

Diagnòstic diferencial de la icterícia en el lactant

Jesús Quintero, Javier Juamperez

Unitat Funcional d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic Pediàtric, Servei de Pediatria. Hospital Universitari Maternoinfantil Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

OBJECTIUS FORMATIUS

1. Reconèixer el moment d'iniciar l'estudi d'un lactant amb icterícia.
2. Diferenciar els conceptes d'icterícia i colèstasi.
3. Disposar d'un algoritme que permeti abordar el diagnòstic del lactant icteric amb proves senzilles de fer.
4. Conèixer els signes de gravetat i dotar d'eines per detectar el pacient potencialment greu que ha de ser derivat a un centre de referència.

Introducció

La icterícia neonatal és una troballa freqüent en pediatria. Fins al 50% dels lactants a terme sans poden presentar icterícia durant la primera setmana de vida. Aquesta icterícia és deguda a la immaduresa de l'enzim glucoronil-transferasa, que provoca una acumulació de bilirubina no conjugada o indirecta. La hiperbilirubinèmia no conjugada que apareix més tard de la setmana de vida també sol ser benigne i s'associa majoritàriament a la lactància materna.

En contrast, l'augment de bilirubina directa és gairebé sempre signe de patologia, ja sigui per afectació hepatocel·lular o per síndromes obstructives de les vies biliars / paucitat biliar.

En aquest article, després d'un breu resum del metabolisme de la bilirubina, es presenten les diferents causes d'hiperbilirubinèmia i l'abordatge diagnòstic de l'infant amb icterícia colestatàtica, així com l'algoritme diagnòstic i de tractament de la colèstasi neonatal.

Metabolisme de la bilirubina

La bilirubina indirecta (o no conjugada) pot difondre a través de la barrera hematoencefàlica i el seu augment provocar lesions al sistema nerviós central (kernicterus).

La bilirubina directa (o conjugada) no pot difondre per les membranes cel·lulars ni passar la barrera hematoencefàlica i és secretada contra gradient de concentració al canalicle biliar per formar la bilis.

La bilirubina és el producte de la degradació del grup hemo de l'hemoglobina al sistema reticuloendotelial (principalment la melsa i el fetge). Aquesta primera bilirubina generada (bilirubina indirecta) és extremament hidròfoba, per la qual cosa necessita unir-se a l'albumina per circular pel compartiment vascular. La concentració de bilirubina lliure, no unida a l'albumina i, per tant, capaç de difondre per la barrera hematoencefàlica, és habitualment molt baixa. El kernicterus és la conseqüència més greu de la hiperbilirubinèmia indirecta que té lloc per la unió de la bilirubina indirecta lliure amb àrees específiques del cervell (especialment els ganglis de la base). Clínicament pot provocar alteracions motores greus (coreoatetosi), retard mental, sordesa i fins i tot la mort del pacient.

Una vegada la bilirubina indirecta s'uneix a l'albumina, és traslladada al fetge i entra a l'hepatòcit pel pol sinusoidal. Aquí es dissocia de la seva molècula transportadora, s'uneix a la lligandina i, mitjançant un procés conegut com a *conjugació*, catalitzat per l'enzim glucoronil-transferasa, uneix dues molècules d'àcid glucorònic i augmenta així la seva solubilitat. Aquesta bilirubina unida a l'àcid glucorònic rep el nom de *bilirubina conjugada* o *directa*. La bilirubina conjugada no pot difondre per les membranes cel·lulars ni passar la

Aquest treball ha estat presentat prèviament al XXI Curs Intensiu d'Actualització en Pediatria (CIAP) organitzat per la Societat Catalana de Pediatria (El Montanyà, Seva, Barcelona; març 2017).

Correspondència: Jesús Quintero
Unitat Funcional d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic Pediàtric
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
38633jqb@gmail.com

Treball rebut: 22.08.2017
Treball acceptat: 25.04.2018

Quintero J, Juamperez J.
Diagnòstic diferencial de la icterícia en el lactant.
Pediàtr Catalana. 2018;78(2):70-8.

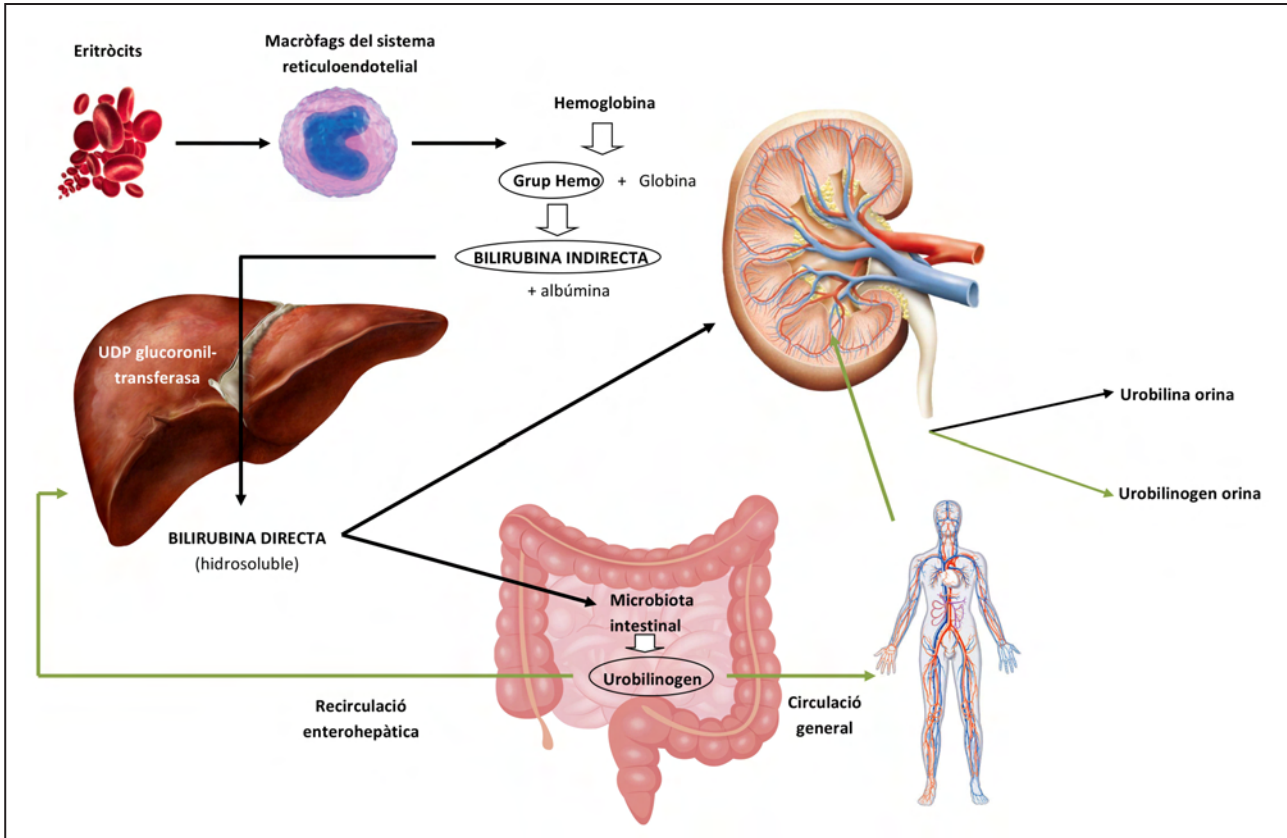


Fig. 1. Metabolisme de la bilirubina.

barrera hematoencefàlica (de manera que no podrà causar kernicterus). Una vegada conjugada, la bilirubina es transporta contra gradient de concentració cap als canalicles biliars per formar la bilis. En situació normal, la bilirubina és excretada juntament amb la resta de components de la bilis cap a l'intestí, i és essencial per a la digestió (Fig. 1).

Els bacteris intestinals metabolitzen la bilirubina i generen productes de degradació que donaran la coloració habitual de la femta. En cas de tenir un procés obstructiu de la via biliar que impedeixi la secreció normal de la bilis cap a l'intestí, les femtes es quedaran pàl·lides (acòlia). Un dels metabòlits intestinals de la bilirubina, l'urobilinogen, serà reabsorbit pels mecanismes de recirculació enterohepàtica a nivell de l'ili terminal per tornar-se a secretar per la bilis. Malgrat això, part de l'urobilinogen es degradarà a urobilina, s'eliminarà per l'orina i li conferirà el color groc. Quan les concentracions de bilirubina conjugada són molt elevades, també pot ser eliminada per l'orina enfosquit-ne el color (colúria).

Icterícia per hiperbilirubinèmia indirecta

A la Taula I es presenten les causes més importants d'hiperbilirubinèmia indirecta.

TAULA I

Causes més importants d'hiperbilirubinèmia indirecta en el lactant

- Icterícia fisiològica del nou-nat
- Icterícia per lactància materna
- Poliglobúlia
- Reabsorció d'hematomes
- Anèmies hemolítiques (isoimmunitària, no isoimmunitària)
- Síndrome de Gilbert
- Síndrome de Crigler-Najjar
- Hipotiroidisme congènit
- Obstrucció intestinal

Hiperbilirubinèmia indirecta no patològica

La hiperbilirubinèmia indirecta és molt freqüent i no sol estar relacionada amb patologia. Qualsevol lactant que excedeixi dues setmanes d'icterícia necessita una anàlisi general per valorar-la.

Icterícia fisiològica del nou-nat

Com que l'activitat de la glucoronil-transferasa hepàtica al naixement és baixa, pràcticament tots els lactants presenten un augment de bilirubina indirecta durant la primera setmana de vida. La hiperbilirubinèmia es fa

evident en l'exploració física quan supera els 3 mg/dL en els lactants. Per aquest motiu, encara que gairebé tots els nounats presenten un augment de bilirubina indirecta, tan sols entre el 40 i el 50% dels casos aquesta serà clínicament evident en forma d'icterícia. Es caracteritza per ser una icterícia d'inici precoç (al segon o tercer dia de vida), no anar associada a altres troballes en l'exploració física, no superar els 15 mg/dL (pic entre el tercer i el cinquè dia de vida) i no superar les dues setmanes de durada. En la majoria de casos, la icterícia fisiològica no sol requerir tractament.

Icterícia per lactància materna

Apareix entre l'1 i el 2% dels infants que reben lactància materna. Es caracteritza per ser una icterícia no associada a altres símptomes, que sol presentar-se de manera una mica més tardana que la icterícia fisiològica del lactant (entre el quart i el setè dia de vida) amb xifres de bilirubina indirecta moderadament més altes (fins a 15-20 mg/dL). Es pot prolongar fins als dos mesos.

La causa de la icterícia per lactància materna no es coneix amb certesa. S'especula que podria estar lligada a la presència de substàncies a la llet materna que actuarien augmentant la reabsorció a nivell intestinal dels metabòlits de la bilirubina i disminuint-ne, al seu torn, la conjugació hepàtica.

El diagnòstic és principalment clínic. En cas de dubte, es podria confirmar retirant la lactància materna al nadó durant 2-3 dies i observant posteriorment un descens superior al 50% de bilirubina indirecta. No requereix tractament.

Hiperbilirubinèmia indirecta patològica

La causa més freqüent d'hiperbilirubinèmia indirecta patològica és l'anèmia hemolítica. Una altra causa és la síndrome de Crigler-Najjar, una malaltia rara però potencialment letal, que té lloc per l'activitat deficitària de l'enzim UDP glucuronil-transferasa. En pacients amb dèficits parcials, el fenobarbital pot ser un tractament efectiu.

Icterícia associada a malalties sistèmiques

Algunes patologies, com l'anèmia hemolítica isoimmunitària per incompatibilitat de grup, l'anèmia hemolítica no isoimmunitària, l'hipotiroïdisme congènit o l'obstrucció del tracte gastrointestinal, poden estar associades a un augment de bilirubina indirecta.

Síndrome de Crigler-Najjar

La síndrome de Crigler-Najjar és una malaltia d'herència autosòmica recessiva deguda a un dèficit total (Crigler-Najjar tipus 1) o parcial (Crigler-Najjar tipus 2) de l'enzim UDP glucuronil-transferasa.

Les dues condicions es presenten com a hiperbilirubinèmies greus en el període neonatal precoç, malgrat el tractament amb fototeràpia. El diagnòstic de certesa s'estableix amb la determinació de l'activitat enzimàtica de la UDP glucuronil-transferasa en teixit hepàtic. L'estudi analític i histològic del fetge és normal. Els pacients amb síndrome de Crigler-Najjar tipus 2, en tenir una activitat residual de l'enzim, solen tenir resposta al tractament amb fenobarbital (que s'utilitza com a inductor enzimàtic). En canvi, en els pacients amb Crigler-Najjar tipus 1, el fenobarbital no és efectiu, i requereixen fototeràpia agressiva i l'exsanguinotransfusió. L'objectiu del tractament és mantenir xifres de bilirubina indirecta inferiors a 20 mg/dL per evitar l'aparició del kernicterus. En casos refractaris, està indicat el trasplantament hepàtic, amb bons resultats a llarg termini, sempre que s'hagin evitat prèviament les lesions cerebrals greus.

Icterícia per hiperbilirubinèmia directa

La icterícia per hiperbilirubinèmia directa o icterícia colestàtica és una situació poc comuna, però potencialment greu, que sempre és indicativa de disfunció hepatobiliar. Les causes més importants queden recollides a la Taula II.

La colèstasi es defineix com una disfunció en la producció de bilis o una disminució del flux biliar, de manera que provoca l'acumulació a l'hepatòcit dels components que la conformen (entre ells, els àcids biliars).

TAULA II

Causes més importants d'icterícia colestàtica en el lactant

Infeccions (TORCHES, varicel·la, enterovirus)
Malalties endocrinològiques
Malalties metabòliques
Dèficit d'alfa-1-antitripsina
Fibrosi quística
Defectes de la síntesi dels àcids biliars
Colèstasi intrahepàtica familiar progressiva
Malaltia d'Alagille
Galactosèmia, fructosèmia, tirosinèmia
Malaltia de Wolman
Atrèsia de vies biliars
Quist de colèdoc
Malaltia de Caroli
Hepatopatia hipoxicoisquèmica
GALD (<i>Gestational Alloimmune Liver Disease</i>)
Hepatopatia per nutrició parenteral
Sèpsia
Hepatitis tòxiques
Síndrome de bilis espessa / coledocolitiasi
Síndrome de Zellweger

La icterícia colestatàtica afecta aproximadament 1 de cada 2.500 nounats vius. El ventall de possibilitats diagnòstiques és molt ampli (Taula II). La principal causa coneguda és l'atrèsia de vies biliars (AVB), seguida de les malalties metabòliques. En general, les causes d'icterícia colestatàtica es poden dividir en dos grans grups, les colèstasis d'origen estructural i les colèstasis d'origen hepatocel·lular o no estructurals.

Colèstasis no estructurals

La causa més freqüent de colèstasi no estructural és la infecció congènita per citomegalovirus (CMV). En els pacients amb colèstasi i gamma glutamil-transpeptidasa (GGT) baixa cal tenir en compte malalties com la colèstasi intrahepàtica familiar tipus 1 i 2 o el dèficit de síntesi d'àcids biliars.

Infeccions

TORCHES: toxoplasma, rubèola, citomegalovirus, herpes simple i sífilis

La gran majoria de vegades es presenten de manera similar en forma d'icterícia, hepatoesplenomegàlia, pneumonitis, petèquies, prematuritat i baix pes.

La infecció congènita per citomegalovirus (CMV) és la més freqüent, i afecta entre l'1 i el 2% dels nounats. La gran majoria d'aquests nounats són completament asimptomàtics, però entre el 5 i el 10% presenten algun tipus de lesió (baix pes, microcefàlia, calcificacions periventriculars, coriorretinitis, sordesa, retard mental...). L'hepatoesplenomegàlia i la colèstasi són la manifestació hepàtica més freqüent. Rarament causa insuficiència hepàtica aguda en el nounat. Aparentment, la primoinfecció en el segon i tercer trimestre sol causar lesions més greus que les recurrències de la infecció. Actualment hi ha certa evidència sobre la correlació entre la infecció congènita per CMV i l'aparició d'AVB. Malgrat això, el paper que té el CMV en l'etiologia de l'atrèsia encara no s'ha aclarit del tot.

L'hepatitis per herpes simple en el període neonatal pot ser molt greu, i causar insuficiència hepàtica aguda greu amb afectació multiorgànica. La infecció més freqüent és per herpes simple tipus 2 degut a les infeccions transmeses pel cèrvix de la mare durant el part.

Varicel·la

La transmissió del virus pot tenir lloc sempre que la malaltia a la mare es presenti durant els 14 primers dies després del part. Sol ser més greu en pacients prematurs i és força benigna en pacients a terme de més de deu dies de vida.

Enterovirus: echovirus, coxsackievirus i adenovirus

Els enterovirus solen ser causa de malaltia sistèmica greu en el període neonatal, i provoquen hepatitis greus i insuficiència hepàtica aguda. Els pacients se solen

presentar clínicament amb icterícia, coagulopatia molt greu i elevació important dels enzims hepàtics.

Malalties endocrinològiques

Clàssicament, algunes malalties endocrinològiques com l'hipotiroïdisme s'han relacionat amb l'aparició de colèstasi. Les hormones hipofítiques estan implicades en la regulació de la producció i l'excreció de la bilirubina. Els pacients amb panhipopituitarisme es presenten amb colèstasi, i en alguns casos, amb hipoglucèmies greus i fins i tot xoc, a causa de la insuficiència suprarenal. Alguns pacients poden tenir associada displàsia septoòptica. La colèstasi se soluciona en corregir els dèficits hormonals.

Malalties metabòliques

Dèficit d'alfa-1 antitripsina

És la causa més freqüent de malalties congènites que causen colèstasi neonatal. Aproximadament el 10% dels pacients amb aquest dèficit presentaran una combinació de lesió hepatocel·lular i colèstasi obstructiva. Analíticament se solen presentar amb elevació dels enzims hepàtics, GGT i bilirubina directa. El diagnòstic es farà determinant els nivells i el fenotipus de l'alfa-1 antitripsina (fenotipus normal: MM, heterozigots sans: MS o MZ i fenotipus anormal: heterozigots SZ, o homozigots SS i ZZ). Les determinacions d'alfa-1 antitripsina aïllades sense el fenotipus són insuficients per descartar la malaltia, ja que l'alfa-1 antitripsina és un reactant de fase aguda que es podria veure augmentat en quadres infecciosos intercurrents i falsejar, així, la prova.

Fibrosi quística

Fins a una tercera part dels pacients amb fibrosi quística (FQ) poden presentar alteracions hepàtiques. En casos de sospita, es recomanaria comprovar el resultat del cribratge neonatal pel tripsinogen immunoreactiu. El diagnòstic de certesa seguiria sent la seqüenciació del gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor*) o un test positiu de la suor (malgrat que aquest és molt complex de fer ja que els nounats no produeixen prou suor).

Defectes de la síntesi dels àcids biliars

Els defectes congènits dels enzims que s'encarreguen de la síntesi dels àcids biliars poden provocar hepatitis greus amb síndromes colestatàtiques. Aquests enzims es troben al fetge i s'encarreguen de produir àcids biliars primaris (còlic i quenodesoxicòlic) a partir del nucli esteroidal del colesterol. Quan alguns dels enzims és deficitari, es produeix una acumulació de precursors d'àcids biliars que són molt hepatotòxics i poden provocar lesió hepàtica greu. Depenent del dèficit enzimàtic, algunes vegades les lesions són més benignes, i presenten la clínica de manera tardana (en la infància o en l'adolescència). En aquestes malalties no hi ha lesió de la via biliar, de manera que malgrat que hi ha

colèstasi i una elevació de transaminases important, la GGT sol ser normal. El diagnòstic diferencial amb les altres malalties que cursen amb colèstasi i GGT baixa es podrà fer determinant els àcids biliars en sang, que, en el cas dels dèficits de síntesi d'àcids biliars, seran baixos. El diagnòstic definitiu es fa utilitzant tècniques d'espectrometria de masses per determinar els àcids biliars a l'orina.

Colèstasis intrahepàtiques familiars progressives

Són un conjunt de malalties genètiques no relacionades entre si en les quals la mutació d'un gen involucrat en el transport de substàncies des de l'hepatòcit cap al canalicule biliar provoca colèstasi progressiva i disfunció hepàtica.

Una troballa significativa és que els pacients amb colèstasi intrahepàtica familiar progressiva (CIFP) tipus 1 i 2 presenten una GGT normal comparativament amb el grau de lesió hepàtica i la colèstasi del pacient, això associat amb colesterol normal o baix. Darrerament s'ha descrit una mutació en el gen que codifica la TJP2 (*tight-junction protein 2*) que causaria una alteració en les unions estretes. Clínicament es presenta com a colèstasi greu amb GGT normal en el període neonatal. El diagnòstic diferencial serà principalment amb el dèficit de síntesi d'àcids biliars. En aquest cas, els àcids biliars en plasma resultaran elevats.

Per contra, els pacients amb CIFP tipus 3 presenten elevació de la GGT i un grau variable de colèstasi, i tenen lloc típicament durant la infància o l'adolescència.

Malaltia d'Alagille

És un trastorn autosòmic dominant causat per mutacions en el gen JAG1 o NOTCH2. Es caracteritza per una afectació multisistèmica que es presentarà amb alteracions facials característiques (mentó triangular, front ample), cardiopatia (principalment estenosi de branques pulmonars, però també s'han descrit altres cardiopaties estructurals greus, com la tetralogia de Fallot), insuficiència pancreàtica exocrina, afectació d'ossos llargs, afectació ocular (embriotòxon posterior), malaltia renal, vèrtebres en papallona, hipertensió endocranial, etc. L'afectació hepàtica és en forma de colèstasi deguda a una paucitat de les vies biliars.

Colèstasis estructurals

La colèstasi estructural més freqüent és l'atrèsia de vies biliars. El seu diagnòstic precoç i la seva derivació a un centre de referència poden evitar la necessitat de fer un trasplantament hepàtic.

Atrèsia de vies biliars

La atrèsia de vies biliars (AVB) és la causa identificable més freqüent de colèstasi obstructiva en menors de tres mesos. La prevalença de la malaltia varia depenent de

la localització geogràfica. A Catalunya s'estima que deu estar entre 1:14.000 i 1:16.000 nounats, i és molt més freqüent als països asiàtics (1:8.000). L'AVB és una colangiopatia obstructiva neonatal, conseqüència d'un procés inflamatori idiopàtic de les vies biliars que condueix a l'obliteració del flux biliar i a una cirrosi biliar secundària. És la causa més freqüent de cirrosi hepàtica i de malaltia hepàtica terminal en pediatria; la indicació pediàtrica més freqüent és el trasplantament hepàtic.

Es pot dividir en tres gran grups, segons la localització anatòmica de l'atrèsia:

1. AVB tipus 1. Presenta obliteració del colèdoc, però amb permeabilitat del cístic, la via biliar intrahepàtica i el conducte hepàtic comú.
2. AVB tipus 2. Amb afectació del conducte hepàtic comú, però amb permeabilitat de la via biliar proximal a l'ili hepàtic. Dintre del tipus 2 tenim la 2a, en què tot i que el conducte hepàtic comú està afectat, el cístic i el colèdoc són permeables, i la 2b, en què cap de les tres estructures (colèdoc, conducte cístic i conducte hepàtic comú) són permeables.
3. AVB tipus 3. Es presenta amb afectació de la via biliar intrahepàtica i extrahepàtica (Fig. 2).



Fig. 2. Atrèsia de vies biliars tipus 3 (afectació completa intrahepàtica i extrahepàtica).

També es podria catalogar com a AVB no sindròmica (que representa el 84% del casos), o AVB sindròmica (que representa el 16% de les atrèsies i està associada a malformacions especialment esplèniques, malrotació intestinal o cardiopaties).

L'etiologia de l'AVB no està ben determinada. S'han relacionat alguns factors genètics, infeccions virals, toxicitat o afectacions autoimmunitàries de la via biliar, entre altres.

El seu diagnòstic sol ser complex. Es basarà en la conjunció de diferents aspectes, tant de l'anamnesi i l'exploració física com de les exploracions complementàries.

Inicialment no solen tenir ascites ni esplenomegàlia, malgrat que en pacients en què la cirurgia no sigui efectiva, la seva evolució cap a la cirrosi biliar secun-

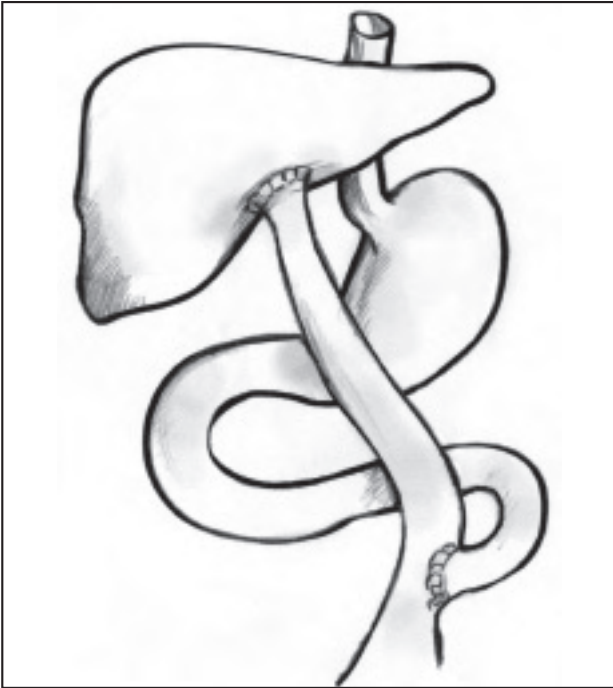


Fig. 3. Esquema de portoenterostomia segons la tècnica de Kasai.

dària farà que aquestes troballes es facin evidents. En algunes ocasions ja es palpa una hepatomegàlia dura des de l'inici, però en altres casos aquesta també es fa més evident amb l'evolució de la malaltia. És freqüent que a causa de la malabsorció secundària a la manca de sals biliars a l'intestí, el pacient desenvolupi progressivament esteatorrea, estancament ponderal i dèficits de vitamines liposolubles.

Anàliticament presenten colèstasi amb elevació de transaminases i GGT. Inicialment tenen una funció sintètica preservada amb coagulació i albúmina normals. La hipoglucèmia és un fenomen tardà.

La primera exploració d'imatge que cal fer és l'ecografia abdominal. En mans d'un ecografista pediàtric expert, el seu valor és molt gran. En dejú de mínim 3 o 4 hores se sol poder veure una hipoplàsia de la bufeta de la fel, sense diferenciació de la paret muscular.

Alguns centres encara tenen incorporada la realització de gammagrafia hepatobiliar per descartar el diagnòstic. La majoria d'aquests centres la fan amb premedicació de tres a cinc dies amb fenobarbital (5 mg/kg/dia en dues dosis diàries) per magnificar l'excreció biliar del radiotracador. Malgrat això, a causa de la seva poca especificitat, cada vegada es tendeix més a descartar-ne l'ús.

L'estàndard de referència per diagnosticar l'AVB és la biòpsia hepàtica. Les troballes més habituals i que ens orientaran millor el diagnòstic són la colèstasi intrahepatocitària amb presència de taps a les vies biliars de petit calibre i la proliferació ductal.

En cas de dubte diagnòstic, es podria fer una colangiografia perioperatòria.

Si es confirma, la correcció quirúrgica utilitzada és la hepatoportoenterostomia, mitjançant la tècnica de Kasai (Fig. 3). L'èxit de la cirurgia dependrà de la precocitat amb què es faci la tècnica (pitjor pronòstic si es fa després dels tres mesos), la histologia i l'experiència del centre en què es realitza.

Entre el 50 i el 60% dels pacients poden necessitar un trasplantament en els primers 10 anys de vida. Fins i tot aquells en què la cirurgia hagi aconseguit restablir el flux biliar poden necessitar un trasplantament en la segona o tercera dècada de la vida. Els resultats del trasplantament hepàtic amb pacients amb AVB en aquest grup de pacients són excel·lents, amb una supervivència als cinc anys superior al 95%.

Quist de colèdoc

El quist de colèdoc és una malformació congènita rara representada per la dilatació quística de l'arbre biliar que pot afectar la via biliar principal intrahepàtica i extrahepàtica, i fins i tot el parènquima hepàtic. Els pacients amb quist de colèdoc es presenten sovint en forma de colèstasi.

Hi ha cinc tipus diferents de quist de colèdoc, dependent de la seva localització anatòmica (Fig. 4).

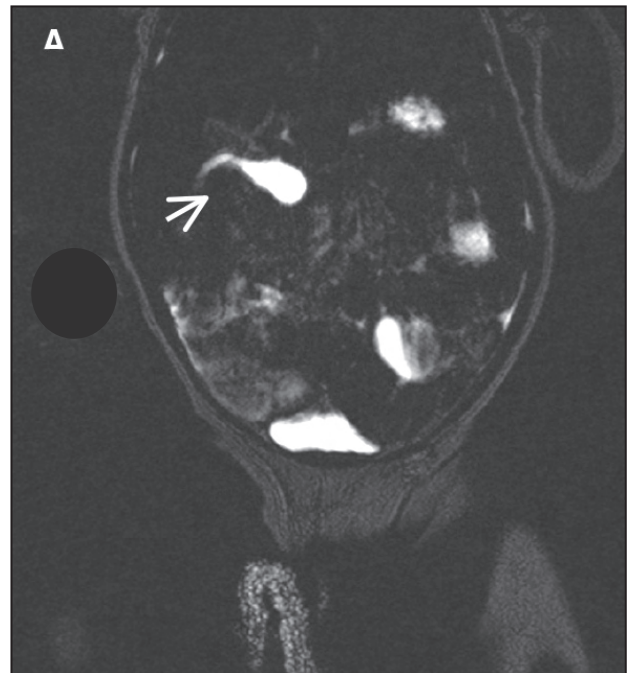


Fig. 4. RM en un cas de quist de colèdoc (fletxa).

Una vegada fet el diagnòstic, si el pacient presenta colèstasi, la cirurgia correctora amb excisió del quist (hepaticoenterostomia) s'hauria de fer al més aviat possible. En casos en què el pacient està asimptomàtic, es podria ajornar fins que tingués més d'un o dos mesos de vida.

Malaltia de Caroli

També coneguda com quist de colèdoc tipus 5, es caracteritza per la presència de dilatacions saculars dels

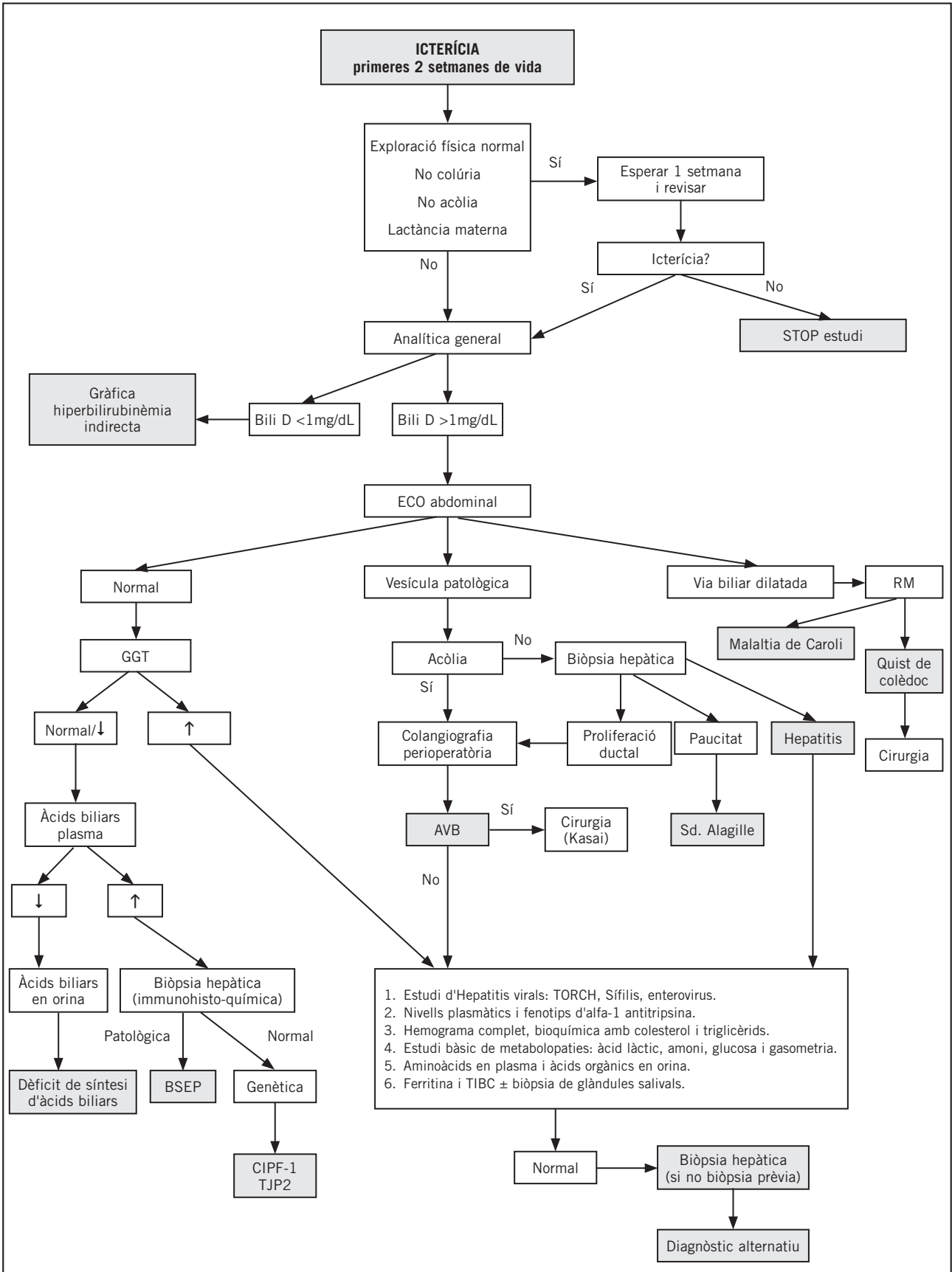


Fig. 5. Diagrama d'actuació davant un lactant icteric. (BiliD: bilirubina directa. ECO: ecografia. AVB: atrèsia de vies biliars. BSEP: bile salt export pump [colèstasi intrahepàtica familiar progressiva tipus 2]. CIPF-1: colèstasi intrahepàtica familiar progressiva tipus 1. TJP2: tight junction protein-2 [colèstasi intrahepàtica familiar progressiva tipus 4]. TIBC: total iron binding capacity [capacitat total de fixació del ferro]. RM: ressonància magnètica).

ductes biliars intrahepàtics sense presentar fibrosi ni hipertensió portal. En alguns casos s'associa a la poliquistosi renal autosòmica recessiva. La malaltia de Caroli molt poques vegades és evident en els lactants. Si es fa evident, sol ser com a resultat d'algun episodi de colangitis.

Avaluació de l'infant amb icterícia colestatàtica

L'anamnesi, l'exploració física i la visualització de les deposicions són essencials per poder valorar un pacient amb icterícia colestatàtica. Algunes exploracions complementàries senzilles, com una anàlisi de sang o una ecografia feta per un expert, poden ser suficient per al diagnòstic.

L'avaluació d'un pacient amb icterícia s'hauria de fer sempre que aquesta es prolongui més enllà de les dues setmanes de vida. Les guies europees recomanen considerar que un pacient té colèstasi sempre que la seva bilirubina directa superi 1 mg/dL, independentment del valor de la bilirubina total. L'esquema que cal seguir per orientar el diagnòstic d'una colèstasi neonatal serà l'habitual: antecedents personals i familiars, anamnesi, exploració física i exploracions complementàries (Fig. 5).

Anamnesi

Antecedents personals i familiars

1. Demanar els antecedents obstètrics, especialment les serologies maternes i els resultats dels cultius de l'estreptococ agalactiae.
2. Avortaments previs i símptomes maternals durant l'embaràs, com ara pruija, febre, adenopaties, rash o altres lesions cutànies.
3. Elevació d'enzims hepàtics o bilirubina durant l'embaràs.
4. Tipus de part i possibles complicacions (febre materna, placenta prèvia, parts instrumentats...).
5. Demanar pels resultats del cribratge neonatal (si ja són disponibles), així com les medicacions que s'hagin pogut administrar tant a la mare com al nadó.
6. Tipus d'alimentació (lactància materna o llet artificial) i demanar quan va fer la primera deposició (meconi).
7. Antecedents de consanguinitat a la família o antecedents de malalties (especialment hepàtiques, sistèmiques, endocrinològiques, cardíques i hemolítiques).

Anamnesi dirigida a la icterícia

S'haurà de demanar sistemàticament quan va començar la icterícia i si en algun moment s'han pogut observar canvis en la pigmentació de la femta o l'orina. És molt rellevant que el metge vegi directament les deposicions. En molts casos, els pacients presenten de-

posicions hipocòliques o acòliques que els pares cataloguen com a normals. En alguns països asiàtics disposen de cartes de color de pigmentació de les deposicions amb les quals els pares comparen el color de les deposicions del seu fill. Utilitzant aquests sistemes, la catalogació correcta de les deposicions com a anormalment pàl·lides que fan els pares va augmentar del 63% al 95%. Altres països, com el Canadà, han incorporat aquestes cartes en la documentació que s'entrega a la família després del part. En cas de dubte, les cartes de color de les deposicions canadenques estan disponibles a la xarxa al web <http://www.perinatalservicesbc.ca>, a l'apartat «Screening programs».

Exploració física

És molt important que l'exploració física no se centri únicament en l'abdomen, i que es considerin altres signes extrahepàtics:

- Baix pes per edat gestacional. Típicament en la malaltia d'Alagille, algunes metabolopaties i infeccions intrauterines.
- Icterícia. En alguns casos pot ser no evident en la primera exploració.
- Dismorfologies (trisomia 18-21, malaltia d'Alagille o síndrome de Zwellweger, algunes infeccions congènites).
- L'auscultació cardíaca pot posar de manifest bufos o altres anomalies, com ritme de galop o arrítmies. La malaltia d'Alagille pot anar acompanyada de cardiopaties (la més habitual, estenosi de branques pulmonars). En alguns casos, la malaltia primària no és hepàtica, i la congestió retrògrada del fetge per alguna cardiopatia (cardiopaties estructurals congènites, miocardiopaties, etc.) és la causa de la colèstasi.
- Hepatomegàlia. L'hepatomegàlia dura sol estar relacionada amb l'atrèsia de vies biliars (AVB).
- Esplenomegàlia. Si està present ja des del diagnòstic, s'haurien de valorar altres possibilitats diferents a l'AVB (que sol estar present més tard, durant l'evolució de la malaltia). Valorar malalties de dipòsit o malalties hematològiques com a primeres alternatives.
- Ascites. Sol ser poc freqüent en l'exploració inicial dels pacients amb hepatopaties. Pot fer-se evident durant l'evolució del pacient, en algunes metabolopaties (tirosinèmia) i en la malaltia hepàtica gestacional al·loimmunitària (GALD; *Gestational Alloimmune Liver Disease*).

Exploracions complementàries

Anàlisi general

A part de la bilirubina directa (que serà la definitiva de la presència o no de colèstasi), altres determinacions són necessàries per avaluar la gravetat de la lesió hepàtica. S'haurien de sol·licitar: alanina-aminotransferasa (ALT), aspartat-aminotransferasa (AST), bilirubina

total, gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), temps de protrombina, INR, glucosa i albúmina.

- L'elevació aïllada d'AST amb ALT normal podria ser indicador de processos hematològics o musculars. Els valors normals de GGT són més elevats en noutats que en infants més grans. En la majoria de colèstasis sol estar elevada, però en algunes malalties, com la colèstasi intrahepàtica familiar tipus 1 i 2, la o el dèficit de síntesis d'àcids biliars són normals.
- Coagulopaties greus que no responen al tractament amb vitamina K i que siguin desproporcionades a la magnitud aparent de la lesió hepàtica. Solen ser degudes a malaltia gestacional al·loimmunitària o a metabolopaties.
- La hipoglucèmia sol estar relacionada amb metabolopaties, hipopituitarismes, o mala reserva hepàtica.
- L'albúmina sol estar normal, tret que no hi hagi una malaltia hepàtica prenatal greu o en alguns casos de tirosinèmia.

Proves d'imatge

Ecografia abdominal

La realització d'una ecografia abdominal en dejú és un test fàcil no invasiu i que ens podrà aportar molta informació, especialment quant a la valoració de les icterícies obstructives (litiàsi biliar i quist de colèdoc), i a la gravetat de la lesió hepàtica i les alteracions vasculares o esplèniques associades. Malgrat que de manera individual cap signe ecogràfic és absolutament definitiu per al diagnòstic de l'AVB, alguns són altament suggestius, per exemple: hipoplàsia de la vesícula, morfologia anormal de la vesícula sense poder determinar la capa muscular, manca de contracció de la vesícula després de menjar o hipoplàsia de la porta. Tanmateix, una ecografia normal no exclou completament l'AVB.

Gammagrafia hepatobiliar

Malgrat que tradicionalment s'havia utilitzat com a eina bàsica per diagnosticar l'AVB, la seva falta d'especificitat fa que actualment no sigui necessària. Pacients amb altres complicacions per l'eliminació de la bilirubina (paucitat de vies biliars, colèstasis familiars o hepatotoxicitat induïda per la nutrició parenteral, entre altres) poden donar imatges gammagràfiques similars a l'AVB.

Ressonància magnètica

Darrerament s'estan fent avaluacions de l'arbre biliar utilitzant la ressonància magnètica (RM). Les limitacions de la tècnica per poder determinar la presència d'estructures menors de 2 mm fa que l'especificitat per diagnosticar l'AVB sigui molt baixa (pot no reconèixer estructures biliars que estiguin presents). De manera que, en l'actualitat, l'RM pot ser molt útil per a hepatopaties estructurals com el quist de colèdoc o la malaltia de Caroli. Per tant, servirà per descartar l'AVB, però no per diagnosticar-la.

Colangiografia retrògrada endoscòpica

Alguns autors descriuen l'ús de la colangiografia retrògrada endoscòpica com a un mètode molt sensible i específic per avaluar la via biliar. De totes maneres, requereix endoscopistes pediàtrics molt experts i un equipament de què la majoria de centres no disposa.

Colangiografia

Alguns estudis posen de manifest l'alta efectivitat de la colangiografia transhepàtica percutània per excloure l'AVB. La majoria dels estudis la fan en combinació amb una biòpsia hepàtica, tot i que en l'experiència dels autors aquesta colangiografia pot no avaluar correctament les atrèsies distals. Per aquest motiu, tan sols es fa colangiografia intraoperatoriament als pacients amb alta sospita diagnòstica d'AVB, i es fa just abans de la cirurgia per confirmar el diagnòstic in situ.

Biòpsia hepàtica

És possiblement l'exploració que ens donarà més informació. Ens pot donar informació sobre la gravetat de la lesió hepàtica i l'extensió de la fibrosi, pot evidenciar processos infiltratius o malalties de dipòsit, i ens descriu el tipus de lesió biliar (proliferació vs paucitat de vies biliars). La biòpsia hepàtica no solament ens ajudarà a diagnosticar la malaltia, sinó que ens donarà informació sobre l'estat del fetge (percentatge de necrosi, grau i localització de la fibrosi, etc).

Bibliografia

1. Alkalay AL, Simmons CF. Hyperbilirubinemia guidelines in newborn infants. *Pediatrics*. 2005;115(3):824-5.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154-68.
3. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1310-20.
4. Lee M, Chen SC-C, Yang H-Y, Huang J-H, Yeung C-Y, Lee H-C. Infant Stool Color Card Screening Helps Reduce the Hospitalization Rate and Mortality of Biliary Atresia: A 14-Year Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3166.
5. Lee S, Park H, Moon SB, Jung SM, Kim JM, Kwon CHD, et al. Long-term results of biliary atresia in the era of liver transplantation. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(12):1297-301.
6. Lodoso Torrecilla B, Palomo Atance E, Camarena Grande C, Díaz Fernández MC, Hierro Llanillo L, De la Vega Bueno A, et al. Síndrome de Crigler-Najjar: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(1):73-8.
7. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, 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(2):115-28.
8. Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Ono S, Mise N, et al. Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2015;50(8):1398-404.
9. Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009;123(5):1280-6.
10. Vegting IL, Tabbers MM, Taminiua JA, Aronson DC, Benninga MA, Rauws EJ. Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography valuable and safe in children of all ages? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):66-71.