



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**COMPARACION DE HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS NIÑOS CON  
HEPATITIS NEONATAL IDIOPÁTICA PROGRESIVA Y NO PROGRESIVA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y  
NUTRICION PEDIATRICA**

PRESENTA:

**DRA. NORMA ANGELICA IBARRA GARCIA**

COTUTORES DE TESIS:

DRA. JUDITH FLORES CALDERON

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

DR. GUILLERMO RAMON GARCÍA



México D. F

2013



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).

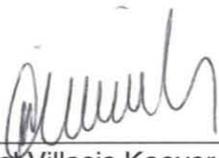
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM



---

Dra. Judith Flores Calderon  
Jefe del Departamento de Gastroenterología Pediátrica  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever  
Investigador Titular A Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica  
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

## INDICE DE CONTENIDOS

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. Resumen-----                    | 3  |
| 2. Antecedentes -----              | 4  |
| 3. Justificación -----             | 15 |
| 4. Planteamiento del problema----- | 15 |
| 5. Objetivo -----                  | 16 |
| 6. Material y métodos -----        | 18 |
| 7. Resultados -----                | 23 |
| 8. Discusión -----                 | 25 |
| 9. Conclusión -----                | 26 |
| 10. Referencias-----               | 27 |
| 12. Anexos -----                   | 29 |

## RESUMEN

Comparación de hallazgos histopatológicos de los niños con hepatitis neonatal idiopática progresiva y no progresiva.

*Antecedentes.* El síndrome de colestasis neonatal está constituido por un grupo de enfermedades que afectan el hígado y la vía biliar durante los primeros tres meses de vida, la hepatitis neonatal idiopática actualmente constituye del 10% a 15% de los casos. Histopatológicamente la característica en común es la presencia de células gigantes multinucleadas, además colestasis intrahepática o intracanalicular, infiltrado inflamatorio con numerosos eosinófilos, siderosis y fibrosis portal. El pronóstico de la HNI no se conoce con certeza; se ha reportado que pueden tener una evolución hacia resolución en el 80% de los casos y progresiva hacia enfermedad hepática crónica y cirrosis en más del 20% de los pacientes en un período de 8 a 12 meses.

*Objetivo.* Identificar y comparar las diferencias histopatológicas en las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis neonatal idiopática, entre los casos con resolución de la colestasis antes de los 6 meses y aquellos que progresan a enfermedad hepática crónica.

*Material y métodos.* Se realizó un estudio en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, retrospectivo, transversal, observacional y comparativo; en recién nacidos y lactantes con diagnóstico de hepatitis neonatal atendidos entre enero del 2006 a enero del 2012 y con seguimiento de por lo menos 6 meses posterior a la toma de biopsia hepática. Se evaluó por un mismo patólogo las características histológicas de las biopsias hepáticas. El análisis estadístico descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y dispersión.

*Resultados.* 15 pacientes cumplieron con los criterios de selección. La progresión de la enfermedad evaluada por puntaje de PELD fue de un 13.3% (2/15) y los que presentaron resolución fue 86.6% (13/15 pacientes). De las variables histológicas analizadas en los 15 casos, se encontró que los hallazgos más frecuentes fue la presencia de colestasis en grado moderada en el 46.6%, mientras que el 40% en grado severa. El infiltrado eosinofílico 60% en grado leve, 33.3% moderado, células gigantes el 46.6% en grado leve, 36.6% en grado moderado y 13.3% en grado severo. La eritropoyesis se presentó en grado leve en el 33.3%, el 26.6% en grado moderada y 40% no la presentó, por último la fibrosis portal la mayor parte de los pacientes se encontró en grado leve y moderada con un 46.6% y 40% respectivamente.

*Conclusión.* Los hallazgos histopatológicos en niños con hepatitis neonatal encontrados en nuestro estudio son semejantes a los reportados en la literatura.

En este estudio de acuerdo a los resultados obtenidos en la biopsias hepáticas y el tamaño de muestra, no fue posible realizar un estudio comparativo entre el grupo que presentó progresión con el grupo que presentó resolución;

Los casos que no se resuelven pueden corresponder a otras etiologías menos frecuentes, por lo que se requiere ampliar el estudio en estos pacientes a través de otros métodos como inmunohistoquímica y buscar intencionalmente mutaciones que provoquen colestasis.

## ANTECEDENTES

El síndrome de colestasis neonatal está constituido por un grupo de enfermedades que afecta el hígado y la vía biliar durante los primeros tres meses de vida, se presenta aproximadamente 1 en 2,500 recién nacidos vivos. Las causas que lo originan con mayor frecuencia son la atresia de vías biliares (AVB) y la hepatitis neonatal (HN), pero existen otros trastornos que pueden ser de tipo metabólico, genético o infeccioso <sup>(1)</sup>.

*La atresia de vías biliares* es la causa más común de colestasis neonatal extrahepática. La hepatitis neonatal idiopática que en años anteriores representaba más de un tercio de los casos con colestasis intrahepática, con el advenimiento de nuevos métodos de diagnóstico para enfermedades metabólicas y genéticas actualmente constituye entre el 10% a 15% de los casos. En países anglosajones se ha reportado que aproximadamente un 10% de los casos con colestasis intrahepática son causados por la deficiencia de alfa1-antitripsina y 20% por otros trastornos de tipo metabólico, infecciones congénitas, incluidos los causados por agentes incluidos en el Síndrome de TORCH que corresponde al 5% <sup>(2)</sup>. En nuestro medio no se conoce con exactitud, en hospitales de tercer nivel de atención se ha reportado: hepatitis neonatal idiopática 30-35%, atresia de vías biliares 25-30%, déficit de alfa 1antitripsina 7-10%, colestasis intrahepática 5-6%, sepsis 2%, infecciosas 1%, galactosemia 1%, endocrinas 1%.

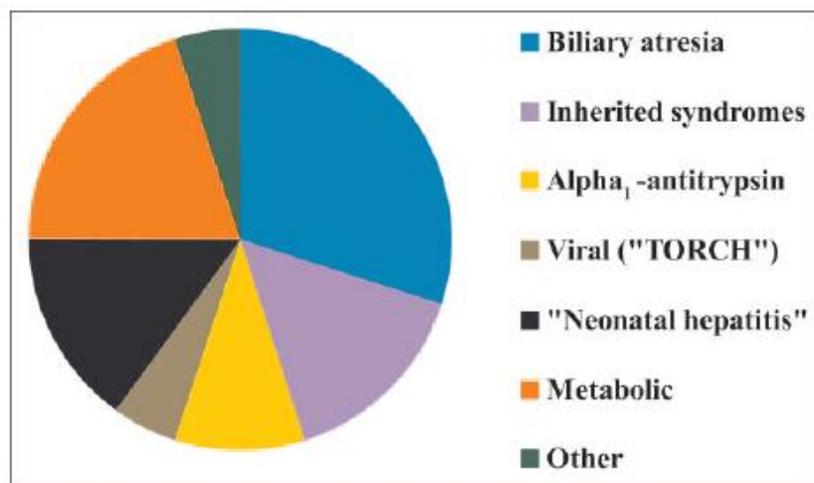


Figura. Incidencia estimada de trastornos importantes que producen enfermedad hepática colestásica.

La hepatitis neonatal idiopática (HNI) es un término que se ha usado para describir a la colestasis intrahepática neonatal prolongada en los primeros 6 meses de vida, cuya lesión histopatológica se caracteriza por la presencia de “células gigantes” y en la cual no se detecta alguna causa específica<sup>(3,4)</sup>. En algunas ocasiones pacientes que se han diagnosticado con HNI finalmente se ha encontrado que padecen alguna enfermedad como la deficiencia de alfa-1-antitripsina (10%), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) (25%), enfermedad por depósito de hierro o metabólicas (20%) o infecciones virales (por ejemplo, citomegalovirus o por virus Ebstein Barr) (5%) <sup>(5)</sup>. En la tabla 1 se muestran las etiologías que pueden causar colestasis.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de desórdenes asociados a hepatitis neonatal.

| INTRAHEPÁTICA                                       | DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO   |
|---|--|
| <b>I. HEPATITIS NEONATAL FAMILIAR</b>               |  |
| Alteración en el transporte y excreción de membrana | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración en la secreción canalicular               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Transporte de iones (fibrosis quística)</li> <li>b. Transporte de ácidos biliares: deficiencia BSEP: PFIC-2</li> <li>c. Transporte de fosfolípidos MDR 3: PFIC 3</li> </ol> </li> <li>2. Alteraciones (complejo/multiórganos)               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Deficiencia de FIC 1: PFIC tipo 1 (Byler)</li> <li>b. Colestasis con linfaedema (Sind. Aagaens)</li> <li>c. Deficiencia de alfa 1-antitripsina</li> </ol> </li> </ol> |
| Alteración de la biosíntesis y conjugación          | <p>Deficiencia de 3-oxo-4-esteridreductasa</p> <p>Deficiencia de 3B-hidroxi-5-C37 esteroides deshidrogenasa/isomerasa</p> <p>Deficiencia de oxisterol 7 alfa-hidroxilasa</p>   |
| Alteración en la embriogénesis                      | <p>Escasez de conductos biliares intrahepáticos sindromático (Alagille) y no sindromático</p> <p>Malformaciones de la placa ductal (Fibrosis hepática congénita)</p>   |

|  |  |
|--|--|
| Alteración metabólica                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Defectos del ciclo de la urea</li> <li>2. Metales: Depósito de hierro y cobre</li> <li>3. Lípidos: Niemann-Pick C, Enfermedad depósito de colesterol</li> <li>4. Carbohidratos: Galactosemia, fructosemia, glucogenosis</li> <li>5. Aminoácidos : Tirosinemia, citrulinemia</li> </ol> |
| Endócrino/genéticos                      | Hipotiroidismo/Síndrome de Down  |
| Idiopática                               | “Hepatitis neonatal idiopática”  |
| <b>II. HEPATITIS NEONATAL ESPORÁDICA</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedad perinatal (Hipoxia o isquemia)</li> <li>2. Infección viral (CMV, Herpes, VHB, Parvo B19)</li> <li>3. Bacterias: Sepsis (vías urinarias), listeria, sífilis</li> <li>4. Otros: NPT, drogas, hipoxia, hipoperfusión, lupus neonatal, linfocitosis</li> </ol>                  |

Tomado de: Balistreri WF. Clin Liver Ds 2006; 10:27-53

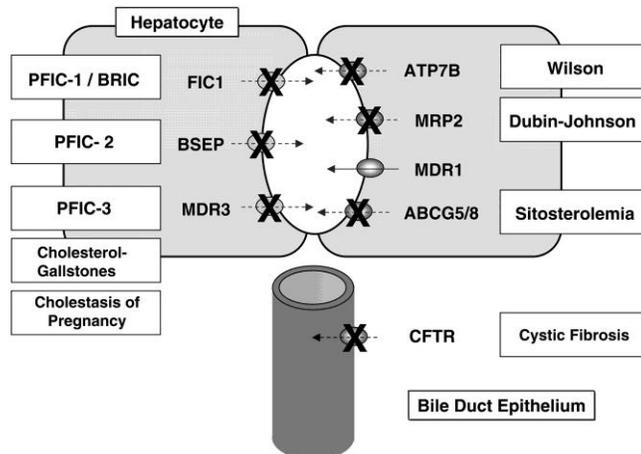
En el grupo en el que no se logra documentar ninguna causa se han descrito 2 formas de evolución clínica: la primera es una forma clínica denominada esporádica, tiende a recuperarse y que se presenta en 80% de los casos y la otra llamada familiar con tendencia a la progresión que corresponde al 20% de los casos con colestasis intrahepática <sup>(6)</sup>.

Estos casos que progresan pueden corresponder a colestasis intrahepáticas familiares de origen genético y en las que se han identificado diferentes mutaciones en relación a la biosíntesis y transporte de los ácidos biliares, de estas las mutaciones mejor identificadas constituyen aquellas en las que existe un defecto en los transportadores para la formación de bilis y se ha definido en las tres formas (tabla 2 y figura 1) <sup>(7)</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de los defectos de transporte canalicular

| Enfermedad                               | Síntomas                               | Hallazgos de laboratorio | Gen mutación     | Producto de función del gen         |
|--|--|--------------------------|------------------|-------------------------------------|
| <b>CIPF tipo 1 (enfermedad de Byler)</b> | Colestasis ,<br>Diarrea                | GGT sérica<br>baja       | ATP8B1<br>(FIC1) | Aminofosfolípidos                   |
| <b>CIPF tipo 2</b>                       | Colestasis                             | GGT sérica<br>baja       | ABCB11<br>(BSEP) | Bomba exportadora de sales biliares |
| <b>CIPF tipo 3</b>                       | Colestasis                             | GGT sérica<br>elevada    | ABCB4<br>(MDR3)  | Fosfatidilcolina                    |
| <b>BRIC tipo 1</b>                       | Cuadros<br>periódicos de<br>colestasis | GGT sérica<br>baja       | ATP8B1 (FIC1)    | Aminofosfolípidos                   |
| <b>BRIC tipo 2</b>                       | Cuadros<br>periódicos de<br>colestasis | GGT sérica<br>baja       | ABCB11<br>(BSEP) | Excreción de sales biliares         |

RONALD P. J. OUDE ELFERINK, COEN C. PAULUSMA, and ALBERT K. GROEN.  
Hepatocanalicular Transport Defects: Pathophysiologic Mechanisms of Rare Diseases.  
GASTROENTEROLOGY 2006;130:908–925



**Figura 4.** Defectos hereditarios en el transporte hepatocelular

La CIPF tiene un patrón progresivo que lleva al desarrollo de cirrosis e inclusive cáncer hepatocelular. La morbilidad esta en relación a las consecuencias de la colestasis crónica como es la malabsorción, deficiencia de vitaminas liposolubles y desarrollo de descompensación por cirrosis biliar. Los pacientes, en particular con CIPF 1 y 2, a menudo desarrollan prurito intratable: el desvío biliar ha sido utilizado como un tratamiento

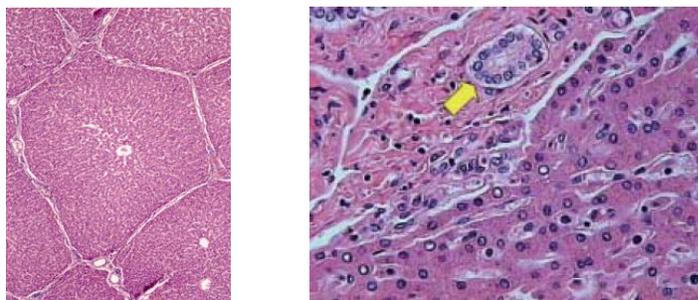
efectivo para el prurito y hay algunas pruebas de que la enfermedad hepática mejora después de este procedimiento, sin embargo algunos requieren de trasplante hepático por este problema o bien por la progresión a cirrosis descompensada<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico de CIFP debe considerarse en todo niños con colestasis en los que se haya excluido previamente obstrucción de la vía biliar extrahepática, causas específicas como son infecciones y enfermedades metabólicas y en los cuales puede detectarse niveles séricos de gamma-glutamyl transferasa normales o bajos<sup>(2)</sup>.

La biopsia hepática en los niños con colestasis intrahepática está indicada en todos los casos en que se observa persistencia de hiperbilirrubinemia directa. Es útil para evaluar el grado de inflamación, necrosis o fibrosis. <sup>(8)</sup>.

La arquitectura normal del hígado es el lobulillo hexagonal, se dispone alrededor de la vena centrolobulillar, con espacios porta en tres de sus vértices. El acino triangular tiene como base los vasos penetrantes que nacen de las venas porta y las arterias hepáticas hacia el parénquima. El vértice está formado por la vena centrolobulillar. La zona 1 es la más cercana al aporte vascular, la zona 3 rodea las venas centrolobulillares terminales y la zona 2 es la zona intermedia. Los hepatocitos situados en la proximidad inmediata de los espacios porta reciben el nombre de placa limitante y forman un borde discontinuo en torno al mesénquima del espacio porta. Entre los cordones o trabéculas hepatocitarias existen sinusoides vasculares. Entre los hepatocitos contiguos se forman canalículos biliares, canales de 1 a 2mm de diámetro, constituidos por depresiones de las membranas plasmáticas de las células vecinas y separados del espacio vascular por uniones íntimas; el flujo biliar pasa por sus luces en dirección a los conductos biliares interlobulillares, situados en los espacios porta <sup>(9)</sup>. (figura 2)

Figura 2



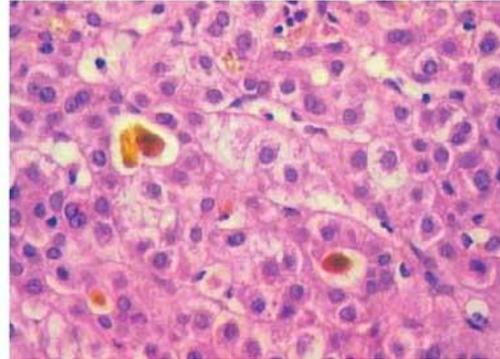
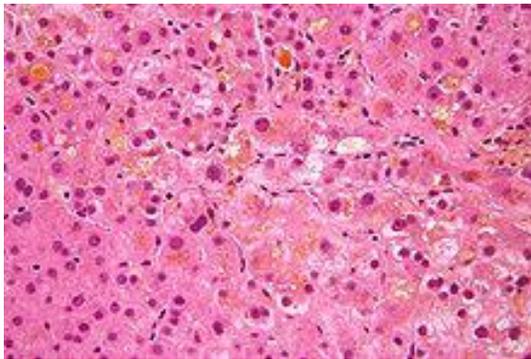
Histología del hígado normal. Presencia de hepatocitos, estroma de tejido conectivo y conductillo biliar (flecha). Lóbulos hepáticos clásicos en hígado normal, se visualiza triada portal y vena centrolobulillar.

La colestasis de origen obstructivo y hepatocelular tienen en común la acumulación de pigmentos biliares en el interior del parénquima hepático. La obstrucción del árbol biliar tanto intra como extrahepática hace que la bilis distienda los conductos biliares corriente arriba. La colestasis obstructiva prolongada induce a degeneración espumosa de los hepatocitos así como destrucción focal del parénquima originando lagos biliares y si la obstrucción no se elimina conducirá a la fibrosis portal <sup>(9)</sup>. (figura 3 )

Figura 3

A

B



A) Microfotografía HyE con colestasis intracitoplasmática. B) Microfotografía HyE que muestra parénquima hepático con leve colestasis intracitoplasmática y taponamiento colangiolar.

Los patrones histopatológicos a diferenciar en niños con colestasis son: la hepatitis neonatal, la obstrucción de la vía biliar extrahepática y la ductopenia<sup>(10)</sup>.

Desde el punto de vista morfológico, la hepatitis neonatal intrahepática se caracteriza principalmente por la presencia de transformación giganto-celular de los hepatocitos en zona centrolobulillar, estos hepatocitos típicamente pueden tener de 4 a 10 núcleos de localización periférica, a menudo tienen citoplasma anfófilo que asemeja proliferación de retículo endoplásmico; la colestasis puede ser intracelular y/o intracanalicular <sup>(11)</sup>, otras alteraciones son cambios lobulillares caracterizados por necrosis focal, agrandamiento celular con balonamiento citoplasmático <sup>(12)</sup> y focos de hematopoyesis extramedular lobular en específico eritropoyesis<sup>(11)</sup>. La hematopoyesis fisiológicamente tiene su inicio al comienzo de la gestación en el saco vitelino hasta la edad de 6 a 8 semanas, posteriormente el hígado comienza a ser el órgano de producción predominante y a las 20 semanas la médula ósea se convierte en el principal órgano de hematopoyesis y se mantiene como el principal reservorio de población circulante de células del sistema inmunológico, sin embargo puede persistir la producción hepática cuando existen procesos infecciosos <sup>(8)</sup>.

En cuanto al proceso inflamatorio en los espacios porta se observa celularidad con predominio de numerosos eosinófilos en el caso de inflamación aguda.

La fibrosis portal se observa con tinción de tricrómico de Mason en 30% de las biopsias. Puede ser portal y lobular y se describe según el grado de afectación como leve, moderada y severa.

La siderosis puede localizarse en hepatocitos o más frecuente en células de Kupffer<sup>(11)</sup>. Es importante mencionar que la siderosis no es exclusiva de la hepatitis neonatal al igual que la transformación gigantocelular de los hepatocitos, se ve en otras entidades, como en los trastornos de la síntesis de ácidos biliares, colestasis intrahepática familiar progresiva, enfermedad de Niemann Pick, deficiencia de alfa-1-antitripsina y sepsis<sup>(12)</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado por Torbenson y colaboradores en Hospital John Hopkins y la Universidad de Chicago, se estudiaron las características histológicas de pacientes con hepatitis neonatal de células gigantes, se analizaron 62 biopsias hepáticas, la hematopoyesis extramedular fue la más frecuente observada con un 74%, la colestasis lobular fue catalogada de leve a moderada y se observó con predominio de patrón canalicular en el 84% de los casos; a pesar de que no se observó ductopenia, fue difícil observar los conductos biliares en 32% sobre todo en los espacios porta pequeños, mientras que la proliferación ductal leve se observó en el 16% a diferencia de un 5% con proliferación moderada. La fibrosis estuvo presente en 30% de las biopsias. En este estudio los casos fueron idiopáticos en un 49%, con hipopituitarismo 16%, Atresia de vías biliares 8%; síndrome de Alagille 6%, colestasis familiar progresiva 6% y otras causas en el 17%<sup>(11)</sup>.

En otro estudio realizado por Bellomo y colaboradores en el Instituto Pediátrico de la Escuela Médica en la Universidad de Sao Paulo, se analizaron 86 biopsias de niños con colestasis antes de los 3 meses de edad se encontró que 50 correspondieron a casos con hepatitis neonatal idiopática, en 18 se documentó etiología infecciosa y en 18 casos de tipo genético, metabólico o endocrinológico. Comparando las biopsias de los niños con HNI de otras causas se reportó con respecto a los hallazgos histopatológicos que el grado de colestasis no tuvo diferencias significativas entre los 3 grupos ( $p=0.078$ ), la presencia

de células gigantes no mostro significancia ( $p=0.144$ ), la presencia de eosinófilos en infiltrado inflamatorio no difirió entre los 3 grupos y solo se observo diferencia significativa en la eritropoyesis en las biopsias con HNI ( $p < 0.05$ ). Con respecto al grado de fibrosis portal y la presencia de tabiques no hubo diferencias entre los de HNI con los de otras etiologías <sup>(8)</sup>.

Algunos hallazgos histopatológicos de la HNI se han reportado en biopsias de niños en los que llega a diagnosticarse alteraciones en la biosíntesis y transporte de ácidos biliares y cuyo comportamiento clínico corresponde a colestasis familiar progresiva descrita en diferentes tipos (tabla 3)<sup>(13)</sup>. Histopatológicamente la característica en común es la presencia de células gigantes multinucleadas; para la tipo 1 la presencia de bilis granular por microscopia electrónica, en la tipo 2 la ausencia del anticuerpo contra la proteína transportadora de sales biliares y la tipo 3 por ausencia de la glucoproteína resistente multidroga por inmunohistoquímica.

**Tabla 3.** Características Histológicas de colestasis Intrahepática.

| DESORDEN                               | CARACTERISTICAS MAYORES DE HISTOPATOLOGIA HEPATICA   |
|--|--|
| CIFP 1                                 | Hepatocitos con mínimos cambios balonzantes<br>Colestasis canalicular leve<br>Transformación gigantocelular poco común<br>Ninguna o leve reacción ductal<br>Bilis granular en canalículo en microscopia electrónica  |
| Deficiencia BSEP                       | Colestasis en zona 3 > zona 1<br>Nidos de colestasis en hepatocitos balonzantes<br>Transformación común gigantocelular (persiste después de la infancia)<br>Fibrosis perivenular, pericelular y periportal con progresión a cirrosis<br>Reacción ductal leve<br>Conductos biliares interlobulares normales |
| Deficiencia MDR3                       | Colestasis hepática<br>Transformación gigantocelular<br>Reacción ductal<br>Daño en conductos biliares interlobulares (estadios tempranos)  |
| Defecto en síntesis de ácidos biliares | Daño hepático celular<br>Transformación giganto celular<br>Colangiilitis Inflamatoria fibrogénica periportal   |
| Síndrome de Alagille                   | Falla para formación de conductos biliares más pequeños o rápida regresión<br>Conductos biliares interlobulares: colangiopatía humeante  |

BSEP bomba transportadora de sales biliares; CIFP 1 colestasis intrahepática familiar 1; MDR3 proteína resistente multidroga 3.

Lefkowitz JH. Hepatobiliary pathology. Current opinion in Gastroenterology 2006;22:198-208.

En cuanto a la fibrosis en la CFIP tipo 2 y 3 hay fibrosis portal, y la progresión depende de la edad de los pacientes, en la tipo 2 la cirrosis micro nodular se ha descrito en varios pacientes en el segundo y tercer año de vida. En general los lactantes presentan transformación gigantocelular con o sin inflamación, la colestasis suele ser canalicular predominante en la zona 3 y tardíamente puede aparecer escases de conductos biliares interlobulares, la fibrosis progresa de centrilobular a centroportal. En la tipo 3 o MDR3 en biopsias tempranas existe proliferación ductal con ligera inflamación y por lo general leve fibrosis portal, sin lesiones epiteliales biliares o fibrosis peri ductal; algunos autores han definido la proliferación epitelial como la proliferación ductal verdadera, en comparación con la tipo 1.

Actualmente los anticuerpos específicos para las proteínas mutadas pueden detectarse mediante inmunohistoquímica., lo que ha permitido un diagnóstico definitivo patológico para estas entidades <sup>(14)</sup>. Ver tabla 4

**Tabla 4.** Diagnóstico de colestasis familiar progresiva intrahepática.

|                                    | PFC1<br>FIC1 ("Byler") | PFIC2<br>BSEP<br>ácidos biliares  | PFIC3<br>MDR3<br>Fosfolípidos                    |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--|
| GGT<br>AB séricos                  | NI / ↓<br>+++          | NI / ↓<br>+++                     | ↑↑<br>++   |
| Estudio especial: para diagnóstico | ME: bilis granular     | Inmunohistoquímica proteína: BSEP | Ac<br>↑↑↑ Colesterol<br>↓↓ Fosfolípidos biliares |

Shneider B.L. Progressive intrahepatic cholestasis: mechanisms, diagnosis, and therapy. *Pediatr Transplantation* 2004;8:609-612.

## PRONÓSTICO

Los niños con HNI pueden evolucionar hacia la progresión o recuperarse. Se considera progresión cuando la colestasis persiste por más de 3 meses de vida, mientras que la recuperación ocurre cuando se normalizan los niveles de bilirrubina sérica alrededor de los 6 meses de edad <sup>(15)</sup>.

Para evaluar el grado de severidad de la colestasis intrahepática en los niños con HNI se pueden utilizar las escalas de Child Pugh y PELD durante el primer año de vida. Desde la

primera evaluación clínica y durante el seguimiento del paciente <sup>(16)</sup>. La escala de Child-Pugh se ha utilizado como parámetro de pronóstico para niños con enfermedad hepática crónica que evalúa signos clínicos y bioquímicos de insuficiencia hepática como ascitis, encefalopatía, nivel de albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina o INR <sup>(17)</sup>. Recientemente se ha utilizado la escala de PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática en pediatría. Esta escala nos da un valor numérico entre 1 (menos grave) hasta mayor de 40 (muy grave) para determinar qué tan urgente es realizar un trasplante hepático en los siguientes 3 meses <sup>(18)</sup>. Ha sido adoptada por algunos organismos internacionales como UNOS (United Network for Organ Sharing) para determinar la severidad de la enfermedad hepática y priorizar el ingreso a una lista de espera para trasplante hepático pediátrico. Este sistema de valoración utiliza valores de laboratorio objetivos (tiempo de protrombina, INR, albúmina y bilirrubina total) y estandarizados para evitar la variabilidad interobservador o interinstitucional.

En el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI se hizo un seguimiento a 5 años (2004 -2009) de niños con colestasis neonatal con HNI, encontrando que el 63% (19/30) tenía un curso clínico favorable con resolución de la colestasis en aproximadamente 6 meses después del diagnóstico. Sin embargo, el 37% (11/30) mostró colestasis progresiva a partir de los 3 meses de vida, con deterioro de la función hepática y progresión a cirrosis biliar, con alteración en el estado nutricional. El 16% (5 niños) se presentó prurito en los primeros 3 meses de vida. En el 36% (11 niños) se encontró en la biopsia hepática la presencia de células gigantes (“hepatitis de células gigantes”). De los pacientes con curso transitorio 2/30 (6%) tenían CHILD C en contraste con los pacientes de curso progresivo 3/30 (10%), en los primeros 6 meses de vida. Se observó que los niños con HNI que presentaron CHILD C en los primeros 6 meses tenían un OR 3.2 de cursar con colestasis intrahepática progresiva en comparación con los niños que no presentaban CHILD C en los primeros 6 meses de vida. Si bien, en los resultados se identificó que la persistencia de colestasis por más de seis meses, así como el desarrollo de insuficiencia hepática evaluado con el índice Child-Pugh parece asociarse con un mal pronóstico, el número de casos incluido fue una limitante para determinar si efectivamente son variables estadísticamente relacionadas con el pronóstico <sup>(19)</sup>.

El pronóstico de la HNI no se conoce con certeza; se ha reportado que pueden tener una evolución progresiva hacia enfermedad hepática crónica y cirrosis en más del 20% de los pacientes <sup>(20)</sup>. En los casos que se llega a identificar alguna colestasis con patrón familiar o secundario a alguna enfermedad metabólica tienen mal pronóstico, sin embargo no hay estudios realizados en nuestro país, y es frecuente observar que progresen a enfermedad hepática terminal en un período de 8 a 12 meses <sup>(5)</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

En los últimos años las enfermedades colestásicas progresivas que se manifiestan en el período neonatal se han caracterizado mejor, lo que ha permitido reconocerlas con más precisión. En nuestro país, la hepatitis neonatal es una causa frecuente de consulta en los servicios de Gastroenterología Pediátrica, en el caso de hepatitis neonatal idiopática su evolución y pronóstico no se conoce con exactitud, por lo que es importante analizar si las características histopatológicas en las biopsias hepáticas pueden ser un factor pronóstico con respecto a la evolución progresiva o de remisión del paciente.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hepatitis neonatal idiopática (HNI) es una entidad que cursa con colestasis en la etapa neonatal y que puede prolongarse hasta los primeros 6 meses de vida, en algunas ocasiones puede progresar a enfermedad hepática crónica y desarrollar cirrosis. Los estudios relacionados con el curso clínico y pronóstico de este grupo de niños son muy limitados y no se han realizado estudios donde se haya explorado si las características histopatológicas tienen alguna relación con la evolución, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Existen diferencias en los hallazgos histopatológicos de la biopsia hepática, entre los pacientes con hepatitis neonatal idiopática que se resuelve antes de los 6 meses y los que progresan después de 6 meses de evolución?

## **OBJETIVOS GENERALES**

- Identificar las diferencias histopatológicas en las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis neonatal idiopática entre los casos con resolución de la colestasis antes de los 6 meses y aquellos que progresan a enfermedad hepática crónica.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir el grado de colestasis, infiltrado inflamatorio, la presencia de células gigantes, grado de eritropoyesis y fibrosis portal de las biopsias hepáticas de niños con hepatitis neonatal idiopática.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

- En aproximadamente el 30% de los pacientes con hepatitis neonatal idiopática que progresan a hepatopatía crónica, en la biopsia hepática se observará fibrosis portal grave e infiltrado inflamatorio de moderado a grave, mientras que estos hallazgos ocurren en menos del 10% de los casos que se resuelven.

## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS**

**LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.** Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI,

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** Retrospectivo, transversal, observacional y comparativo.

**POBLACION DE ESTUDIO.** Recién nacidos y lactantes con diagnóstico de hepatitis neonatal atendidos entre el año 2006 al 2012.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática secundaria a hepatitis neonatal idiopática
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Con biopsia hepática realizada dentro de los 3 primeros meses de vida.
4. Pacientes con seguimiento dentro hospital por lo menos 6 meses después de haber tomado la biopsia hepática.

### **Criterios de exclusión**

1. Tinción inadecuada de biopsia hepática.
2. Al revisar laminilla de biopsia hepática se diagnostique otra etiología.
3. Expedientes clínicos incompletos donde no se pueda clasificar a los pacientes por CHILD o PELD a los 9 meses de vida, por falta de datos de laboratorio.

### **Tamaño de muestra**

Se calculó que es necesario estudiar a 65 pacientes considerando una fórmula para la comparación de dos proporciones, bajo los siguientes supuestos:

Alfa: 95%, Beta: 80%, proporción 1: 30%, proporción 2: 10% (diferencia: 20%)

**Muestra:** Tipo de no probabilístico, de casos consecutivos.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

| VARIABLE  | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION    | DEFINICION CONCEPTUAL  | DEFINICION OPERACIONAL  | UNIDADES DE MEDICION                 |
|---|------------------|-----------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Edad en toma de biopsia hepática</b>         | Demográfica      | Cuantitativa continua | Tiempo de vida   | Se investigará la edad en el momento en que se realizó la biopsia hepática  | Meses                                |
| <b>Género</b>                                   | Demográfica      | Cualitativa nominal   | Características fenotípicas que califican al sujeto en género femenino o masculino                             | Sexo Fenotípico   | Masculino<br>Femenino                |
| <b>Estado nutricional</b>                       | Demográfica      | Cualitativa nominal   | Es la situación clínica resultado final del balance entre ingesta y requerimientos de nutrientes <sup>49</sup> | Se determinará el score Z de peso/edad y talla/edad.  | Sin desnutrición<br>Con desnutrición |
| <b>Child-Pugh Score</b>                         | Dependiente      | Cualitativa ordinal   | Parámetro de pronóstico para niños con enfermedad hepática crónica   | Con base a datos bioquímicos extraídos de expediente después de los 6 meses del diagnóstico, Se utilizará el software de la UNOS. <sup>cita</sup> | Child A<br>Child B<br>Child C        |
| <b>PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease)</b> | Dependiente      | Cuantitativa continua | Escala para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática pediátrica y la urgencia de realizar trasplante      | Con base a datos bioquímicos extraídos de expediente después de los 6 meses del diagnóstico, Se utilizará el software de la UNOS. <sup>cita</sup> | Puntuación de 0 a 40                 |
| <b>Colestasis en biopsia hepática</b>           | Independiente    | Cualitativa ordinal   | Depósitos de pigmento biliar en los hepatocitos  | En la evaluación de una biopsia hepática <sup>cita</sup>  | Leve<br>Moderado<br>Severo           |
| <b>Eosinofilia en infiltrado inflamatorio</b>   | Independiente    | Cualitativa ordinal   | Eosinófilos en espacios porta  | En la evaluación de una biopsia hepática  | Leve<br>Moderado<br>Severo           |
| <b>Células gigantes</b>                         | Independiente    | Cualitativa ordinal   | Transformación de hepatocito en patrón gigante celular   | En la evaluación de una biopsia hepática <sup>cita</sup>  | Leve<br>Moderado<br>Severo           |

| VARIABLE               | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION  | DEFINICION CONCEPTUAL            | DEFINICION OPERACIONAL                                   | UNIDADES DE MEDICION       |
|------------------------|------------------|---------------------|----------------------------------|--|----------------------------|
| <b>Eritropoyesis</b>   | Independiente    | Cualitativa ordinal | Agrupaciones de eritroblastos    | En la evaluación de una biopsia hepática <sup>cita</sup> | Leve<br>Moderado<br>Severo |
| <b>Fibrosis portal</b> | Independiente    | Cualitativa ordinal | Ensanchamiento de espacios porta | En la evaluación de una biopsia hepática <sup>cita</sup> | Leve<br>Moderado<br>Severo |

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y comparativo para conocer los hallazgos histopatológicos asociados al pronóstico en niños con HNI con colestasis intrahepática progresiva, para llevarlo a cabo se realizará lo siguiente:

1. Se identificaron a los niños con diagnóstico de colestasis secundaria a hepatitis neonatal.
2. Se identificaron los casos de hepatitis neonatal idiopática, una vez que se excluyeron todas las posibles etiologías conocidas de colestasis intrahepática a través del protocolo de estudio para colestasis neonatal (Anexo 1).
3. Únicamente se revisaron expedientes y laminillas de pacientes a los cuales se les realizó biopsia hepática
4. Se obtuvieron de expediente escrito y electrónico los datos demográficos, edad al momento de toma de biopsia, estado nutricional así como la escala de Child-Pugh para determinar progresión o recuperación de hepatitis y escala de PELD, a los 6 meses posteriores a toma de biopsia
5. El estudio histopatológico fue realizado por un patólogo pediatra experto. La revisión se realizó en corte seriado de parénquima hepático obtenido por biopsias en cuña, con las tinciones de hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff (PAS) para glucógeno, tricómico de Massón para fibrosis y colágena y fibras reticulares, todas ellas como parte del estudio de rutina.
6. Se evaluó en las biopsias en forma semicuantitativa la colestasis, fibrosis, infiltrado eosinofílico, transformación giganto-celular y hematopoyesis. La siderosis y

hemosiderosis no fue evaluada porque parte de las tinciones de rutina no esta contemplada la tinción de Pearls. Ver Anexo 2.

7. Antes de la evaluación se determinó la variabilidad intraobservador, mediante la revisión de 10 biopsias, en dos momentos diferentes, con un periodo entre cada observación de por lo menos 3 semanas. Para lograrlo, las laminillas se codificaron y se revisaron en una secuencia diferente a lo realizado en la primera evaluación. El análisis estadístico fue por kappa ponderada; el valor fue mayor de 0.70, entonces se consideró que había adecuada consistencia y se procedió a la revisión de todas las laminillas.
8. Los resultados se vaciaron en una hoja de recolección de datos por cada paciente (Anexo 3).
9. A partir de cada una de las hojas de recolección de datos se procedió a capturarla en una base de datos electrónica en Excell.
10. Una vez completa la recolección de datos se procedió a análisis y, posteriormente se realizó la escritura de la tesis.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

*Análisis descriptivo:* de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para las cualitativas: frecuencias simples y porcentajes, para las cuantitativas: mediana o desviación estándar

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud en su artículo 17, fue un estudio sin riesgo, ya solamente se utilizó la información de los expedientes clínicos y lo obtenido a partir del análisis de las biopsias ya tomadas de cada paciente. Por lo anterior, no fue necesaria la elaboración de una carta de consentimiento informado.

Toda la información se manejó de manera confidencial, evitando la identificación de los sujetos.

Antes de inicio del proyecto, se solicitó evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

## **FACTIBILIDAD**

Recursos humanos: Médico residente de Gastroenterología Pediátrica, médico patólogo el cual evaluó las biopsias hepáticas de los pacientes incluidos en estudio.

Recursos materiales: Hojas, lápices, computadora, expedientes clínicos.

Recursos financieros: Durante el estudio se colectaron los datos clínicos, bioquímicos e histológicos que se realizan normalmente en estos pacientes, lo que no implicó costos adicionales.

## **RESULTADOS**

En el periodo comprendido entre enero del 2006 y enero del 2012, en el hospital del Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó biopsia hepática a 30 pacientes con diagnóstico de hepatitis neonatal idiopática, sin embargo solo 15 pacientes cumplieron con los criterios de selección. Los 11 pacientes restantes no se incluyeron, porque no se localizaron las biopsias hepáticas (n = 6) o los expedientes clínicos (n = 5) y con seguimiento menor de 6 meses (n=4).

De los 15 pacientes, 11 del sexo masculino y 4 fueron de sexo femenino. La edad en el momento de la toma de biopsia fue de 1 mes a 3 meses, con una mediana de 2 meses. El estado nutricional, en el 54.5% (n = 6) se encontraba afectado. La severidad del daño hepático fue: el 100% de los pacientes se encontraban en grado B de la clasificación de Child-Pugh; mientras de acuerdo al PELD la variación fue de 3 a 24 puntos, siendo la mediana de 15.

Posterior a la toma de la biopsia hepática, los 15 pacientes fueron seguidos por 6 meses.

### **Comparación de quienes progresaron y no progresaron en cuanto al daño hepático**

De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, el 73.3% (n=11) que al momento de la biopsia presentaban grado B, mejoraron, es decir, en el momento de la última evaluación estaban en grado A, el 26.6% restante (n=4) se mantuvieron en grado B.

En cuanto a la puntuación de PELD al final del seguimiento el rango fue de 1 a 19 puntos, con mediana de 1, solo 2 pacientes presentaron incremento en puntaje. La progresión de la enfermedad evaluada por puntaje de PELD fue de un 13.3% (2/15 pacientes) y un 86.6% (13/15 pacientes) presentaron resolución.

### **Hallazgos histopatológicos**

Todas las biopsias fueron analizadas por un mismo patólogo. Previamente se realizó una prueba inter e intraobservador en forma aleatoria en 10 biopsias encontrando una concordancia del 100%.

De las variables histológicas evaluadas semicuantitativamente en los 15 casos, se encontró que los hallazgos más frecuentes fue la presencia de colestasis en grado

moderada en el 46.6%, mientras que el 40% en grado severa. El infiltrado eosinofílico 60% en grado leve, 33.3% moderado y solo un paciente sin infiltrado, células gigantes casi la mitad, es decir el 46.6% en grado leve, 36.6% en grado moderado y 13.3% en grado severo. La eritropoyesis se presentó en grado leve en el 33.3%, el 26.6% en grado moderada y 40% no la presentó, por último la fibrosis portal la mayor parte de los pacientes se encontró en grado leve y moderada con un 46.6% y 40% respectivamente.

Debido a que la muestra es pequeña y solo 2 pacientes fueron catalogados con hepatopatía crónica, no fue posible realizar una comparación significativa entre ambos grupos en cuanto a las características histopatológicas.

**TABLA 2.** Hallazgos histopatológicos en las biopsias hepáticas de 15 pacientes con diagnóstico de hepatitis neonatal idiopática.

| PACIENTE | COLESTASIS |   |   |   | EOSINOFILIA |   |   |   | CELULAS GIGANTES |   |   |   | ERITROPOYESIS |   |   |   | FIBROSIS |   |   |   |   |
|----------|------------|---|---|---|-------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---------------|---|---|---|----------|---|---|---|---|
|          | N          | L | M | S | N           | L | M | S | N                | L | M | S | N             | L | M | S | N        | L | M | S |   |
| 1        |            |   |   | ✓ |             | ✓ |   |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          | ✓ |   |   |   |
| 2        |            |   | ✓ |   |             |   | ✓ |   |                  |   |   | ✓ |               |   | ✓ |   |          |   |   | ✓ |   |
| 3        |            |   | ✓ |   |             |   | ✓ |   |                  |   | ✓ |   |               | ✓ |   |   |          |   |   | ✓ |   |
| 4        |            |   | ✓ |   |             |   | ✓ |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          |   |   | ✓ |   |
| 5        |            |   |   | ✓ |             | ✓ |   |   |                  |   | ✓ |   |               |   | ✓ |   |          | ✓ |   |   |   |
| 6        |            |   | ✓ |   |             | ✓ |   |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          | ✓ |   |   |   |
| 7        |            |   |   | ✓ |             |   | ✓ |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          |   |   | ✓ |   |
| 8        |            | ✓ |   |   |             | ✓ |   |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          |   |   |   | ✓ |
| 9        |            |   |   | ✓ |             | ✓ |   |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          | ✓ |   |   |   |
| 10       |            |   | ✓ |   | ✓           |   |   |   | ✓                |   |   |   |               | ✓ |   |   | ✓        |   |   |   |   |
| 11       |            |   | ✓ |   |             | ✓ |   |   |                  |   | ✓ |   |               |   | ✓ |   |          |   |   | ✓ |   |
| 12       | ✓          |   |   |   |             | ✓ |   |   | ✓                |   |   |   |               | ✓ |   |   |          |   |   | ✓ |   |
| 13       |            |   |   | ✓ |             | ✓ |   |   |                  | ✓ |   |   |               | ✓ |   |   |          | ✓ |   |   |   |
| 14*      |            |   | ✓ |   |             | ✓ |   |   |                  |   |   | ✓ |               |   | ✓ |   |          | ✓ |   |   |   |
| 15*      |            |   |   | ✓ |             |   | ✓ |   |                  |   | ✓ |   |               | ✓ |   |   |          | ✓ |   |   |   |

N= Nula; L= Leve; M=Moderada; S=Severa

\* Pacientes con progresión de hepatopatía

## DISCUSION

La biopsia hepática se recomienda para el diagnóstico de colestasis de etiología desconocida o para proveer datos de hallazgos específicos de las ciertas enfermedades hepáticas.

En este estudio de acuerdo a los resultados obtenidos en las biopsias hepáticas y el tamaño de muestra, no fue posible realizar un estudio comparativo entre el grupo que presentó progresión con el grupo que presentó resolución; sin embargo es importante subrayar, que aunque la mayoría de los pacientes presentó resolución, dentro de todas las características histopatológicas analizadas, la eritropoyesis casi en el 50% no la presentó, a diferencia de la colestasis la cual se observó en la mayoría de los pacientes en grado moderada y severa.

La eritropoyesis es un criterio que se menciona está incrementado en procesos infecciosos, es decir, puede que nuestros pacientes los cuales presentaron en grado moderado, podrían considerarse de etiología infecciosa por otros virus menos frecuentes.

En nuestro estudio al igual que en el estudio de Bellomo y cols <sup>(8)</sup> no se encuentran diferencias significativas entre las diferentes características histopatológicas analizadas como para orientar a una probable etiología infecciosa o metabólica.

También es importante mencionar que los resultados obtenidos en la biopsia hepática de cada uno de los pacientes fue comparado con el reporte oficial de la biopsia hepática en los cuales se analizaron los criterios como colestasis, células gigantes, infiltrado inflamatorio eosinofílico y el grado de fibrosis, sin embargo en ninguno de ellos se reportó la eritropoyesis, por lo que consideramos debería realizarse en forma sistemática por el equipo de patología en los casos de hepatitis neonatal idiopática y posteriormente con una muestra mayor, observar si verdaderamente podría existir alguna diferencia o no.

De acuerdo a la revisión realizada por Lefkowitz JH <sup>(13)</sup>, los hallazgos histopatológicos en la colestasis intrahepática familiar progresiva en el tipo 1 la transformación gigante celular es poco común, mientras que en el tipo 2 y 3 sí lo es. En una revisión de Colestasis intrahepática familiar progresiva realizada por Davit y cols <sup>(21)</sup> el infiltrado inflamatorio es importante en el tipo 2 y una fibrosis portal importante al igual que en el tipo 3, así como proliferación ductal. En nuestro estudio no se descartó esta causa, por lo

que será necesario realizar inmunohistoquímica en todos los casos de HNI para poder descartar esta etiología.

El presente estudio no es comparativo con otros estudios en relación a los hallazgos histopatológicos y las diferencias existentes entre pacientes que progresan y no progresan, debido a que no hay estudios previos en la literatura de análisis de estas variables histológicas en hepatitis neonatal idiopática.

## **CONCLUSION**

Los hallazgos histopatológicos en niños con hepatitis neonatal encontrados en nuestro estudio son semejantes a los reportados en la literatura. Debido al escaso número de pacientes estudiados no se puede concluir que estos parámetros no puedan ser utilizados como predictores de mal pronóstico por lo que se necesita ampliar el estudio.

La hepatitis neonatal idiopática que no se resuelve puede corresponder a otras etiología menos frecuentes las cuales aún no se han descartado, como por ejemplo, una de ellas conocida como colestasis familiar intrahepática progresiva por lo que se requiere ampliar el estudio a través de otros métodos como inmunohistoquímica y buscar intencionadamente mutaciones que provoquen colestasis.

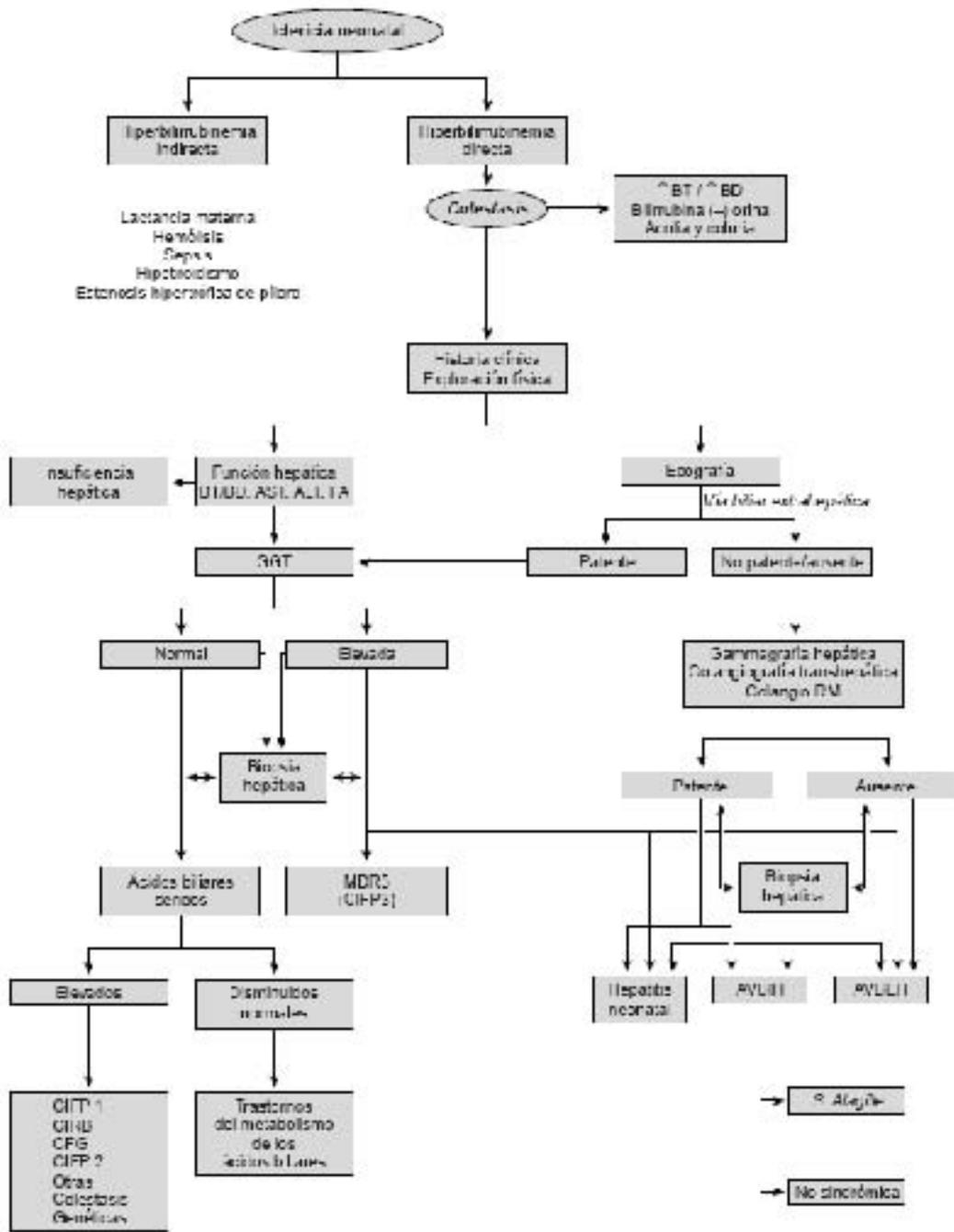
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, et al. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 4-21.
2. Suchy FJ. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Rev.* 2004;25:388-396
3. Suchy FJ. Approach of the infant with cholestasis. Suchy FK, Sokol RJ, Balistreri WF. *Disease of the Liver.* Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995; 1: 1357-1512.
4. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2000; 4: 753-763.
5. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “Neonatal Hepatitis”? *Clin Liver Dis.* 2006; 10: 27-53
6. Dellert S. Neonatal cholestasis, in: Walker WA, Durie P, Hamilton J. *Pediatr Gastroenterol Disease.* 2000, 3a. ed., Ontario: Decker:880-894
7. Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology.* 2006;130:908–925
8. Bellomo-Brandao MA, Escanhoela C, Meirelles L, et al. Analysis of the histologic features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis. *World J Gastroenterol* 2009 January 28; 15: 478-483
9. Robbins, Cotran, Kumar, Collins. *Patología estructural y funcional.* Ed. Mc Graw Hill, 6a. Edición, 2000. Pág.882-88
10. Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease: part 1. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1: 179-199.
11. Torbenson M, Hart J, Westerhoff M, et al. Neonatal Giant Cell Hepatitis: Histological and etiological findings. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1498–1503.
12. Koukoulis G, Mieli-Vergani G, Portmann B. Infantile liver giant cells immunohistological study of their proliferative state and possible mechanisms of formation. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 353-359.
13. Lefkowitz JH. Hepatobiliary pathology. *Current Opinion Gastroenterol* 2006;22:198-208
14. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) type 1,2 and 3: a review of the liver pathology findings. *Seminars in liver disease* 2011; 31: 1-10
15. Danks DM, Campbell PE, Smith AL et al. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1977; 52:368-372

16. Moyer V, Freese DK, Whittington PF et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-128
17. Endo M, Nasuyama H, Watanabe K et al. Calculation of biliary atresia prognostic index using a multivariate linear model. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1575-1579
18. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant* 2001; 7:567-580
19. Ledesma Ramírez S. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con colestasis neonatal. Tesis de examen recepcional para la subespecialidad en Gastroenterología Pediátrica. Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. 2009.
20. Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Suppl 1): S17-S23.
21. Davit SA, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:1-12.

# ANEXO 1

## ALGORITMO DE HEPATITIS NEONATAL



## ANEXO 2

### SISTEMA DE GRADUACIÓN UTILIZADO PARA EVALUAR PARÁMETROS HISTOLÓGICOS DE BIOPSIA HEPÁTICA

|  | LEVE   | MODERADO   | SEVERO  |
|--|--|--|---|
| <b>Colestasis</b>                                | Depósitos de pigmento biliar en algunos hepatocitos de la zona 3 del acino | Hepatocitos con pigmento biliar en dos acinos de la zona 3 asociado con la presencia de colestasis canalicular | La mayoría de los hepatocitos con pigmento biliar asociado con colestasis canalicular |
| <b>Eosinofilia en el infiltrado inflamatorio</b> | Raramente hay eosinófilos en algunos espacios porta                        | Algunos eosinófilos en varios espacios porta y raro en el parénquima   | Muchos eosinófilos en todos los espacios porta y parénquima                           |
| <b>Presencia de células gigantes</b>             | Ocurre en 30% de los hepatocitos   | Entre 30% y 60% de los hepatocitos   | >60% de los hepatocitos   |
| <b>Eritropoyesis</b>                             | Pocas agrupaciones de eritroblastos  | Algunas agrupaciones de eritroblastos  | Muchas agrupaciones de eritroblastos y megacariocitos                                 |
| <b>Fibrosis portal</b>                           | Discreto ensanchamiento de espacios porta                                  | Ensanchamiento de algunos espacios porta   | Ensanchamiento de todos los espacios porta  |

Bellomo-Brandao MA, Escanhoela C, Meirelles L, et al. Analysis of the histologic features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis. World J Gastroenterol 2009; 4:478-483

### ANEXO 3

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FOLIO \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_

NO. AFILIACION \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

PESO AL NACER \_\_\_\_\_

ESTADO NUTRICIONAL \_\_\_\_\_

BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ al momento de biopsia

BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ a los 6 meses

FECHA BIOPSIA HEPATICA \_\_\_\_\_ PQ \_\_\_\_\_

CHILD-PUGH (inicial) \_\_\_\_\_ CHILD-PUGH (6m posterior biopsia) \_\_\_\_\_

PELD (inicial) \_\_\_\_\_ PELD(6m posterior biopsia) \_\_\_\_\_

COLESTASIS INTRAHEPATICA PROGRESIVA SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

#### CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

|                           | LEVE | MODERADO | SEVERO |
|---------------------------|------|----------|--------|
| COLESTASIS                |      |          |        |
| EOSINOFILIA EN INFILTRADO |      |          |        |
| CELULAS GIGANTES          |      |          |        |
| ERITROPOYESIS             |      |          |        |
| FIBROSIS PORTAL           |      |          |        |

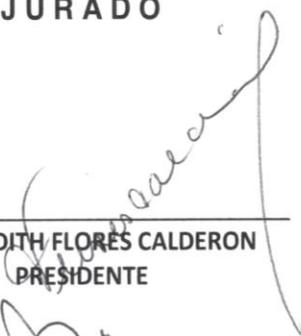
OTROS HALLAZGOS

---



**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM**

**JURADO**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. JUDITH FLORES CALDERON  
PRESIDENTE**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. JULIA ROCIO HERRERA MARTINEZ  
SECRETARIO**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. BEATRIZ GONZALEZ ORTIZ  
VOCAL**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES  
VOCAL**

  
\_\_\_\_\_  
**DR. HECTOR JAIME GONZALEZ CABELLO  
VOCAL**