

QUE HAY DE NUEVO EN... COLESTASIS NEONATAL

***Jornadas Nacionales del Centenario de SAP -
Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica***

Mendoza, 24 al 26 de Marzo 2011

Dra Margarita Ramonet
Hospital Nacional Prof. A Posadas
(Argentina) 

Colestasis Neonatal

- **Incidencia: 1: 2500 RNV**
 - *Etiologías*
 - Defectos metabólicos, endocrinológicos
 - Infecciones virales
 - Anormalidades anatómicas
 - Síndromes familiares
 - Defectos en la síntesis / transporte de AB y ácidos orgánicos
 - Idiopática: 15 – 20% de todos los casos

COLESTASIS CRONICA

Colestasis: es la alteración del flujo biliar normal y la retención en sangre y tejidos de los componentes excretados por la bilis.

Puede ser definida, según criterios:

- ***funcionales***
- ***bioquímicos***
- ***clínicos***
- ***histológicos***

COLESTASIS: Mecanismos

Producción de bilis en el hígado:

-  Alteración en la secreción canalicular desde los hepatocitos
-  Enfermedad primaria de los colangiocitos (mutaciones genéticas, drogas, tóxicos, virus)

Resultado final: alteración en la formación de bilis y de la circulación enterohepática de las sales biliares

NEONATO

PREDISPOSICIÓN
COLESTASIS



*Inmadurez de mecanismos involucrados en la
"Formación de Bilis"*

SUSCEPTIBILIDAD : **infección, enfermedades
genético- metabólicas, etc.**

NEONATO

“Colestasis Fisiológica”

- < Pool de Ácidos Biliares (AB)
- < Concentración duodenal de AB
- < Reabsorción intestinal de AB
- AB atípicos
- > AB séricos (4 - 6 meses)

COLESTASIS NEONATAL

Inmadurez Hepática

Múltiples Causas



Criterio Amplio

Exclusivamente Hepático

-Alteración en la formación de bilis por el hepatocito.

-Obstrucción del flujo biliar en el árbol biliar intra y/o extrahepático.

- ▶ Neonato: múltiples entidades se presentan con colestasis, tienen un cuadro clínico y laboratorio ~
- ▶ Establecer el diagnóstico precoz de enfermedades tratables
- ▶ Hepatopatías progresivas, sin tratamiento específico: apoyo nutricional y manejo de las complicaciones

COLESTASIS NEONATAL DIAGNÓSTICO

HEPATOCELULAR

OBSTRUCTIVA

VS

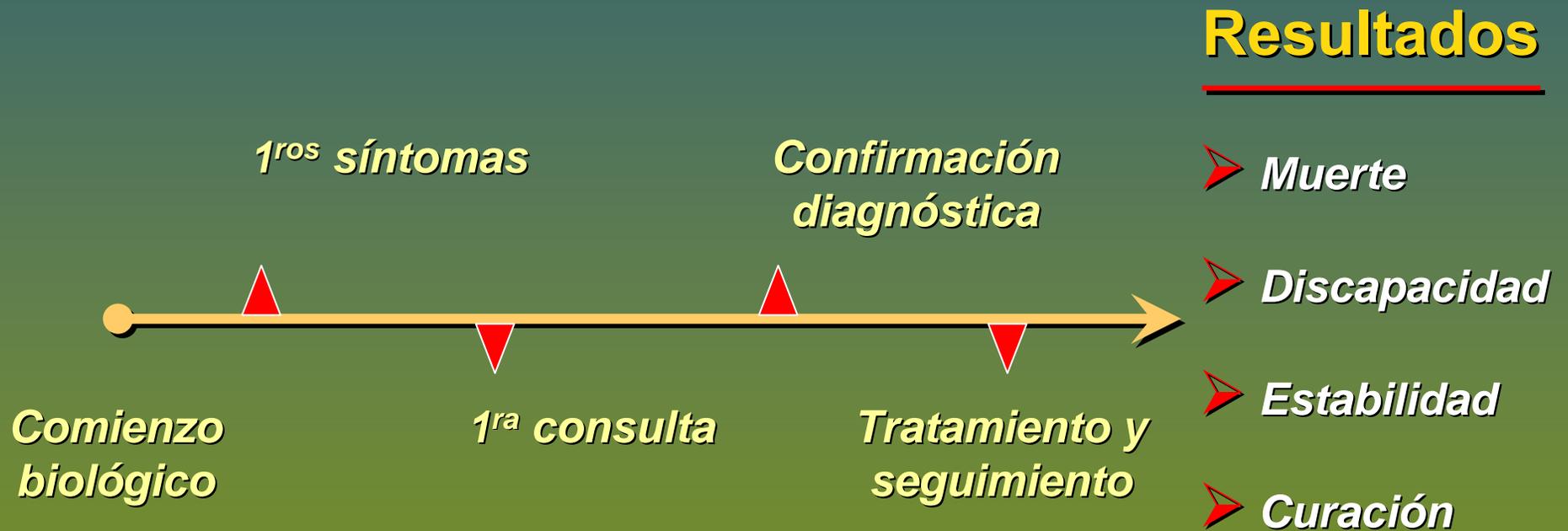
MÉDICO

QUIRÚRGICA

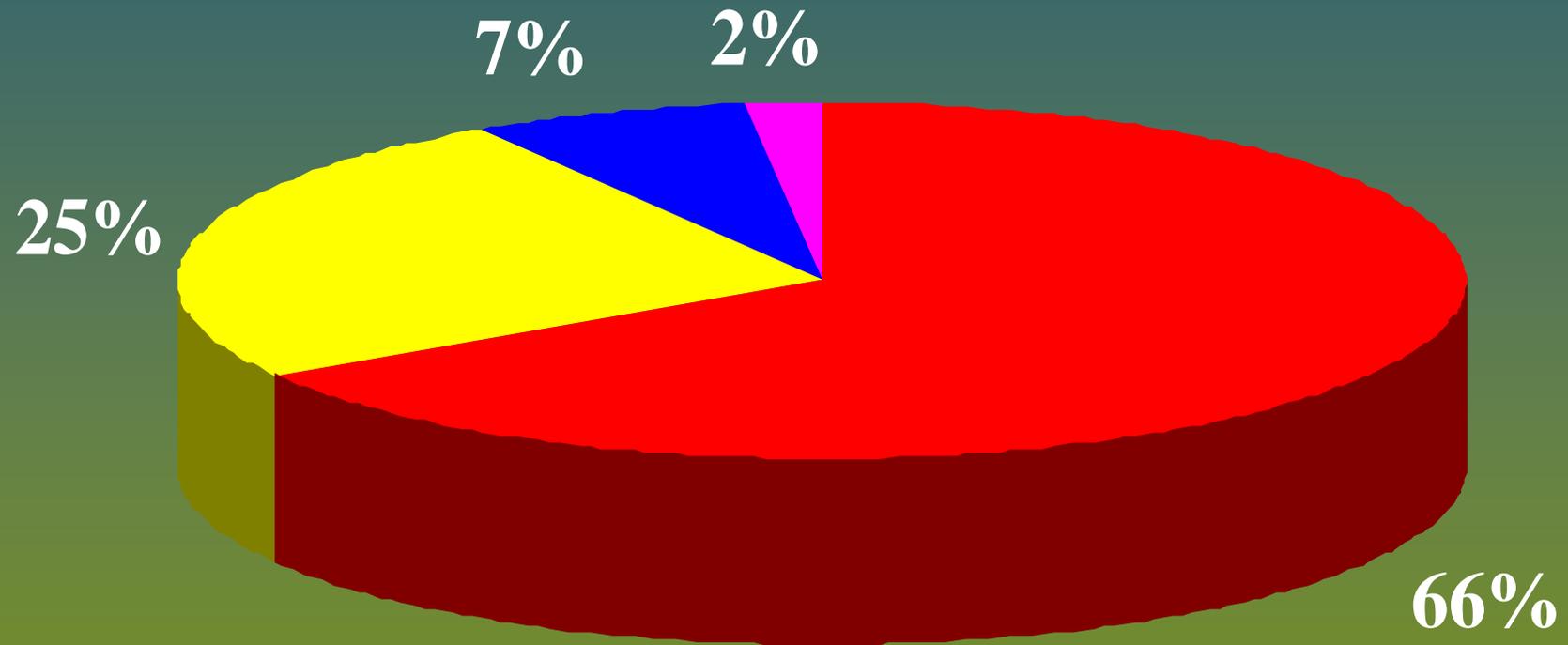


SEMEJANZA BIOQUÍMICA

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD CRÓNICA



Colestasis Neonatal: Diagnóstico Diferencial en 1970



■ "Hepatitis" Neonatal

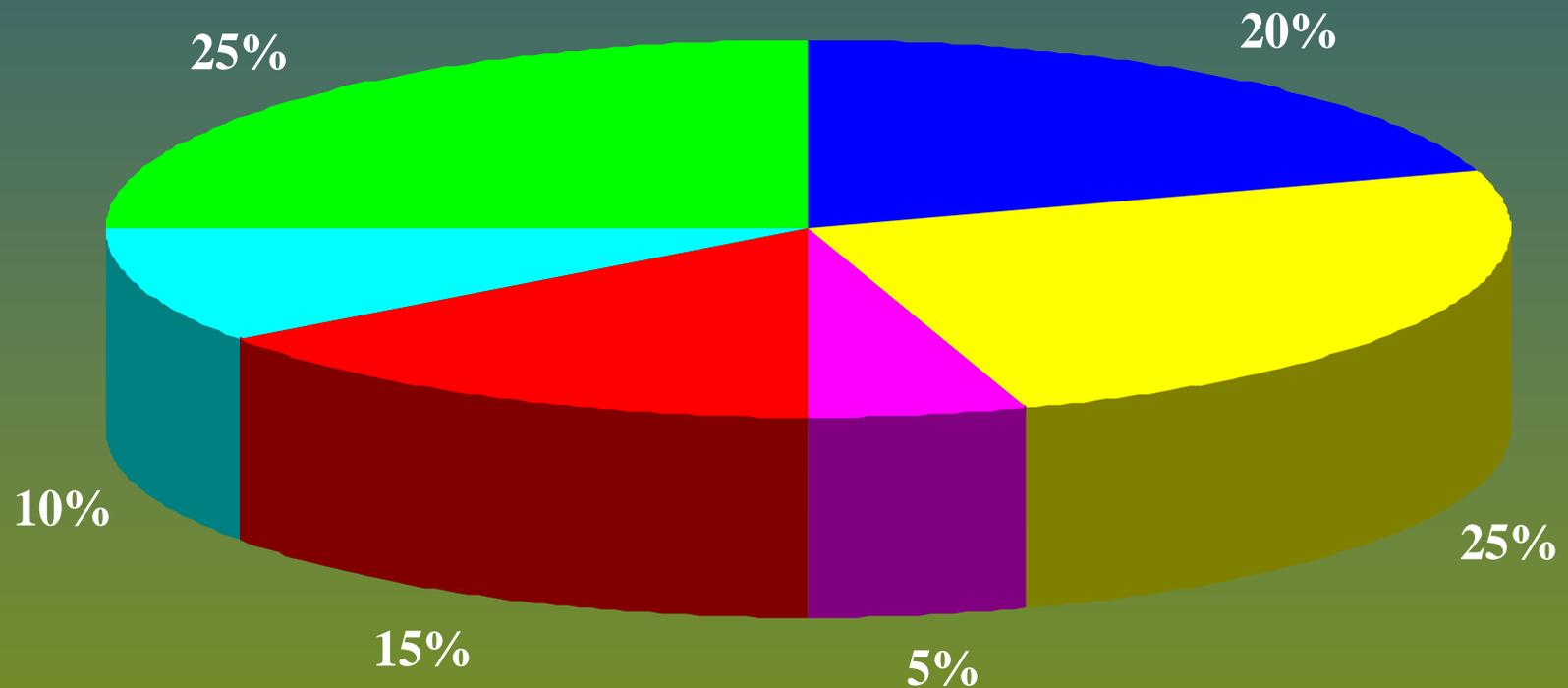
■ Miscelaneas

■ Atresia Biliar

■ "Viral" TORCH

Colestasis Neonatal: Diagnóstico Diferencial 2006

Heubi, J, AASLD, '06



■ Atresia Biliar

■ Enfermedades Metabolicas

■ Viral

■ Hepatitis Neonatal

■ Alfa 1 AT

■ S. Alagille & CIFP

COLESTASIS NEONATAL

Criterios clínicos

- ❖ *Valoración del color de las deposiciones durante 10 días*
- ❖ *Peso de nacimiento*
- ❖ *Edad de comienzo de la acolia*
- ❖ *Hepatomegalia*

Seguridad diagnóstica: 82%

Arch Franc Ped, 1977

ACTITUD PRACTICA EN COLESTASIS NEONATAL

- ***Diagnóstico etiológico precoz***
- ***Tratamiento de las causas accesibles***
- ***Seguimiento adecuado nutricional***
- ***Indicación de Trasplante Hepático***

Guías de Evaluación para Colestasis: recomendaciones de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

- El Comité examinó el valor de los tests diagnósticos utilizados para la evaluación de la Ictericia Colestática y como deben aplicarse en dichas situaciones clínicas.
- Las Guías proveen recomendaciones para el manejo en el 1er Nivel de Atención, indicaciones de consulta con el especialista y manejo del Pediatra Gastroenterólogo – Hepatólogo.
- Y también, desarrollaron un proceso que intenta incorporar la mejor evidencia disponible de la bibliografía, en conjunto con el consenso de expertos, cuando la evidencia es limitada.

Evaluación Inicial del Lactante Ictérico

- La meta continua siendo la detección precoz y el diagnóstico eficiente.
- No hay un test de “screening” que puedan predecir cual lactante va a desarrollar Colestasis.
- Por lo tanto, la detección de colestasis es patrimonio del reconocimiento clínico de ictericia, heces acólicas, y/o coluria, por los padres o el 1er Nivel de Atención.
- La recomendación es que cualquier RN que presente **ictericia a las 2 semanas** de vida debe ser evaluado con la determinación de **Bilirrubina total y directa**

En la búsqueda de Estrategias

Recomendación	Nivel de evidencia
• Biopsia hepática:	A
• δ GT:	C
• Centellograma:	A
• ERCP:	C
• Lipoproteína:	C
• Ecografía:	A
• Aspirado duodenal:	A

Conclusiones

- El diagnóstico rápido y efectivo de la causa de la Colestasis es un Desafío
- La mayoría de los tests diagnósticos que se usan para determinar la etiología son operador dependiente y variable en su utilidad, y muchos no son comúnmente realizados fuera de los Centros de referencia.
- El algoritmo diagnóstico debe ser útil y rápido
- La sensibilidad y especificidad de las pruebas es muy variable
- El diagnóstico de Colestasis Neonatal es una ***URGENCIA!!***

ATRESIA BILIAR

Presentación clínica

- Ictericia, acolia, coluria, hepatomegalia
- Habitualmente detectada en el control de los 2 meses
- Oportunidad perdida: como “ictericia por leche materna”: \Rightarrow retardo en el diagnóstico
- Laboratorio: Bi T 6 - 10 mg/dl
Bi D 3 - 8 mg/dl
 \uparrow Fosfatasa alcalina y γ GT

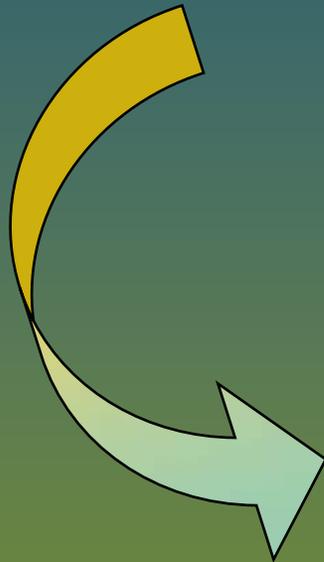
Fundamentación

- La consulta por Colestasis Neonatal es frecuente
- La detección precoz continua siendo un desafío
- La experiencia de Matsui & Dodoriki
- Estudio piloto “Programa de Screening” 1999-2002
- Inclusión rutinaria de la tarjeta en el control al mes de vida (Hospital Prof A. Posadas)
- Se está elaborando la inclusión del Programa a nivel Nacional

Razones que justifican el “screening” o tamizaje

- Un procedimiento que permita reconocer la enfermedad, desde los primeros síntomas.
- Ventaja: búsqueda activa de la enfermedad, mejora el pronóstico.
- Tamizado: aplicación de una prueba en escala masiva, para identificar los que posean alta probabilidad de padecer una enfermedad.

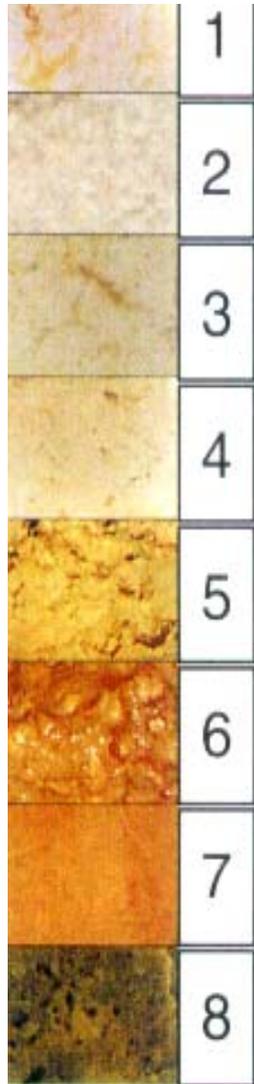
El “screening” debe cumplir los siguientes requisitos:



- ➔ **disponible**
- ➔ **fácil**
- ➔ **bajo costo**
- ➔ **no invasivo**
- ➔ **innocuo**

Instrumentos de la APS aplicables al método

- **Regionalizar**
- **Accesibilidad**
- **Extensión de la cobertura**
- **Tecnología apropiada**
- **Participación social**



Please write the appropriate number in the square below a few days before your baby's one month health check and do not forget in bring this card on the day of the health check

The stool colour of your baby most resembles

No.
.....

Date when you wrote the above number
.....

Name of your baby.....

Birthday of your baby.....

Name of the mother.....

The hospital where your baby was born
.....

Thanks for your cooperation
.....

Columns for the Doctor.

When a mother chooses one of the numbers from 1 to 4, please fill up the following blanks after you see the infant.

Jaundice (none, mild, severe)

Stool colour you saw (No.)

If the number is from 1 to 4, please call us as soon as possible (Tel. 0285-44-2111)

Screening for biliary atresia

Akira Matsui

Masami Dodoriki

THE LANCET

1995. Vol. 345,

N° 8958, p. 1181.

- **El Programa Nacional fue iniciado en Tochigi Prefecture. (Dr Akira Matsui)**
- **De los 147,337 niños que se les realizó el screening \Rightarrow 86 (0,06%) al mes: Acolia**



10 Atresia Biliar (Kasai: X: 53 d)

- **Sensibilidad: 67%; Especificidad 99,9%**

Matsui A, Lancet, '95

Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan

Chen S-M et al. Pediatrics, 2006

- Estudio Piloto Marzo 2002 a Diciembre 2003
- Cohorte: 119,973 niños de 49 Hospitales
- Tasa promedio de retorno: 65,2% (n: 78,184)
- Hipo – acolia: 94 \Rightarrow 44 se normalizaron
- Diagnóstico de Atresia Biliar: **29** (30,9%) **26 (SCC)**
Otras causas: 8 (8,5%)
- Kasai: **17 (58,6%)** antes de los 60 días



Stool Color Card Screening for infants aged one month



Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1er mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.

El color de la materia fecal de mi hijo se parece al N° _____ Fecha ____ - ____ - ____

Datos

Nombre y apellido del niño:

HC N°:

Fecha de nacimiento:

Hospital donde nació:

Nombre de la madre:

Fecha de control:

Para completar por el médico

Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta: Ictericia (No, Moderada o Severa).

Color de la materia fecal, comprobada por el médico. N° _____ Fecha ____ - ____ - ____

Si el N° corresponde del 1 al 4, por favor comunicarse lo antes posible con:

Versión en español

utilizada en el

Programa Piloto del

Hospital Nacional

Prof. A. Posadas

Sección Gastroenterología Pediátrica

Hospital Nacional P.A. Posadas - V. Sto. Haedo

Provincia de Buenos Aires

Teléfono: (011) 4469-9300 int. 1511

Fax: (011) 4469-9220



Sra. Mamá:

¿Trajo la Tarjeta?

Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1er mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.

El color de la materia fecal de mi hijo se parece al N° Fecha / /
HC N°:

Fecha de Nacimiento:

Hospital donde nació:

Nombre de la madre:

Fecha de control:

Para completar por el médico

Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta Ictericia (No, Moderada o Severa).



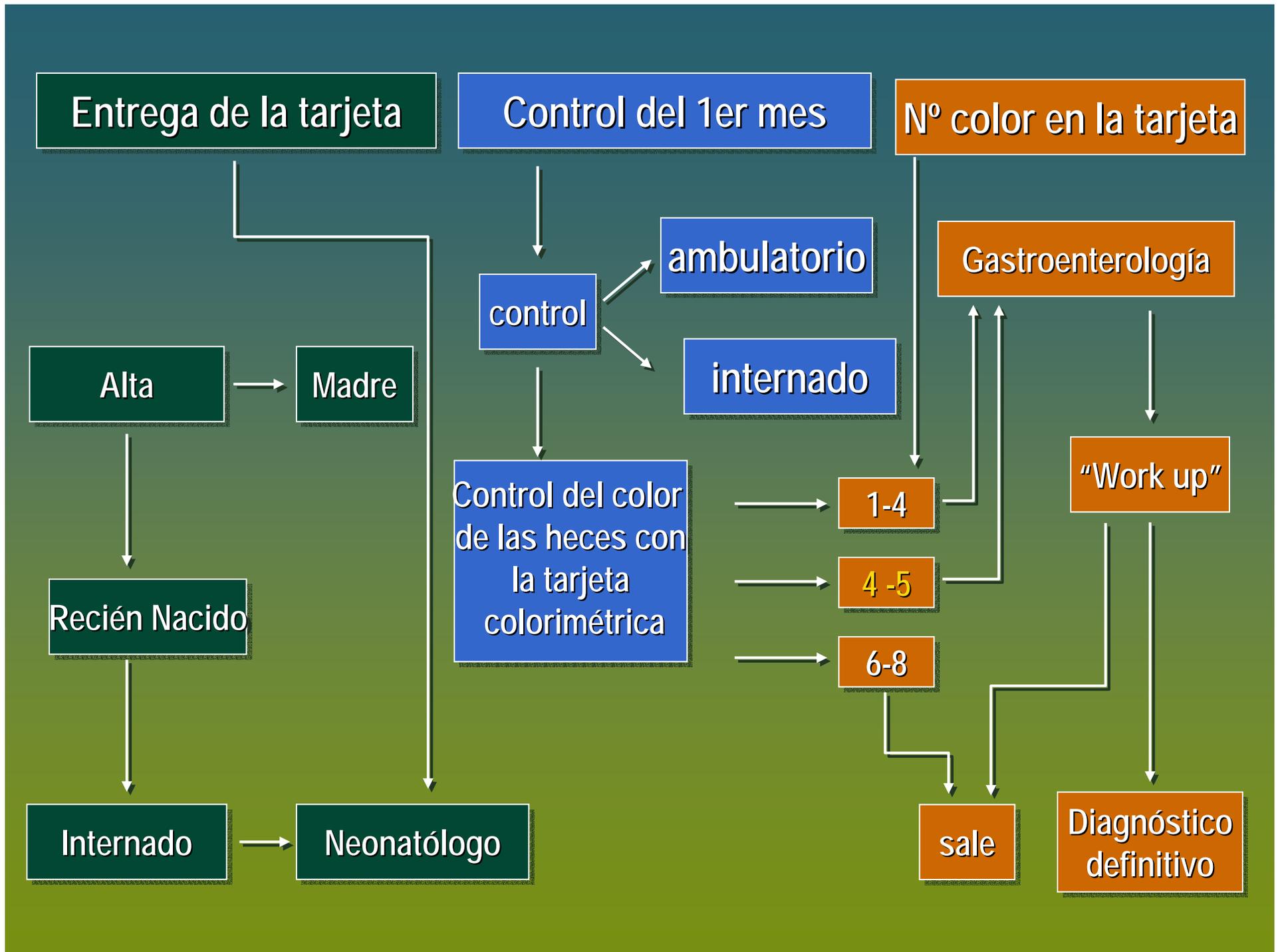
Si el N° corresponde del 1 al 4, por favor comunicarse lo antes posible con:

**Sección Gastroenterología Pediátrica
Hospital Nacional P.A. Posadas - V. Sto. Haedo
Provincia de Buenos Aires**

**Teléfono: (011) 4469-9300 int. 1511
Fax: (011) 4469-9220**

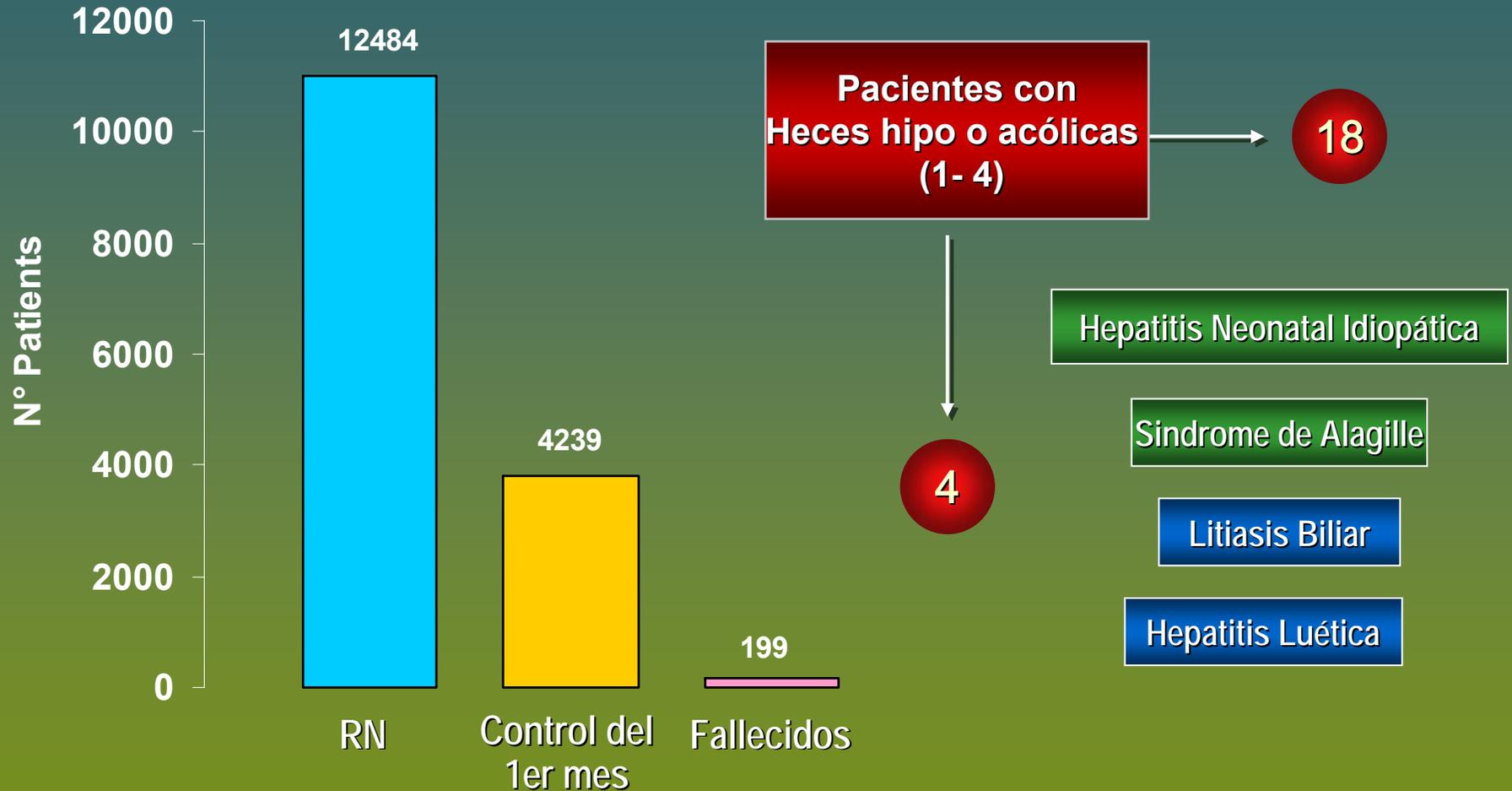
Stool Color Card Screening for infants aged one month

Objetivo	Identificar a niños con heces hipo o acólicas en el control del 1er mes para descartar A B.
Diseño	Estudio observacional, prospectivo
Criterio de Inclusión	Todos los Recien nacidos en el Centro Obstétrico del Hospital Posadas, y controlados durante el 1er mes de vida.



RESULTADOS

Duración del estudio: 1º Agosto, 1999 al 31 Julio, 2002



Ningún caso de atresia biliar fue detectada durante el período de screening

Hallazgos Bioquímicos, Ultrasonográficos, e Histológicos

Caso	BD mg %	AST/ALT IU/ L	FA / γ GT IU/ L	Colesterol mg %	Ecografía	Biopsia Hepática	Diagnóstico (edad)
1	3,8	207 / 96	1901 / 513	299	Vesícula pequeña	Pobreza de ductos biliares	Síndrome de Alagille (42 d)
2	3	150 / 80	1660 / 310	151	Vesícula normal	Hepatitis inespecífica	Hepatitis Luética (37 d)
3	12	340 / 225	771 / 56	250	Vesícula normal	Transformación Giganto celular	Hepatitis Neonatal Idiopática (39 d)
4	2,6	167 / 97	2377/ 1446	308	Litiasis	Colestasis canalicular y hepatocitaria	Litiasis Biliar (35 d)

Conclusiones

- **La baja tasa de retorno (33,9%) en el control del 1er mes dificulta la detección precoz de una patología de baja frecuencia.**
- **Nuevos esfuerzos deben estar dirigidos para desarrollar Programas Educativos para instruir a madres y al Equipo de Salud acerca de la importancia del control del color de las heces en el RN antes del control del 1er mes.**
- **La detección precoz de otras entidades, se benefician con un tratamiento médico específico.**
- **El “screening” con las tarjetas colorimétricas puede ser de utilidad para descartar otras causas de Colestasis Neonatal**

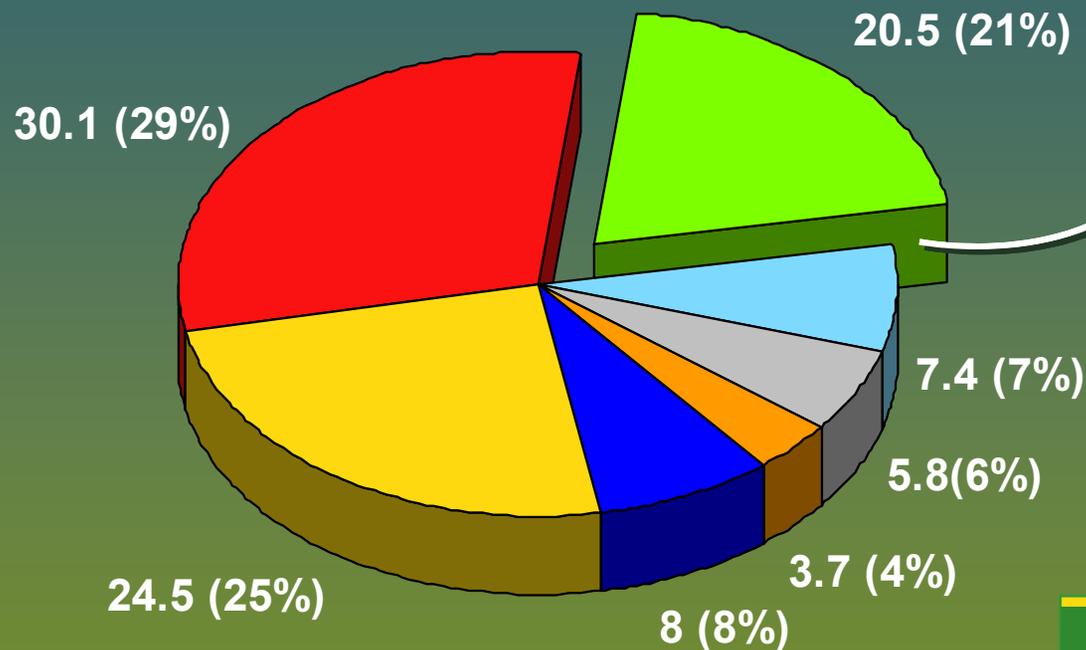
2º Etapa- Instrumentación del "screening" como rutina

Período 2002-2008

- **Inclusión de las tarjetas colorimétricas como parte del screening de rutina en el período neonatal.**
- **Tasa de retorno (no medida)**
- **2 niños nacidos en nuestro Hospital, fueron controlados con las **tarjetas colorimétricas** (en Salas periféricas) comprobándose heces hipocólicas . Dichos hallazgos fueron referidos por teléfono. Una rápida referencia, a nuestro centro, posibilitó el diagnóstico de AB y la realización del Kasai (a los 38 y 42 días de vida)**
- **1 niño nacido en el hospital, se realizó diagnóstico de **Atresia Biliar**, y operación de Kasai a los 48 días.**

Colestasis Neonatal

Hospital Prof. A. Posadas (1978-2008)



- Hepatitis neonatal idiopática
- Atresia Biliar
- Enfermedades Metabólicas
- Otros
- Infección (Torch, etc)
- Síndrome de Alagille
- Quiste de colédoco

18 RN en otros centros fueron derivados al hospital, realizándose el diagnóstico de AB y el Kasai (1999 - 2008)

2007- 1er paciente nacido en el hospital con **AB**
Kasai: 48 días

Propuestas para el screening a nivel Nacional

- **Conocimiento de las autoridades de Salud de la problemática, a nivel Nacional. En 2011 se iniciará un estudio multicéntrico, con el apoyo del M de Salud (previo a la incorporación al Programa Nacional de Pesquisa Neonatal)**
- **Inclusión del screening durante el período neonatal**
- **Educación profesional intensivo**
- **Guías efectivas para padres (Educación para la Salud)**



ALERTA AMARELO

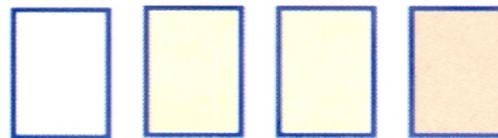
O aumento da bilirrubina direta (colestase) representa a presença de doença hepatocelular ou biliar e necessita exploração clínica urgente. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado influem decisivamente na sobrevida e na qualidade de vida de muitos pacientes, como nos portadores de atresia biliar e alguns erros inatos do metabolismo.

A atresia biliar é a principal causa de transplante hepático em crianças e, se não tratada, é fatal em 100% dos casos. A cirurgia de Kasai (portoenterostomia) é a única alternativa para evitar o transplante hepático, tendo melhores resultados se realizada precocemente. No Brasil, o encaminhamento tardio destes pacientes é um importante problema. Medidas simples, como as descritas a seguir, podem facilitar o diagnóstico precoce e melhorar o prognóstico destas crianças:

- O recém-nascido que persistir com icterícia com idade igual ou maior que 14 dias deve ser avaliado do ponto de vista clínico (global e coloração das fezes e urina) e laboratorial (bilirrubinas).
- Se as fezes foram "suspeitas" ou a criança apresentar aumento de bilirrubina direta, encaminhar o paciente para serviços especializados.



Fezes Normais



Fezes suspeitas

A COLESTASE NEONATAL É UMA URGÊNCIA EM PEDIATRIA!



Departamento Científico de
Gastroenterologia Pediátrica
SBP

Presentado por
la Dra Themis
Silveira, Porto
Alegre 2010

Selective Use of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia in Infants Younger than 100 days

Shanmugam N, et al, King's College Hospital, UK

- Estudio retrospectivo ('97-'07) de 48 pacientes con CN, < de 100 días, que se realizó ERCP
- Resultados: Exitosa: 45; fracasó: 3; visualización del árbol biliar: 20 (42%); normal:8; anormal: 12 (6 con C. Esclerosante); BA: 22 (52%), +3 (por laparotomía). Sin complicaciones pancreáticas o peritoneales.

J Pediatr Gastroenterol Nutr, '09

***Endoscopic Retrograde
Cholangiopancreatography in patients with
Neonatal Cholestasis: An additional Diagnostic
Tool for Selected Indications***

Chardot Ch, (Birmingham, UK)

**“Del total de la logística en el algoritmo de la
CN, se debiera considerar la ERCP, pero solo
de acuerdo a la experiencia de los Centros, y
evitar innecesarias anestesias”**

J Pediatr Gastroenterol Nutr, '09

Serum Markers may distinguish Biliary Atresia from others forms of Neonatal Cholestasis

Wang H et al, JPGN, April, 2010

- ***Identificar biomarcadores séricos potenciales para clasificar lactantes con CN***
- ***Se realizó 2-D diferentes en electroforesis en gel, análisis estadístico, y espectrometría de masa, utilizando 19 sueros de pts con AB y 19 sin AB***
- ***Resultados: se hallaron potenciales 11 biomarcadores séricos***
- ***Conclusiones: la combinación de biomarcadores, con imágenes y criterios clínicos serán de utilidad en la seguridad diagnóstica.***

Analysis of the histologic features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis

Bellomo-Brandao, MA et al, World J Gastroenterol, '09

- **Se evaluaron 86 niños con INC ('82-'05), con ictericia desde los 3 meses y biopsia hepática. Hallazgos histológicos: colestasis, eosinofilia, células gigantes, eritropoyesis, siderosis, fibrosis portal, septos.**
- **Resultados: Grupo 1: n: 18 (infección); G2: 18 (genético-endocrino-metabólico); G3: 50 (idiopático).**
- **Conclusión: solo hubo diferencia significativa con la eritropoyesis en el G1**

Heterozygous F1C1 deficiency: a new genetic predisposition to transient neonatal cholestasis

Jacquemin E, et al, JPGN, 2010

- Los autores postulan que una alteración heterocigota en cualquiera punto del sistema de transporte hepatocelular está involucrado en la secreción biliar (ej, MDR3, BSEP, o F1C1) siendo un factor de riesgo para desarrollar una susceptibilidad individual para Colestasis Neonatal Transitoria (CNT) porque ya se ha demostrado para otras formas de colestasis en adultos.
- Por lo tanto, tal predisposición genética merece una confirmación en una cohorte grande de niños con CNT.

Colestasis Intrahepática Hereditarias

Grupo heterogéneo de enfermedades colestáticas genéticas, caracterizadas por CI con o sin alteración de CB (ductopenia), representando defectos específicos en el transporte o síntesis de Acidos Biliares.

Pueden aparecer a cualquier edad

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (CIFP)

CIFP	Defecto	Expresión genética	γ GT	Histología
Subtipo I	Secreción de ac. biliar	18	Normal	Sin proliferación ductular
Subtipo II	Secreción de fosfolípidos	MDR ₃	Aumentada	Con proliferación ductular

Errores Innatos Acidos Biliares

Clínica

- Severa colestasis neonatal
- Coagulopatía
- ↑ ALT/AST; γ GT normal (no siempre)

Histología

- Células gigantes
- Transformación pseudo-acinar
- Estasis canalicular

Balistreri, W. F. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. '97

Diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo

- **Alto índice de sospecha**
- **Colestasis Neonatal**
 - **Ácidos biliares “normales” en presencia de Bilirrubina Directa aumentada**
 - **Otros familiares afectados**
- **Inadecuada absorción de vitaminas liposolubles y grasas**

Errores Innatos Acidos Biliares

- De los 6 defectos identificados, los 2 más frecuentes:
- *Deficiencia del Δ^4 3-oxo 5 β reductosa: CN grave e insuficiencia hepática*
- *Deficiencia de 3 β hidroxí dehidrogenasa-isomerasa: hiper bilirrubina directa, con niveles bajos de ácidos biliares, sin prurito*

Ciocca M, Álvarez F, Arch Argent Pediatr '09

Screening / evaluación para Errores Innatos del Metabolismo de los AB

- Hiperbilirrubinemia directa con AB séricos **normales**
- Análisis por FAB de orina / bilis
- Análisis cuali y cuantitativo de ácidos biliares séricos y en bilis por GC-MS

Heubi J, AASLD, '06

Síndromes Genéticos Colestáticos

Comienzan en la infancia

Superposición de hallazgos clínicos

- **Ictericia**
- **Acolia**
- **Hepatomegalia**
- **Falla en el crecimiento**
- **Prurito**
- **Coagulopatía**

Mal Pronóstico!!

Diagnóstico Diferencial: CIPF y Defectos en la Síntesis de Ácidos Biliares

Características	CIPF	Síntesis AB
Edad de comienzo	menor de 1 año	Variable
Clínica	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia
Prurito	Presente	Ausente
Ictericia	Severa	+/-
Crecimiento	Marcada detención	Moderada
ALT/AST	Muy aumentadas	Aumentadas
γ GT	Normal	Normal
Colesterol	Disminuido	Normal o disminuido
AB primarios	Presentes	Ausentes

Ciocca M, Álvarez F, Arch Argent Pediatr '09

Hepatopatías Mitocondriales

- Desórdenes en la disfunción mitocondrial del hepatocito juega un rol en la etiología o patogénesis de la injuria o falla hepática
- Primarios (mutación genética) o secundarios (toxina endógena o exógena)
- Constituyen un número creciente
- Diagnóstico sugerido por Acidosis Láctica y esteatosis hepática, falla hepática sin \uparrow TGO/TGP
- Tratamiento: General (soporte); específico (antioxidantes, Trasplante hepático: cuidadosamente seleccionado)

Trasplante de Hepatocitos para las Enfermedades Metabólicas Hepáticas

- “Puente” en los pacientes con Falla Hepática
- Corrección en los Defectos Metabólicos

Strom J, AASLD '06

Recomendaciones y evidencias de las estrategias para mejorar la evolución de los pacientes con C. Neonatal

Benchimol E, et al, '09

Recomendación	Estrategia	Evidencia
*A las 2 semanas (BD)	Identificación precoz	Nivel III Guías
*Algoritmo diagnóstico	Causa de la CN	Nivel III Guías
*Intervención inmediata	Precoz intervención	Nivel II y III E. retrospectiva
*>Investigaciones de eficacia y factibilidad de screening	Identificación Precoz de CN~ intervención	Nivel II E. prospectiva.

Colestasis asociada a nutrición parenteral prolongada en el período neonatal: posible eficacia del ácido ursodesoxicólico

Garzón L, et al An Pediatr, '09

- **Análisis retrospectivo de 2 años, que incluyó: ALT, AST, BD, δ GT en neonatos con NPP tratados o no con URSO (15-30 mg/Kg/día).**
- **Resultados: n: 24; Tratados: 17; controles: 7. En el grupo tratado se evidenció un descenso significativo ($p < 0,05$) en la δ GT y BD a partir de las 4 a 5 semanas de tratamiento. Además, una correlación significativa ($p < 0,01$), entre las BD máximas y el tiempo de NPTotal.**
- **Conclusiones: con URSO, \downarrow más rápido de los marcadores de colestasis, pero no los de citotoxicidad.**
- **Pendiente realizar estudio aleatorio, con adecuada potencia estadística.**

CONCLUSIONES

- Rol del Neonatólogo: La ictericia es **siempre patológica**, a partir de los 14 días de vida.
Solicitar: **Bilirrubina Directa**
- Rol del Pediatra: observar el **color de las heces**
- Rol del Hepatólogo: considerar el amplio espectro del **diagnóstico diferencial**, ya que existen más de 15 causas de CN, que explican el 95% de los casos
- Rol del Cirujano: lactante con CN lo asume como **AB**
- **Edad** del Kasai, experiencia del equipo quirúrgico
- Valor de la **Biopsia hepática** y de la **Colangiografía**
- Importancia del **Diagnóstico Precoz!!**



Muchas gracias!!