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal en 1970; 65% Hepatitis neonatal idiopática, 25% atresia de vías biliares, 7% misceláneas y 3% virales. (20)

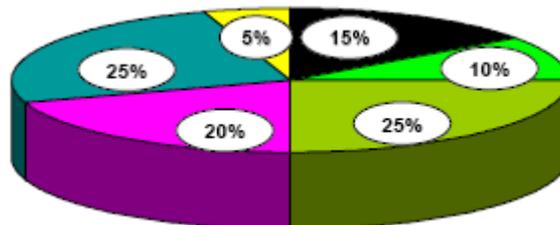


Figura 2: Diagnostico diferencial de la colestasis neonatal en 2004; 25% Atresia de Vías Biliares, 25% Síndrome de Alagille, Defectos en la Síntesis de Ácidos Biliares, Colestasis intrahepática familiar progresiva, 20% enfermedades metabólicas, 15% Hepatitis Neonatal Idiopática, 10% deficiencia de Alfa 1 Antitripsina, 5% virales.

En los años pasados recientes, un gran número de genes mutados y heredados han sido identificados como causales de enfermedades pediátricas (22) el diagnóstico diferencial en el neonato con hiperbilirrubinemia conjugada en la actualidad incluye una larga lista de enfermedades reconocidas. **Apéndice 1.** Con lo anterior los pacientes que previamente habían sido catalogados como hepatitis neonatal idiopática fueron englobados en la categoría de las colestasis de origen familiar. Durante los últimos 30 años ha habido un progreso significativo en la disección de los componentes del espectro de la hepatitis neonatal idiopática resultando en una disminución en la categoría “idiopática”. **Figura 2.**

Se ha observado que el pronóstico de la hepatitis neonatal sin etiología o idiopática es bueno, con desaparición de la ictericia durante el primer año de vida, con remisión de las alteraciones a nivel hepático (histológicamente) y en mejoría en cuanto a las pruebas de función hepática, sin embargo algunos pacientes evolucionan a daño hepático crónico, desconociéndose la causa exacta del desarrollo de la cronicidad.

IV. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En nuestro medio se desconocen las causas de hepatitis neonatal y cuales son los casos que evolucionan a daño hepático crónico. No existen reportes actuales que proporcionen las causas de la hepatitis neonatal de células gigantes y así mismo que comparen la etiología actual con la etiología 30 años atrás, la literatura actual refiere incremento en las causas etiológicas específicas de la entidad con la consecuente disminución en el rubro de las hepatitis neonatales idiopáticas, es necesario determinar si este cambio en el diagnóstico etiológico se presenta en nuestro medio.

V. JUSTIFICACIÓN

La importancia del estudio radica en se conocerán los datos acerca de la frecuencia de hepatitis neonatal, de su etiología, de las características, factores asociados a su presentación y evolución de la enfermedad en el Hospital Infantil de México, como en nuestro medio, aportando de la misma manera cifras útiles para comparar con la literatura actual las causas etiológicas, las proporciones de las mismas así como la determinación de la cifra de hepatitis neonatal idiopática, las conclusiones pueden ser útiles para determinar el pronóstico y evolución de la enfermedad durante el primer año de vida.

VI. OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar 50 biopsias hepáticas con diagnóstico de hepatitis neonatal por histología y determinar la presencia de factores asociados a su presentación, que se encuentran registradas en el servicio de Patología y Gastroenterología del Hospital infantil de México, Federico Gómez.

Objetivos Específicos:

- 1.- Identificar las biopsias con diagnóstico de hepatitis neonatal por histología.
- 2.- Registrar la etiología de la hepatitis neonatal.
- 3.- Describir la presencia de factores asociados o comunes entre los pacientes, presentes al momento de la biopsia.
- 4.- Describir las variedades histológicas de hepatitis neonatal identificando cambios histopatológicos específicos.
- 5.- Describir la evolución clínica y de laboratorio a los 12 meses de iniciado el padecimiento.
- 6.- Comparar la etiología de la hepatitis neonatal con la literatura actual y con lo referido hace 15 años y 30 años.

VII. HIPÓTESIS

Todos los pacientes que se presentan con Hepatitis Neonatal de células gigantes, evolucionaran a la forma satisfactoria y no presentaran enfermedad hepática crónica posterior a un año de evolución.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

Material y Métodos:

- a) Universo: se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Neonatal por histología que cumplieron con los criterios descritos por Craig y Landing, registrados en el servicio de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b) Tamaño de la Muestra: se registraron 50 casos
- c) Definición de las Variables:

Hepatitis Neonatal: Casos de síndrome colestásico asociado a cambios histológicos caracterizados por transformación de células gigantes multinucleadas o transformación gigantocelular (mas de 4 núcleos por célula), necrosis focal hepática, infiltrado inflamatorio de linfocitos, neutrofilos y ocasionalmente eosinofilos, con datos variables de fibrosis portal, con hematopoyesis extramedular además de estasis biliar canalicular y hepatocelular con algunos epifenómenos como disminución del tamaño de los conductillos (ductopenia).

Edad de Presentación: se refiere a la edad del paciente al momento de iniciar con la sintomatología caracterizada por ictericia, hepatomegalia, o síndrome colestásico durante el periodo neonatal o menor a 3 meses o 120 días.

Días de Hospitalización al momento de la biopsia: se refiere a los días que ha permanecido hospitalizado el paciente al momento de la Biopsia.

Días de Hospitalización: Se refiere al número de días que el paciente permanece hospitalizado desde su ingreso hasta su egreso del nosocomio.

Edad del Diagnóstico: Edad que presenta el paciente al momento de toma de la biopsia.

Genero: Sexo de el paciente, masculino o femenino.

Síntomas de presentación: presencia de ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, acolia, coluria, además de estigmas clínicos, o físicos de infecciones congénitas o adquiridas como son:

- a) Alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central: microcefalia, crisis convulsivas, calcificaciones, o meningitis.
- b) Alteraciones oftalmológicas: coriorretinitis, cataratas congénitas, necrosis del cuerpo ciliar, microftalmia, otros.
- c) Alteraciones cardiacas: Persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar, defectos septales, endocarditis, miocarditis, otros.
- d) Alteraciones pulmonares: Neumonía, neumonitis, dificultad respiratoria, otros.
- e) Alteraciones Hematológicas: Anemia, trombocitopenia, leucocitosis, leucopenia.
- f) Alteraciones Óticas: hipoacusia, atrofia del órgano de corti.
- g) Alteraciones Asociadas: Sepsis, choque séptico, enterocolitis, membrana hialina, síndromes cromosómicos, metabopatías, etc.
- h) Utilización de Nutrición Parenteral Total (NPT): Tomando en cuenta el inicio de la alimentación, duración de la NPT de manera exclusiva.
- i) Gérmenes detectados: presencia de todo tipo de infecciones, virales, bacterianas y parasitarias, detectadas por medio de cultivos, improntas, serología, Proteína C Reactiva (PCR), ELISA o Radio inmuno ensayo.
- j) Patologías Metabólicas: determinadas por la realización de tamiz metabólico en el que se tomen niveles de aminoácidos en sangre, y en orina o presencia de ácidos orgánicos en orina.
- k) Evolución: se valoraran nuevamente el estado clínico y bioquímico del paciente a los 12 meses de iniciado el padecimiento.
- l) Tratamiento: se valorara el tratamiento al inicio del padecimiento y a los 12 meses del inicio del mismo.
- m) Pronostico: de acuerdo a el estado clínico y bioquímico del paciente a los 12 meses de iniciado el padecimiento.

d) Criterios de Inclusión: Todos los pacientes con biopsia hepática realizada durante los primeros tres meses de vida con diagnóstico histológico de Hepatitis Neonatal registrados en el servicio de Patología y Gastroenterología de el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y que hayan tenido seguimiento por lo menos de 6 meses a un año posterior a la realización de la biopsia o inicio del padecimiento.

e) Criterios de Exclusión:

1.- Pacientes que no tuvieron seguimiento durante los primeros 6 a 12 meses de evolución de su padecimiento.

2.- Pacientes con patologías asociadas como Atresia de Vías Biliares, o alteraciones anatómicas extrahepáticas como causa de colestasis neonatal.

Muestra:

La muestra incluyo 50 biopsias con diagnóstico de Hepatitis Neonatal por histología con sus respectivos expedientes, y que tuvieron seguimiento de su patología o padecimiento durante los primeros 6 a 12 meses de evolución.

El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en las últimas 50 biopsias registradas con diagnóstico de Hepatitis Neonatal, estas abarcaron desde Julio del 2006 a Diciembre de 1999.

Se buscaron antecedentes de importancia durante su hospitalización, como patologías neonatales agregadas, en cuanto a la sintomatología se determino al inicio de su padecimiento y a los 3, 6, 9 y 12 meses del diagnóstico, al igual que se determinaron los valores séricos de aminotransferasas, bilirrubinas, biometría hemática, y tiempos de coagulación al inicio de su padecimiento y a los 12 mese de evolución del mismo.

En cuanto a la determinación de la posible etiología se buscaron los resultados de serologías virales para los principales virus hepatotropos, como Hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, Virus de Ebstein Barr y citomegalovirus, Rubéola y Herpes virus, (determinaciones de IgG e IgM), al igual que serologías para toxoplasma y detección de VDRL, así como tomas de urocultivo y hemocultivo al momento del abordaje diagnóstico.

La biopsia hepática fue tomada por aguja de Menghini, Trucut guiado por ultrasonido o al momento de la laparotomía exploradora en caso de que el paciente fuese sometido a colangiografía trans operatoria, las muestras fueron analizadas por el servicio de patología para determinar cuales cumplían con los criterios de Craig y Landing para Hepatitis Neonatal y se determinaron otras variables histológicas agregadas como ductopenia, necrosis focal, fibrosis, proliferación de conductillos.

Análisis Estadístico

Se utilizara estadística descriptiva: señalando, frecuencias, medias y porcentajes.

Fuentes de Información:

- 1.- Expedientes clínicos de pacientes registrados durante el periodo de tiempo establecido por los investigadores.
- 2.- Libros de registros de biopsias de hígado en el servicio de Patología.

Consideraciones éticas

La información será utilizada con fines científicos y se mantendrá en todo momento la confidencialidad, utilizando exclusivamente el número de expediente.

Consideraciones de bioseguridad

Por ser un trabajo retrospectivo no requiere normas de bioseguridad.

IX. RESULTADOS

Se revisaron reportes de patología de biopsias de hígado con diagnóstico de Hepatitis Neonatal, o Hepatitis Neonatal de Células Gigantes, abarcando desde el mes de julio del 2006 a diciembre de 1999, en el periodo de tiempo mencionado se realizaron 320 biopsias de hígado en menores de 120 días, aproximadamente 42 biopsias anuales en menores de 3 meses, de las 320 biopsias 74 (23%) se reporto el diagnóstico de Hepatitis Neonatal de Células Gigantes, una presentación anual de 10 casos de Hepatitis Neonatal.

De los 74 reportes solo 50 cumplieron los criterios del estudio. En base a estos 50 casos se realizo el análisis estadístico, estudiando las variables antes mencionadas.

Encontramos la frecuencia del diagnóstico de acuerdo al sexo 14 casos (28%) pertenecían al sexo femenino y 36 casos (72%) al sexo masculino con una relación Hombre: Mujer 2.5:1 *Figura 3*

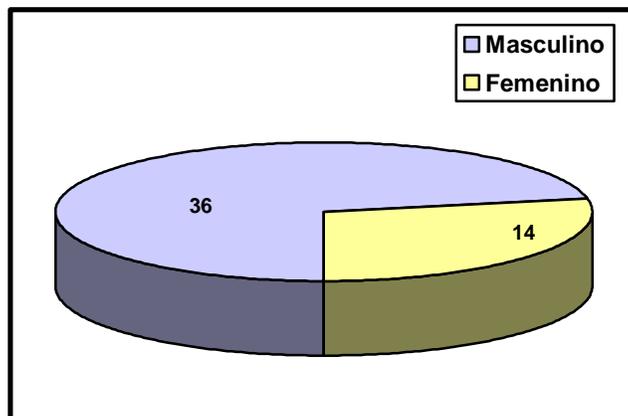


Figura 3

Con respecto a las características epidemiológicas del nacimiento se encontraron los siguientes datos. En cuanto al tipo de nacimiento 31 casos (62%) se refirieron vaginales, y 19 casos (38%) por vía abdominal. *Tabla 2*

<i>Tipo de nacimiento</i>	<i>Numero de casos</i>
<i>Vaginal</i>	<i>31</i>
<i>Cesárea</i>	<i>19</i>

Tabla 2 Tipo de Nacimiento

De acuerdo a su peso al nacer 32 casos (64%) tuvieron un peso adecuado para su edad gestacional, y 17 casos (34%) con bajo peso para su edad gestacional, y 1 caso (2%) con macrosomía, el promedio de peso al nacer fue 2565gr. *Tabla 3*

Peso al nacer	Peso adecuado a la edad gestacional	Peso bajo a la edad gestacional	Macrosomía
	32	17	1

Tabla 3 Peso del paciente al nacer.

En cuanto a la edad gestacional al nacer se reportaron 5 casos de prematuridad (10%), 9 casos (18%) se reportaron con asfixia peri natal, se logro determinar el grupo sanguíneo en 19 casos (38%) de estos el grupo sanguíneo más frecuente fue O Rh + con 11 casos, A Rh+ con 8 casos, B Rh+ 3 casos y O RH- 1 caso. *Tabla 4*

Grupo Sanguíneo	Casos (n=22) (%)
O Rh +	11 (50%)
A Rh +	8 (36%)
B Rh +	2 (9%)
O Rh -	1 (4.5%)
No determinado	38(76%)

Tabla 4

Con respecto a la gesta, la gesta mas frecuente fue la primera con 19 casos (38%) gesta II 9 casos (18%) gesta III y IV 7 casos (14%) respectivamente, gesta V, a VIII con 1 caso (2%) y no se determino la gesta en 4 casos (8%) *Tabla 5*.

Numero de Gesta	Casos (%)
Gesta I	19 (38%)
Gesta II	9 (18%)
Gesta III	7 (14%)
Gesta IV	7 (14%)
Gesta V o más	4 (8%)
No Determinada	4 (8%)

Tabla 5

Con respecto a la edad del paciente a su ingreso a la institución. La edad promedio al ingreso fue de 48 días con una edad mínima de 1 día y una edad máxima de presentación de 108 días. Se presentaron 4 casos de pacientes que a su ingreso rebasaban los 120 días de vida y que el reporte de la biopsia era compatible con hepatitis neonatal de células gigantes siendo el reporte de mayor edad de 195 días de vida al momento de su ingreso.

En cuanto a la edad del paciente al momento de la biopsia en promedio se realizó a los 81 días con una edad mínima de 21 días y máxima de 191 días y 6 (12%) pacientes fueron biopsiados cuando su edad fue superior a los 120 días.

Los días de hospitalización hasta el diagnóstico es decir la realización de la biopsia fueron mínimo 1 día, máximo 82 y en promedio fueron 21 días.

Los días de hospitalización hasta el momento de su egreso fueron en promedio 27 días con un mínimo de 1 día y máximo 202 días *Figura 4*.

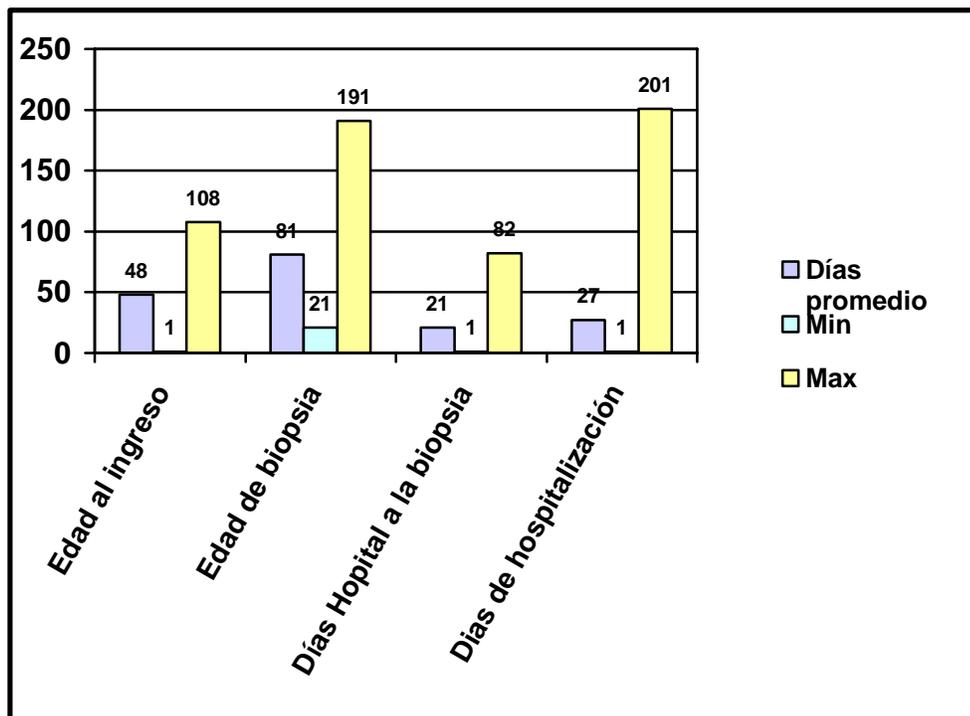


Figura 4

Con respecto a los signos y síntomas de presentación:

La ictericia se presentó en 48 casos (96%), la edad promedio de presentación fue de 12 días. En 17 casos (34%) se encontraba presente al nacimiento, y a los 30 días de vida se registró en 44 casos (88%). La edad más temprana de presentación de ictericia fue al nacer y la presentación más tardía de este signo fue a los 65 días.

La hipocolia estaba presente en 17 casos (34%) como signo de presentación. La edad promedio de presentación de hipocolia fue de 15 días, la edad más temprana fue al nacer y el momento más tardío de presentación fue de 64 días. Al nacimiento se encontraba presente en 4 casos (8%) y a los 30 días de vida en 14 casos (28%).

La Coluria como signo de presentación se registró en 7 casos (14%). La edad promedio de presentación fue de 9 días, registrándose al nacer solo en 2 casos (4%) y al mes de vida en el 100% de los casos.

La Hepatomegalia como manifestación inicial se encontró en 15 casos (30%), la edad promedio de presentación fue de 30 días, con 4 casos (8%) al nacimiento y 20% al mes de vida.

La Esplenomegalia solo se presentó en 1 caso representando el 2% de la serie.

La Acolia como signo de presentación se encontró en 5 casos (10%), con una edad promedio de 20 días. No fue registrada al nacer y a los 30 días de vida se registró en el 100% de los casos que presentaron la misma.

Con respecto al momento de la remisión de los síntomas:

La Coluria remitió en promedio a los 3.4 meses de vida, desapareciendo en el 85% de los casos a los 3 meses y en el 100% a los 6 meses de vida.

La Hipocolia remitió en promedio a los 4.4 meses de vida. A los 3 meses remitió en 66% de los casos y a los 6 meses remitió en un 90% de los casos. A los 12 meses de vida había remitido la hipocolia en el 100% de los casos.

La Ictericia remitió en promedio a los 4.6 meses de vida. A los 3 meses había remitido en 54%, y a los 6 meses en un 94%. En el 100% de los pacientes había remitido a los 12 meses de vida.

La Hepatomegalia remitió en promedio a los 5.6 meses, 44% a los 3 meses y 80% a los 6 meses con una remisión completa a los 9 meses de vida. *Tabla 6*

Signo o Síntoma	PRESENTACIÓN					REMISIÓN			
	(%) de presentación	Promedio De inicio Días	Min. días	Máx. días	Promedio De Remisión	3m (%)	6m (%)	9m (%)	12m (%)
Ictericia	96	12	Nac.	65	4.6m	55	94	96	100
Hipocolia	34	15	Nac.	64	4.4	66	90	95	100
Hepatomegalia	30	30	Nac.	NR	5.6	44	80	87	100
Coluria	14	9	Nac.	NR	3.4	85	100	-----	-----
Acolia	10	20	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tabla 6: Registro de signos y síntomas de presentación, y remisión de los mismos.

Nac. Al nacer. NR No registrado.

Los factores y antecedentes asociados registrados fueron:

Sepsis neonatal 14 casos, Antecedente de hiperbilirrubinemia indirecta 12 casos, Nutrición parenteral total (NPT) 8 casos, con un promedio de 26 días de duración de la misma, Cardiopatías congénitas 6 casos (Persistencia del conducto arterioso, Comunicación ínter auricular, Comunicación ínter ventricular), Enterocolitis necrosante (ECN) 4 casos, Enfermedades pulmonares 4 casos (Síndrome de aspiración de meconio, ventilación mecánica), Patologías quirúrgicas 4 casos (mal rotación intestinal, atresia intestinal, teratoma sacro y hernia inguinal), Cromosomopatías 4 casos (aplasia cutis, diselastosis, síndrome de Sekel, y Trisomía 21), Exanguíneo transfusión 1 caso, y anomalías asociadas diversas 19 casos (epilepsia, prematuridad, Enfermedad hemorrágica del recién nacido, hipotiroidismo, dismorfias no específicas, sífilis congénita, hidrocefalia, gemelar, síndrome de Alagille, etc.) **Tabla 7**

Factor o Manifestación Asociada	Numero de casos	Porcentaje de los Casos (%)
Sepsis	14	28 %
Hiperbilirrubinemia (indirecta)	12	24%
NPT	8	16%
Cardiopatías	6	12%
ECN	4	8%
Pulmonares	4	8%
Quirúrgicas	4	8%
Cromosómicas	4	8%
Otras asociadas	19	38%

Tabla 7 Factores presentes asociados al padecimiento.

ECN: Enterocolitis Necrosante, NPT Nutrición Parenteral Total.

Con respecto al patrón histológico encontrado se registraron los siguientes resultados; 40 casos (80%), registraron el diagnóstico de Hepatitis Neonatal de Células Gigantes, Arquitectura conservada en 47 casos (94%), Transformación gigantocelular 46 casos (92%), Formación pseudoacinar 30 casos (60%), Degeneración plumosa de los hepatocitos 8 casos (16%), Infiltrado inflamatorio presente en 39 casos (78%), Colestasis intracelular e intracanalicular en 46 casos (92%), Hematopoyesis extramedular 33 casos (66%), Fibrosis en 16 casos (32%), Ductopenia 16 casos (32%), Proliferación de conductos en 11 casos (22%), Focos de apoptosis 3 casos (6%), y hemosiderosis aislada 6 casos (12%). *Tabla 8*

Manifestación Histológica	Numero de casos	Porcentaje de casos
Hepatitis neonatal de células gigantes	40	80%
Arquitectura conservada	47	94%
Transformación Gigantocelular	46	92%
Infiltrado Inflamatorio	39	78%
Arreglo Pseudoacinar	30	60%
Hematopoyesis Extramedular	33	66%
Fibrosis	16	32%
Ductopenia	16	32%
Proliferación de Conductos	11	22%
Hemosiderosis	6	12%
Apoptosis	3	6%

Tabla 8 Patrón histológico de la hepatitis neonatal.

En cuanto al diagnóstico etiológico se registraron los siguientes resultados de origen Viral:

Citomegalovirus (CMV):

Citomegalovirus	Positivo	Negativo	No realizado
IgM	10	19	21
IgG	17	18	15

Virus de Epstein Barr (VEB):

V Epstein Barr	Positivo	Negativo	No Realizado
IgM	0	22	28
IgG	3	19	28

ECHO virus y adeno virus no fueron determinados en ningún caso.

Rubéola:

Rubéola	Positivo	Negativo	No Realizado
IgM	0	28	22
IgG	10	18	22

Hepatitis A:

Hepatitis A	Positivo	Negativo	No Realizado
IgM	0	35	15
IgG	17	8	25

Hepatitis B

Hepatitis B	Positivo	Negativo	No Realizado
AgHBs	0	36	14
Haches	0	36	14

Hepatitis C

Hepatitis C	Positivo	Negativo	No Realizado
Ac Totales	0	36	14

Herpes Virus

Herpes Virus	Positivo	Negativo	No Realizado
IgM	2	17	31
IgG	4	15	31

Con respecto al origen etiológico de la entidad se registraron los siguientes resultados en cuanto a la etiología bacteriana y parasitaria:

Urocultivos

Realizados	Positivos	Negativos	Bacteria aislada
21	10	11	Bacilos Gram Neg

Hemocultivos

Realizados	Positivos	Negativos	Bacteria aislada
6	0	6	----

Toxoplasmosis

Toxoplasma	Positivo	Negativo	No realizado
IgM	1	32	17
IgG	5	27	17

VDRL

	Positivo	Negativo	No Realizado
VDRL	3	28	19

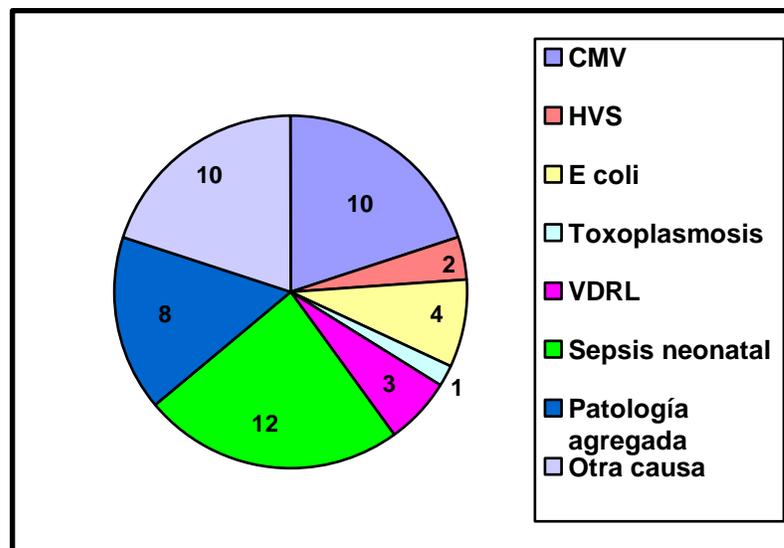


Figura 5 Etiología de la hepatitis neonatal.

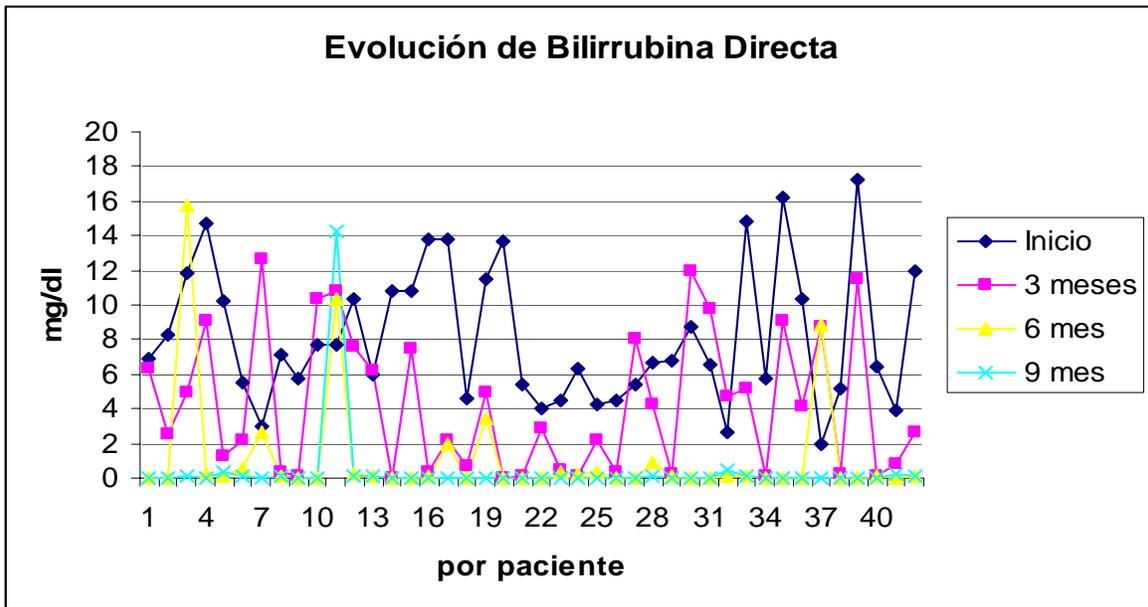


Figura 6 Evolución de la Bilirrubina Directa en 9 meses de seguimiento por caso.

Otras causas etiológicas descartadas se realizó tamiz neonatal ampliado a 14 casos (28%) los cuales resultaron negativos, la determinación de α -1 Antitripsina a 14 casos (28%) 13 de los mismos se encontraron con resultados por debajo de los rangos normales solo 1 caso fue normal.

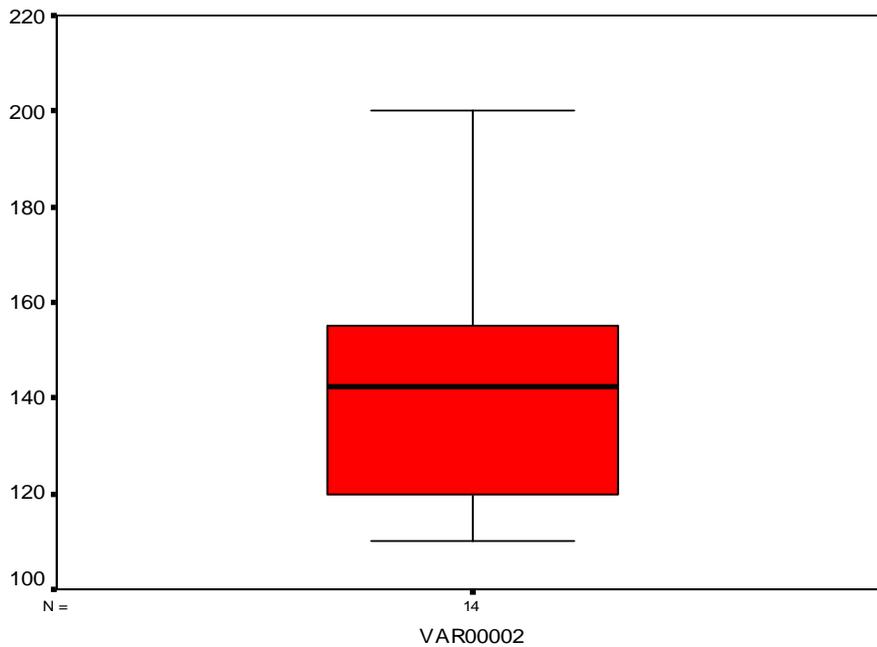


Figura 7: Niveles de α -1 Antitripsina en pacientes con Hepatitis neonatal.

X. DISCUSIÓN

De un universo de 320 biopsias hepáticas realizadas en menores de 120 días de vida. De estos el 23% corresponda a hepatitis neonatal de células gigantes. De manera anual corresponde a 25% de las biopsias hepáticas realizadas, lo cual concuerda con el 30% a 35% reportado en la literatura.(3,4,5) De esta manera, en nuestro medio la incidencia del padecimiento es discretamente menor. El predominio de hepatitis neonatal de acuerdo al sexo prevaleció para el sexo masculino en proporciones similares a lo reportado. De igual manera predominó el parto eutócico y de término con peso adecuado a la edad gestacional. Los pacientes son producto de la primera gesta en más de una cuarta parte de los casos. Esto hablaría en parte de que las complicaciones perinatales son más frecuentes en las primíparas. Estas complicaciones asociadas al parto tales como hipoxia perinatal, distocias, prematuridad, etc. Son las que con mayor frecuencia se han asociado. Cabe mencionar que los datos del periodo perinatal no han sido descritos en trabajos publicados acerca de la hepatitis neonatal de células gigantes.

En este estudio el grupo sanguíneo más frecuentemente reportado es O Rh + (50%) y en segundo lugar en frecuencia el A Rh+ (36%). Desconocemos el significado de esta observación. Sin embargo, no hay en la literatura un precedente de ello. Esto pudiera tener relación con la prevalencia y asociación de enfermedades congénitas que se asocian a HLA.

De acuerdo a la literatura actual los pacientes con el padecimiento que nos ocupa deberían de iniciar su evaluación diagnóstica a los 14 días de vida extrauterina. En nuestro estudio desafortunadamente observamos una edad de ingreso de 48 días y varios casos con edades que superan los 120 días. Es importante hacer el diagnóstico antes de los 120 días porque hay alteraciones anatómicas que son potencialmente corregibles. La edad de los pacientes al momento de la biopsia fue en promedio a los 81 días. Esto es aceptable aunque no ideal. De manera coloquial los expertos recomiendan realizar la biopsia entre los 90 y 120 días de vida. Esto se debe a que antes de los 90 días los cambios histológicos asociados serían poco evaluables y después de los 120 días el daño tisular probablemente sea demasiado avanzado. En promedio a los 21 días de hospitalizado se realizó la biopsia como uno de los abordajes finales en el diagnóstico del padecimiento. Este dato aparece como relativamente retardado si se considera que una alta proporción de los pacientes se abordan como colestasis neonatal y el tiempo para descartar una alteración anatómica es apremiante.

Sin embargo, analizando objetivamente cada uno de los casos, observamos que solamente el 10% de los casos cursan con acolia. Ante esta situación es de esperar que en los pacientes con estudio de hepatitis neonatal sea posible con toda calma programar la realización de una biopsia hepática. Es importante mencionar que solamente el 30% de los pacientes cursaban con hepatomegalia, por lo que la biopsia hepática percutánea deberá realizarse bajo guía ultrasonográfica en caso de no tener

hepatomegalia. La coordinación para realización de una biopsia hepática de estas características en nuestro medio es compleja.

En lo que respecta a los signos y síntomas de presentación nuestros resultados son acordes a la literatura teniendo como principal signo la ictericia que se presenta prácticamente en el 100% de los casos. La hipocolia y coluria fueron otros signos frecuentes. y signos como la hepatomegalia se registraron en solo 30% de los casos con una remisión de la misma hasta los 6 meses. De igual manera la acolia solo se presentó en el 5% de los casos. Ambos signos al encontrarse presentes en el menor número de pacientes hablan de la gravedad mínima del padecimiento. También la falta de cronicidad del padecimiento puede corresponder con estas frecuencias. La mayoría de las hepatopatías crónicas se presentan con hepatomegalia y acolia de manera constante y progresiva.

Cabe destacar que la coluria en nuestro estudio fue el primer signo de presentación y el primero en remitir. Además, esta remisión se presentó en su totalidad dentro de los primeros 6 meses de seguimiento. El resto de los signos y síntomas de presentación no se comportaron de esta manera

La hiperbilirrubinemia directa se manifestó al inicio de la enfermedad en 100% de los casos. El nivel plasmático de la misma disminuyó en intensidad a los 3 meses de evolución del padecimiento con una amplia varianza en los niveles del pigmento. En la totalidad de los casos la bilirrubinemia remitió a los 6 meses de seguimiento. En nuestros resultados cabe mencionar la persistencia de la hiperbilirrubinemia directa en un paciente que a la postre se diagnosticó como síndrome de Alagille y en la actualidad el paciente ya fue trasplantado.

Como se ha comentado previamente en este trabajo la etiología del padecimiento en la mayoría de las veces es multifactorial. Se sabe de la presencia de múltiples factores asociados a la presentación de hepatitis neonatal. En nuestro estudio el factor más frecuentemente asociado es la sepsis neonatal. Esta entidad como bien se conoce, puede de manera asociada desarrollar hepatitis reactiva. La alta incidencia en nuestro centro de sepsis neonatal puede explicar que esta sea la principal causa de hepatitis neonatal.

En segunda instancia encontramos la hiperbilirrubinemia indirecta. Este factor no se encuentra descrito en otras series. Cabe mencionar que por tratarse este de un centro de referencia de tercer nivel, el alto grado de complejidad de las patologías neonatales atendidas suelen elevar la incidencia de hiperbilirrubinemia indirecta. Los autores consideramos que esta entidad se encuentra asociada a otras complicaciones sistémicas que de igual manera se pueden manifestar como hepatitis reactiva y con ello tener una presentación de hepatitis neonatal. Consideramos que para futuras revisiones y estudios en torno a hepatitis neonatal la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta debe siempre ser tomada en cuenta.

En tercer lugar encontramos la utilización de nutrición parenteral total como factor asociado. Este ya se ha reportado previamente en la literatura.

El patrón histológico de la hepatitis neonatal ha sido descrito como de células gigantes. Los casos estudiados concuerdan en su gran mayoría con lo descrito en la literatura pues se seleccionaron los casos una vez realizado el diagnóstico de hepatitis neonatal de células gigantes. Sin embargo, cabe destacar algunos puntos. Las características histológicas más frecuentemente descritas como son la arquitectura conservada, la transformación gigantocelular, el infiltrado inflamatorio pleomorfo y la hematopoyesis extramedular, las encontramos en la mayoría de nuestros casos. Sin embargo, algunos cambios descritos con frecuencia como la formación de pseudoacinos solamente los encontramos en un 60% de los casos. Más aún, la ductopenia que es referida como una manifestación histológica frecuente se presentó solo en 32% de los casos. Podemos por tanto asumir un patrón histológico en nuestros casos, característico y acorde a lo descrito en la literatura.

Una vez establecido el diagnóstico y habiendo destacado las manifestaciones asociadas a la presentación de la enfermedad, hablaremos de las causas etiológicas de la enfermedad. Dentro de las causas bacterianas que en la actualidad se describen, en conjunto con las virales ocupan no más de un 5% de las causas de hepatitis neonatal de acuerdo a Balistreri (20). En nuestro trabajo se reporta 40% de los casos son de origen bacteriano y viral, y de estos 16% de los casos el origen bacteriano y 24% de origen viral.

Es de llamar la atención el hecho, sin embargo al tratarse nuestro medio de un país en vías de desarrollo y en donde las condiciones emergentes de salud en la mayor parte de la población no son atendidas adecuadamente ni oportunamente, podría ser esta una de las razones por las que encontramos disparidad en este rubro al cotejarlo con los reportes internacionales.

De esta manera pues resta un 60% de los casos de hepatitis neonatal sin etiología. Sin embargo hay que mencionar que de estos 30 casos 14 de ellos pertenecen al grupo de pacientes con sepsis neonatal 2 con agente bacteriano o viral aislado, y 12 sin factor etiológico infeccioso aislado y en 8 de estos 12 pacientes recibieron nutrición parenteral total quedando de esta manera 18 casos 36% aun sin diagnóstico etiológico.

Mencionaremos también 8 casos con patologías agregadas al momento de presentación de la colestasis, 1 síndrome de Alagille, 1 caso de trisomía 21, 1 caso de síndrome de Sekel, 1 caso de diselasitosis, 1 caso de atresia intestinal que permaneció con ayuno prolongado, 2 casos de hipotiroidismo congénito, 1 caso de aplasia cutis, para un total de 8 casos 16%, sabemos bien que todos estos casos se encuentran asociados al desarrollo de colestasis neonatal.

En nuestro medio los medios para diagnosticar enfermedades con carácter genético como defectos en la síntesis y transporte de las sales biliares, la colestasis intrahepática familiar y enfermedades metabólicas, son de difícil acceso a nivel hospitalario, se podría atribuir los 10 casos restantes a estas patologías como causa de la hepatitis neonatal, sin embargo debido a la baja incidencia de estas enfermedades y en una muestra de 50 casos es poco probable que este sea la etiología de esos 10 casos. De tal manera que en nuestro estudio permanecieron 10 casos 20% sin causa etiológica, factor o enfermedad asociada a su presentación. Lo cual correspondería a hepatitis neonatal idiopática 10 casos 20% con respecto a un 15% reportado en la literatura.

Es de importancia destacar que en los 50 casos descritos en este trabajo no se realizaron en el 100% las pruebas diagnósticas requeridas Vgr. 22 casos sin perfil de TORCH completo, 20 casos sin perfil de hepatitis viral completo, 60% sin urocultivo a su ingreso, y 38% sin VDRL; siendo todas estas enfermedades prevalentes en nuestro medio. Lo anterior podría suponer un incremento en la exactitud diagnóstica en caso de realizarse los mismo en el 100% de los pacientes con colestasis neonatal.

Como ultimo comentario mencionaremos que se realizo la determinación de alfa 1 antitripsina en 14 pacientes y llama la atención el nivel por debajo de los limites esperados en 13 de los 14 casos, lo cual nos invita a pensar en la probable asociación de hepatitis neonatal de células gigantes y niveles bajos de alfa 1 antitripsina, y del mismo modo la duda de la normalización de los mismo al remitir la enfermedad.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio es claro que la hepatitis neonatal de células gigantes sigue siendo multifactorial en su origen. Y que se han logrado identificar la mayoría de las causas etiológicas de la entidad. A pesar de los recientes desarrollos en la metodología diagnóstica, en el entendimiento de la fisiopatología de la colestasis intrahepática y el amplio rango de genes implicados en las bases moleculares de muchas enfermedades previamente enigmáticas, aun no es posible esclarecer en la totalidad de los casos la etiología de la enfermedad, y que en países en vías de desarrollo, debido a la escasez en la disponibilidad de medios este porcentaje de pacientes sin etiología se incrementa. Es evidente que las manifestaciones clínicas, los factores asociados y la histología, son acordes con lo reportado en la literatura, así como la evolución a mediano y largo plazo. Finalmente es evidente la necesidad de realizar mayores esfuerzos en el campo de la evaluación diagnóstica, realizar de manera uniforme y metodológica el abordaje de los pacientes y promover la referencia temprana de los pacientes a centros especializados en el diagnóstico del padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dick M, Mowat P. **Hepatitis syndrome in infancy.** An Epidemiological survey with 10 years of follow up . *Arch Dis Child.* 1985;60:512-516.
- 2.- Danks DM, Campbell PE. **Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and billiaru atresia.** *Arch Dis Child* 1977;52:360-7.
- 3.- Vergagni M. **Liver Disease in infancy a 20 years perspective.** *Gut* 32; Suppl. 1991;123-128s.
- 4.- Creig J, Landing BH. **From of hepatitis in the neonatal period simulating billiary atresia.** *Arch Pathol* 1952;54:321-3.
- 5.- Stormon MO Dorney S. **The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis.** *J Pediatr Child Heart.* 2001;37:47-50.
- 6.- Rosenthal P **Neonatal hepatitis and congenital infections,** En Suchi F Sokol R Balistieri W. *Liver disease in children.* Second ed. Lippincon & Wilkins pp 2001;239-252.
- 7.- Koopen NR. Muller M. **Molecular mechanisms of cholestasis: causes and consequences of impaired bile formation.** *Biochim Biophys Acta* 1998;22:1-17.
- 8.- Watkins JB. **Neonatal cholestasis: developmental aspects and current concepts.** *Semin Liver Dis* 1996;13:276-288.
- 9.- Desmet VJ. **Vanishing bile duct disorders.** *Prog Liver Dis* 1992;10:89-121.
- 10.- McEvoy CF, Suchy FJ **Biliary tract disease in children.** *Pediatr Clin North Am* 1996;43:75-98.
- 11.- Danks DM Campbell PE. **Prognosis of babies with neonatal hepatitis.** *ArchDis Child* 1977;52:368-372.
- 12.- Bates MD. Bucuvalas JC. **Biliary atresia: pathogenesis and treatment.** *Semin Liver Dis* 1998;18:281-293.
- 13.- Nishinomiya F. Abukawa D. **Relationships between clinical and histological profiles of non-familial idiopathic neonatal hepatitis.** *Acta Peditr Jpn* 1996;38:242-247.
- 14.- Balistreri WF. Grand R. **Billiary atresia current concepts and research directions.** *Hepatology* 1996;23:1682-1692.
- 15.- Tazawa Y. Abukawa D. **Idiopathic neonatal hepatitis presenting as neonatal hepatic siderosis and steatosis.** *Dig Dis Sci* 1998;43:392-96.
- 16.- Shet TM. Kandalkar BM. **Neonatal hepatitis – an autopsy study od 14 cases.** *Ind Pathol Microbiol* 1998;41:77-84.

- 17.- Park WH, Kim SP. **Electron mycroscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis.** *J Pediatr Surg* 1996;31:367-384.
- 18.- Moore L, Bourne AJ. **Hepatocellular carcinoma following neonatal hepatitis.** *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17:601-610.
- 19.- Phillips MJ, Blendis LM. **Syncytial giant-cell hepatitis:sporadic hepatitis with distinctive pathological features.** *N Engl J Med* 1991;324:455-460.
- 20.- Balistreri WF, Becerra JA. **Whatever Heppened to “Neonatal Hepatitis”?.** *Clin Liver Dis* 2006;10:27-53.
- 21.- Balistreri WF. **Neonatal cholestasis-medical progress.** *J Pediatr* 1985;106:171-84.
- 22.- Balistreri WF, Becerra JA. **Intrahepatic cholestasis:** summary o fan American Association for the Study of Liver Disease single.topic conference. *Hepatology* 2005;42:222-235.
- 23.- Moyer V, Freese DK, **Guidelines for the evaluation of cholestasis jaundice in infants.** Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.

ANEXOS

Apendice 1: Diagnóstico diferencial de las entidades asociadas con Hepatitis Neonatal (22).

I. Hepatitis neonatal esporádica

A. Colestasis asociada con infección

1. Bacteriana

- a. Sepsis (ej. Infección de vías urinarias)
- b. Listeria
- c. Sífilis
- d. Otras

2. Virales (Infecciones virales congénitas)

- a. Citomegalovirus (CMV)
- b. Herpes simple virus
- c. Enterocitopatogénico
- d. Hepatitis B/VIH
- e. Parvovirus B19
- f. Otros

B. Colestasis asociada a toxinas

1. Colestasis asociada a Nutrición Parenteral Total
2. Drogas

C. Hipoxia/Hipoperfusión

D. Misceláneas

1. Linfocitosis hemofagocítica
2. Lupus neonatal

E. Idiopáticas

II. Hepatitis neonatal familiar (genéticas)

A. Formas hereditarias de colestasis neonatal

1. Desórdenes del transporte y secreción de las membranas
 - a. Desórdenes de la secreción canalicular
 1. Deficiencia en el transporte de ácidos biliares
 - i. persistente progresiva
 - ii. recurrente benigna
 2. deficiencia en el transporte de fosfolípidos
 3. Fibrosis quística (deficiencia en el transporte de iones)

b. Complejo multiorganos

1 Deficiencia en FIC1

- i. Persistente progresivo (Enfermedad de Byler tipo 1)
- ii. Recurrente benigna

2. síndrome ictiosis-colangitis esclerosante
3. síndrome artrogriposis, colestasis falla renal
4. síndrome de linfedema colestasis
5. deficiencia de alfa 1 antitripsina
2. desordenes de la síntesis y conjugación de los ácidos biliares
3. desordenes de la embriogenesis
 - a. Síndrome de Alagille
 - b. malformaciones de la placa ductal
4. No clasificados
 - a. Síndrome de McCune-Albright

B. Enfermedades metabólicas

1. Defectos en el ciclo de la urea
 - a. deficiencia de arginasa
2. desordenes en el metabolismo de los metales
 - a. enfermedad neonatal por almacenamiento de hierro
 - b. sobrecarga de hierro infantil no Wilson
3. desordenes en el metabolismo de los lípidos
 - a. Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
 - b. enfermedad por almacenamiento de esteres de colesterol
 - c. Enfermedad de Wolman
4. desordenes en el metabolismo de los carbohidratos
 - a. galactosemia
 - b. fructosemia
 - c. Glucogenosis tipo IV
5. Desordenes en el metabolismo de los aminoácidos
 - a. Tirosinemia
6. enfermedades mitocondriales

C. Endocrinas/genéticas

1. Hipotiroidismo
2. Panhipopituitarismo
3. Trisomía 21 (y otras trisomías)

D. Idiopática

Apéndice 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Registro: _____ Edad: _____ a _____ m
Sexo: a) F b) M Peso al nacer: a) PAEG b) PBEG
Edad de presentación: _____ m _____ d
Edad al diagnóstico: _____ m _____ d
Edad a la biopsia: _____ m _____ d
Días de hospitalización a la presentación: _____
Días de hospitalización a la biopsia: _____
Edad al EGRESO: _____ m _____ d DEFUNCIÓN a) SÍ b) NO

I. PATOLOGÍA ASOCIADA

- | | | | |
|----------------------------------|-------|-------|-------------|
| 1. SEPSIS NEONATAL: | a) SÍ | b) NO | |
| 2. ENTEROCOLITIS NECROZANTE | a) SÍ | b) NO | |
| 3. PATOLOGÍA PULMONAR | a) SÍ | b) NO | Cuál: _____ |
| 4. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA | a) SÍ | b) NO | Cuál: _____ |
| 5. SÍNDROMES ASOCIADOS | a) SÍ | b) NO | Cuál: _____ |
| 6. ALTERACIÓN CROMOSÓMICA | a) SÍ | b) NO | Cuál: _____ |
| 7. CARDIOPATÍA CONGÉNITA | a) SÍ | b) NO | Cuál: _____ |
| 8. EXANGUÍNEO TRANFUSIÓN | a) SÍ | b) NO | Cuál: _____ |
| 9. HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA | a) SÍ | b) NO | |

II. UTILIZACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL a) SÍ b) NO

Duración: _____ Edad al inicio: _____
Ciclado a) SÍ b) NO Parámetros máximos _____

III. CUADRO CLÍNICO

SÍNTOMA O SIGNO	EDAD DE PRESENTACIÓN	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	NEGATIVIZACIÓN
1.-			
2.-			
3.-			
4.-			
5.-			

VI. EVOLUCIÓN

SIGNOS Y SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO O PRESENTACIÓN	3 MESES	12 MESES
Ictericia			
Hepatomegalia			
Ascitis			
Hipocolia			
LABORATORIO			
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
Bilirrubina total			
AST			
ALT			
Fosfatasa alcalina			
Albúmina			
Globulina			
TP			
TTP			
Hemoglobina			
Hematocrito			
Plaquetas			
Leucocitos			
Colesterol			
Triglicéridos			
GGT			