

Síndrome icterico del primer trimestre

Gloria Ríos M.¹

La bilirrubina (Bb) es el producto del catabolismo del Hem, cuya principal fuente es la hemoglobina. La hiperbilirrubinemia se manifiesta clínicamente por ictericia y es más frecuente en el recién nacido (RN) que en cualquier otra edad. A esta edad, la ictericia se hace evidente cuando la Bb es mayor de 5-7 mg % y los padres generalmente la perciben cuando el nivel de Bb es de 10-15 mg %, lo que determina muchas veces consultas tardías.

Hiperbilirrubinemia de predominio indirecto

La ictericia en el recién nacido generalmente es causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto secundario a inmadurez hepática e hiperproducción de bilirrubina (Bb), cuadro benigno y auto limitado, que desaparece generalmente antes del mes de edad.

Cuando se encuentra Bb directa mayor de 2 mg %, se habla de ictericia colestásica, esta es siempre patológica, pues implica daño hepático o de vía biliar, que deben identificarse en forma precoz.

El RN presenta condiciones especiales que determinan que sea más frecuente la hiperbilirrubinemia como son una mayor carga de Bb a la célula hepática secundaria al mayor número de eritrocitos y a menor sobrevivencia de ellos, mayor circulación entero hepática de la Bb, captación hepática deficiente de Bb del plasma por disminución de proteínas transportadoras y deficiencia relativa de la captación hepática, conjugación defectuosa de la Bb secundaria a disminución de la actividad de enzimas UDP Glucoronil Transferrasa y UDP Glucosa Deshidrogenasa, excreción defectuosa de Bb y alteración de la circulación hepática por la

ligadura de cordón umbilical. Por otra parte, existen diversas patologías que pueden mantener una hiperbilirrubinemia como son el hipotiroidismo (por retardo en la maduración enzimática), el hijo de madre diabética (por la policitemia que presentan estos RN), la estenosis hipertrófica del píloro (curso con disminución de actividad de UDPGT), la reabsorción de hematomas (que determina una sobrecarga de GR) y la obstrucción intestinal (por un aumento en circulación enterohepática); por último, debemos recordar que algunos medicamentos inducen hemólisis, lo que conlleva una mayor carga de Hem.

En el enfoque diagnóstico del RN icterico es muy importante evaluar la edad de aparición de la ictericia, su evolución (en ascenso o descenso), el nivel de Bb y el análisis de Bb diferencial. También hay que evaluar el color de la orina y las deposiciones, ya que los cuadros de ictericia colestásica se acompañan de coluria e hipo o acolia.

Los cuadros que cursan con hiperbilirrubinemia de predominio indirecto son:

- a) Ictericia fisiológica: esta comienza al 2º día de vida, llega al máximo entre el 4º y 6º día y se resuelve entre los 10 y 15 días; los niveles de Bb no son muy altos y no requiere tratamiento.
- b) Ictericia por incompatibilidad de grupo: en este caso la ictericia se debe a la hemólisis, puede llegar a niveles muy altos y existe el riesgo de daño neurológico.
- c) Anemias hemolíticas y no hemolíticas: generalmente son hereditarias y se deben a déficit enzimáticos.
- d) Ictericia por leche materna: esta comienza al 6º día de vida, es de resolución lenta y puede sobreponerse a la ictericia fisiológica; el diagnóstico es clínico y no requiere tratamiento.

1. Médico. Unidad de Gastroenterología, Hospital Exequiel González Cortés.

- e) Síndrome de Lucey Driscoll: es una causa rara de ictericia, puede cursar con niveles altos de Bb, con riesgo de daño neurológico; es una hiperbilirrubinemia familiar secundaria a una alteración en la glucouronización por acción de sustancias presentes en el suero de la madre y del RN.
- f) Síndrome de Crigler Najjar: es una ictericia no hemolítica familiar, cursa con hiperbilirrubinemia severa y es secundaria a la ausencia de UDPG transferasa. Se distinguen dos tipos, uno de los cuales responde al tratamiento con fenobarbital.
- g) Enfermedad de Gilbert: esta es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia variable, se debe a la disminución de actividad de UDPG transferasa y se caracteriza por cursar con hiperbilirrubinemia leve y tiene un curso benigno.

Generalmente, el cuadro clínico, exámenes simples como hemograma, grupo y Rh materno y de RN, recuento de reticulocitos y test de coombs directo, nos permitirá identificar las diversas etiologías. Debemos tener presente que algunas de estas patologías como la incompatibilidad de grupo y el S. de Crigler Najjar, pueden cursar con hiperbilirrubinemias muy elevadas, las que cuando son mayores de 20 mg% asociado a condiciones que impidan la unión de Bb a albúmina pueden conducir a daño neurológico.

Hiperbilirrubinemia de predominio directo

Cuando se tiene una hiperbilirrubinemia de tipo directo, el estudio etiológico es más complicado, ya que las etiologías son diversas; el hígado del RN y lactante es sensible a diversas noxas y por su inmadurez responde a ellas de similar forma, por lo que la clínica tampoco es específica y sólo en algunos casos nos orienta, por otra parte, la magnitud del incremento de Bb tampoco orienta a un diagnóstico específico. En estos casos es prioritario definir rápidamente la etiología, ya que el pronóstico en alguno de estos depende de un tratamiento precoz, por esto es que el síndrome icterico colestásico del lactante se considera una urgencia. Muchas veces estos cuadros cursan con Bb total de 8 a 10 mg% lo que puede ser difícil de identificar por los padres, retrasando el diagnóstico.

Una de las preocupaciones es que un porcentaje no despreciable de los pacientes

con síndrome colestásico son derivados tardíamente; se han propuesto diversas medidas para corregir esta tardanza en el diagnóstico, lo que incluye educar a las madres durante su puerperio a cerca del color normal de las deposiciones y de la importancia de consultar cuando estas son hipo o acólicas, también se ha insistido en nuestro medio que en el control de niño sano del mes de edad, el pediatra debe buscar la presencia de ictericia y si la detecta, aunque sea leve, debe evaluar el color de las deposiciones y solicitar determinación de Bb total y directa. Si la Bb directa es mayor de 2 mg %, independiente del valor de Bb total, debe ser derivado en forma urgente a un centro gastroenterológico para continuar su estudio. Hay que tener presente que la infección urinaria puede cursar con colestasia, por este motivo, si las condiciones son favorables y expeditas, se puede tomar un examen de orina al momento de derivar.

El primer enfoque diagnóstico del síndrome colestásico va dirigido a determinar si se trata de una atresia biliar o si es una colestasia secundaria a un daño hepatocelular:

a) La atresia de vía biliar (AB) corresponde a una obliteración del árbol biliar que puede ser total o parcial, no se conoce su etiología y tiene una incidencia de 1: 8 000 a 1: 15 000 RN vivos. Clínicamente se caracteriza por ictericia colestásica desde RN o desde las primeras semanas de vida, que no compromete el estado general ni el incremento ponderal. Son RN aparentemente sanos con ictericia leve a moderada (Bb total de alrededor de 8 a 10 mg%), que presentan deposiciones de consistencia normal, pero hipo o acólicas y coluria; ambos hechos a veces son difíciles de reconocer como anómalos por los padres. Al examen físico se encuentra hepatomegalia leve y después de los 2 meses se puede identificar una esplenomegalia.

Se distinguen dos tipos de AB: una forma neonatal o embrionaria, en que la ictericia se presenta desde los primeros días de vida y se acompaña de otras malformaciones como poliesplenía, ausencia de cava inferior y malrotación intestinal; y la biopsia no revela restos ductulares en la placa limitante. La otra forma es la perinatal, que es más frecuente, generalmente se tiene un período libre de ictericia, no se asocia a malformaciones y en la biopsia, se encuentran restos ductulares en la placa limitante.

La etiología de la AB no está totalmente aclarada, se plantea que la destrucción y obliteración de los conductos corresponde a un proceso inflamatorio evolutivo. En la biopsia hepática, se encuentra la estructura general conservada, con ensanchamiento y edema de los espacios porta, con proliferación de canalículos biliares, tapones de bilis y en etapas tardías diversos grados de fibrosis. En algunos pacientes se puede observar cierto grado de infiltrado inflamatorio y transformación gigante celular. La AB puede o no comprometer a la vesícula y ser parcial o segmentaria o total, lo que muchas veces da imágenes ecográficas confusas dificultando el diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico, resecando la vía biliar atrésica y se realiza una anastomosis bilio digestiva (Operación de Kasai). El éxito de la operación depende de la edad en que se realice, siendo mejor cuando se realiza antes de los dos meses; si no se operan evolucionan a la cirrosis e insuficiencia hepática precoz. En relación con la evolución a largo plazo, en las grandes series se ha visto que 80% de los pacientes requieren trasplante hepático antes de los 10 años, es habitual que los primeros años presenten colangitis y posteriormente desarrollen hipertensión portal; también pueden presentar diversos grados de malabsorción.

b) Quiste del colédoco: esta patología tiene una incidencia de 1 : 13 000 a 1 : 15 000 RN vivos; se clasifica según el segmento del conducto biliar comprometido y la forma más frecuente es la dilatación fusiforme del colédoco o tipo I. Se han planteado diversas teorías etiológicas como por ejemplo que sea secundario a una recanalización desigual de los conductos biliares o que se produzca daño en el conducto biliar secundario a la regurgitación de enzimas pancreáticas través del Wirsung. El cuadro clínico en los lactantes es similar al de hepatitis Neonatal (HN) o AB, aunque en algunos casos se observa que la ictericia es fluctuante. Puede asociarse con AB; el diagnóstico se realiza con la ecotomografía abdominal y el tratamiento es quirúrgico

c) La colestasia secundaria a un daño hepatocelular se denomina Hepatitis Neonatal, tiene diversas etiologías, como infecciones, alteraciones genéticas, metabólicas, tóxicas, etc. Se caracteriza por ictericia colestásica acompañada de coluria e hipo o acolia. En estos pacientes es más frecuente el ante-

cedente de bajo peso de nacimiento, mal incremento ponderal, cursan con hepatoesplenomegalia de magnitud variable y 15 a 20% de ellos tienen antecedente familiar de síndrome colestásico. El cuadro clínico sólo orienta al diagnóstico, no permitiendo descartar la AB. Se deben realizar diversos exámenes para diferenciar la HN de AB, ninguno de los exámenes en forma aislada tiene un 100% de eficiencia por lo que habitualmente se realizan varios de ellos, siendo los más utilizados la gama glutamil transferasa (GGTP), el sondeo duodenal, el cintigrama biliar, la biopsia hepática.

La gama glutamil transpeptidasa (GGTP) es una enzima indicadora de colestasia, el valor normal a los 2 meses es de 12 U/lt y en la AB se encuentran valores sobre 300 U/lt.

El sondeo duodenal consiste en instalar bajo pantalla radiológica una sonda en 2ª porción de duodeno y recolectar el líquido duodenal en forma fraccionada durante 24 hrs. Se observa su color, si es verde por la presencia de bilis, se descarta la AB.

El cintigrama biliar es un examen con baja especificidad, aunque cuando es positivo permite descartar la AB. En muchas HN puede ser negativo por la colestasia con que cursan.

La biopsia hepática es el examen que tiene mejor rendimiento diagnóstico (95 a 98%), permite de diferenciar la HN de la AB y muchas veces nos orienta en la etiología de la HN, sin embargo, cuando se realiza antes del mes de edad puede no diferenciar bien una HN de AB. En HN se ve principalmente transformación gigante celular a diferencia de la AB en que predomina la colestasia y duplicación de conductillos.

En el último tiempo se han incorporado dos nuevos exámenes, en los cuales aún no hay experiencia en nuestro medio, la pancreato colangiografía endoscópica (ERCP) y la colangio resonancia, cuya gran ventaja es que no es invasiva.

Una vez que se descarta la AB, se debe continuar el estudio etiológico para identificar la causa de la HN, dándole prioridad a aquellos exámenes que nos permiten identificar aquellas patologías que tienen tratamiento específico como la galactosemia. Algunas veces el cuadro clínico es orientador hacia una determinada etiología, pero generalmente esto no es específico y se deben solicitar diversos exámenes para iden-

tificar la etiología. A pesar de estos estudios queda un número considerable de pacientes sin diagnóstico etiológico.

Entre los cuadros infecciosos se debe descartar infecciones congénitas como lúes, toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola, herpes simples e infecciones adquiridas como sepsis e infección urinaria. Las enfermedades metabólicas pueden corresponder a alteraciones del metabolismo de proteínas, hidratos de carbono o grasas; por lo que en el enfoque inicial ayudan la aminoacidemia, aminoaciduria, determinación de presencia de azúcar en orina y la cromatografía de azúcar en orina.

Dentro de los síndromes colestásicos específicos cabe destacar aquellos que se acompañan de disminución de los conductos biliares intrahepáticos (< 0,5 conductos por espacio porta), siendo el más representativo el síndrome de Alagille que es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable; estos pacientes tienen una facie peculiar con frente prominente, ojos hundidos y mentón aguzado; la colestasia es crónica, se acompaña de prurito e hipercolesterolemia que pueden llegar a ser de difícil manejo. Se puede asociar a cardiopatía (hipoplasia o estenosis de arteria pulmonar), vértebras en mariposa y embriotoxon posterior.

Otro cuadro es el déficit de alfa 1 antitripsina, su herencia es autosómica recesiva y cuando se presenta como síndrome colestásico, la ictericia puede demorar meses en resolverse; la histología revela hipoplasia de conductos, se puede confundir con AB por la proliferación ductal y fibrosis portal; siendo característicos los gránulos peri portales PAS positivo, diastasa resistentes.

La enfermedad de Byler es una colestasia intrahepática progresiva familiar, en que la ictericia puede comenzar después de los 3 meses y evolucionar en brotes hasta que se hace persistente; se acompaña de esteatorrea, retraso pondoestatural y evoluciona con hipertensión portal. A diferencia de los otros cuadros colestásicos, cursa con colesterol normal.

El síndrome colestásico asociado a nutrición parenteral se observa en 20 a 30%

de los RN con este tipo de terapia. En la patogenia se ha implicado la edad gestacional, el ayuno y el déficit de algunos nutrientes. En la histología se encuentran diversos grados de colestasia, con hiperplasia ductular y fibrosis portal pudiendo llegar a la cirrosis.

El pronóstico del síndrome colestásico depende de la etiología, de la oportunidad del tratamiento en aquellos que requieren una terapia específica y de la patología asociada como la hipercolesterolemia o riesgo de neoplasia. En general los casos esporádicos de HN tienen mejor pronóstico que los casos familiares, observándose recuperación en cerca del 60% de los del primer grupo y sólo en 30% en los casos familiares. Al igual que en las AB, algunos de estos casos llegan a requerir trasplante hepático

REFERENCIAS

1. Hicks BA, Altman RP: The Jaundiced Newborn. *Pediatr Clinics North Am* 1993; 40: 1161-75.
2. Suchy FJ: Approach to the infant with cholestasis. En: *Liver Disease in Children* By Suchy FJ. Mosby Year Book, Inc. USA 1994; 349-55.
3. Stein JE, Vacanti JP: Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic biliary tree. En: *Liver Disease in Children* By Suchy FJ. Mosby Year Book, Inc. USA 1994; 426-42
4. Riely CA: Familial Intrahepatic cholestasis syndromes. En: *Liver Disease in Children* By Suchy FJ. Mosby Year Book, Inc. USA 1994; 443-59.
5. Whittington PF: Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 1-25.
6. Lai M-W, Chang M-H, Hsu S-C et al: Differential Diagnosis of Extrahepatic Biliary Atresia from Neonatal Hepatitis: A Prospective Study. *J Pediatr Gastroen Nutr* 1994; 18: 121-7.
7. Larrosa-Haro A, Caro López AM, Coello Ramírez P, et al: Duodenal Tube Test in the Diagnosis of Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroen Nutr* 2001; 32: 311-5.
8. Shoen B, Lee H, Sullivan K, et al: The Kasai Portoenterostomy: When is too late? *J Pediatr Surg* 2001; 36: 97-9.
9. Okozaki T, Kobayashi H, Yamataka A, et al: Long Term postsurgical outcome of Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 312-5.