

## Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida

### *Consensus on hyperbilirubinemia of the first trimester of life*

*Comité Nacional de Hepatología Pediátrica*

#### RESUMEN

La presencia de ictericia en la etapa neonatal puede responder a diversas causas, desde situaciones fisiológicas hasta enfermedades graves. En los neonatos de término que persisten ictericos más allá de los 14 días de vida, debe determinarse si la hiperbilirrubinemia es no conjugada o conjugada para establecer, a la brevedad, el plan de estudios etiológicos y la terapéutica correspondiente. La hiperbilirrubinemia conjugada (colestasis) refleja una disfunción hepática en la mayoría de los casos, cuyas consecuencias son alteraciones del flujo biliar secundarias a anomalías estructurales o moleculares del hígado y/o del tracto biliar.

Durante la última década, los nuevos estudios moleculares revolucionaron el abordaje de los pacientes colestáticos, lo que permitió el diagnóstico de diversas entidades genéticas. La etiología de la hiperbilirrubinemia del primer trimestre debe determinarse con urgencia, ya que, en muchos casos, el tratamiento instituido de modo precoz puede modificar sustancialmente la evolución de la enfermedad o salvar la vida del paciente.

**Palabras clave:** hiperbilirrubinemia indirecta, colestasis, recién nacido.

#### ABSTRACT

Neonatal jaundice may be due to different causes, ranging from physiological conditions to severe diseases. In term neonates with persistent jaundice beyond 14 days of life, it should be determined whether hyperbilirubinemia is unconjugated or conjugated, in order to study the etiology and start early treatment. In the majority of cases, conjugated hyperbilirubinemia (cholestasis) is a sign of liver dysfunction possibly associated with alterations in the bile flow secondary to structural or molecular abnormalities of the liver and/or the biliary tract.

Over the past decade, new molecular studies have revolutionized the approach of cholestatic patients, leading to the identification of different genetic entities. It is important to determine the etiology of neonatal hyperbilirubinemia since in many cases early treatment will substantially improve morbidity and mortality.

**Key words:** indirect hyperbilirubinemia, cholestasis, infant newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S12>

**Cómo citar:** Comité Nacional de Hepatología Pediátrica. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(1):S12-S49.

#### INTRODUCCIÓN

La presencia de ictericia en la etapa neonatal puede responder a diversas causas, desde situaciones fisiológicas hasta enfermedades graves. La hiperbilirrubinemia no conjugada secundaria a la inmadurez de la enzima hepática uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UDP-GT) es un hallazgo frecuente. Del 30 % al 50 % de los niños nacidos a término presentan ictericia transitoria antes de los 5 días de vida. Su persistencia en el tiempo puede estar asociada a la lactancia materna y, menos frecuentemente, a entidades patológicas, como hemólisis, sepsis, hipotiroidismo, estenosis pilórica.

#### Correspondencia:

Dra. Miriam Cuarterolo:  
mcarterolo@intramed.net

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2019

Aceptado: 1-8-2019

Coordinación: Dra. Miriam Cuarterolo, Dra. Adriana Afazani.

Autores: Dra. Susana I. López, Dra. Silvia Morise, Dra. Margarita Ramonet, Dra. Rosana Pérez Carusi, Dra. Silvia Nucifora, Dra. Mirta Ciocca, Dra. Cinthia Bastianelli, Dra. Rosana Solís Neffa.

Colaboradores en la redacción y discusión:

Comité Nacional de Estudios Fetoneonatales: Dr. Javier Meritano, Dra. Constanza Soto Conti.

Grupo de Trabajo de Genética y Enfermedades Poco Frecuentes: Dra. Romina Armando.

Comité Nacional de Infectología: Dra. Elizabeth Bogdanowicz.

Comité Nacional de Endocrinología: Dr. Guillermo Alonso.

Grupo de Trabajo de Adicciones: Dra. Graciela Morales, Dra. Marta Braschi.

En los neonatos de término que persisten ictericos, se debe determinar, no más allá de los 14 días de vida, si la hiperbilirrubinemia es no conjugada o conjugada para poder establecer, a la brevedad, el plan de estudios etiológicos y la terapéutica correspondiente. La hiperbilirrubinemia conjugada refleja una disfunción hepática en la mayoría de los casos. La colestasis, definida como niveles de bilirrubina conjugada o directa mayor de 1 mg/dl, es consecuencia de la alteración del flujo biliar secundaria a anomalías estructurales o moleculares del hígado y/o del tracto biliar.

Antes del año 1970, las causas de colestasis neonatal (CN) presentaban la siguiente distribución etiológica: idiopáticas en el 65 %, atresia de vías biliares (AB) en el 25 %, hereditarias en el 7 % e infectológicas en el 3 %. A fines de la década de los ochenta, surgió el concepto de colestasis fisiológica de los primeros meses de la vida, secundaria a la inmadurez de los mecanismos de secreción biliar. En este contexto, numerosas causas de CN transitoria o hepatitis neonatal idiopática fueron adjudicadas a virus u otro factor ambiental capaz de dañar un hígado vulnerable (hipoxia, isquemia). Durante la última década, los nuevos estudios moleculares revolucionaron el abordaje de los pacientes colestáticos, lo que permitió el diagnóstico de diversas entidades genéticas, antes clasificadas como idiopáticas. Actualmente, las colestasis idiopáticas se redujeron al 15 % de los casos: las

causas genéticas representan el 55 %; la AB, el 25 %, y las infectológicas, el 5 %. La etiología de la hiperbilirrubinemia del primer trimestre debe determinarse con urgencia, ya que, en muchos casos, el tratamiento instituido de modo precoz puede modificar sustancialmente la evolución de la enfermedad o salvar la vida del paciente.

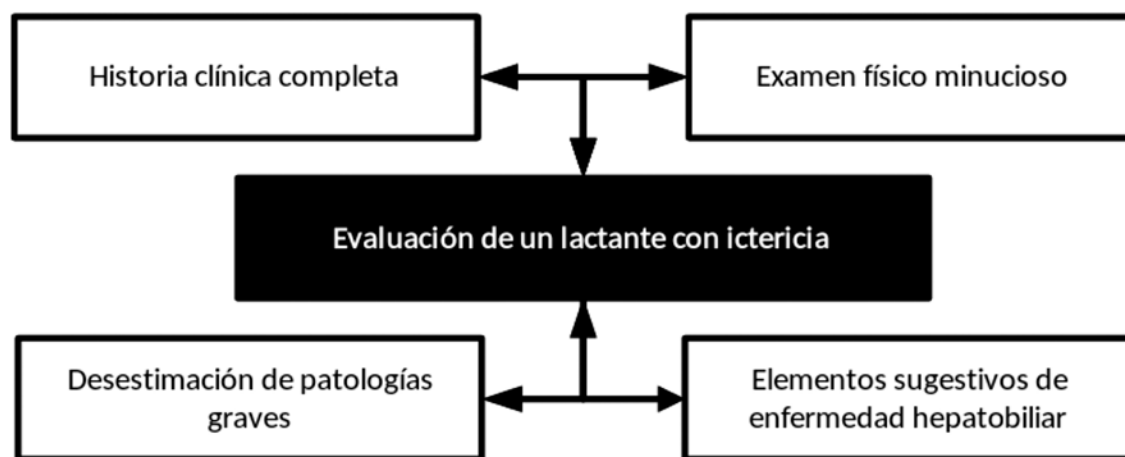
### OBJETIVOS PRINCIPALES

- Actualizar las distintas causas de hiperbilirrubinemia indirecta y directa con respaldo bibliográfico.
- Colaborar en la orientación para establecer las diferentes etiologías que producen hiperbilirrubinemia indirecta y directa.
- Establecer pautas para el manejo terapéutico y el seguimiento de los pacientes con estas patologías.

### MARCO TEÓRICO

Se trata de un trabajo elaborado por hepatólogos del Comité Nacional de Hepatología Infantil, corregido y consensado en reunión conjunta con especialistas de distintas disciplinas, miembros de comités y grupos de trabajo de la Sociedad, sobre la base de la revisión bibliográfica de publicaciones de los últimos años, de entidades científicas reconocidas internacionalmente y de autores con destacada experiencia en este tema. La búsqueda bibliográfica se realizó a través de Medline, Pubmed, Biblioteca Virtual de Salud (BVS) y Lilacs.

FIGURA 1. Evaluación inicial del lactante icterico



Elementos para considerar en la evaluación inicial del lactante icterico.

## 1. HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA O NO CONJUGADA

La ictericia en el recién nacido (RN) puede ser fisiológica. No obstante, su presencia alrededor de las 2 semanas de vida alerta acerca de una posible patología, por lo que se recomienda determinar los niveles de bilirrubina directa (BD) e indirecta (BI).

En neonatología, la indicación de luminoterapia se realiza sobre la base de las curvas de la Academia Americana de Pediatría, tomando en cuenta los niveles de bilirrubina total (BT). La historia clínica completa y el examen físico minucioso son elementos fundamentales para establecer el diagnóstico etiológico (Figura 1).<sup>1</sup> Se define hiperbilirrubinemia no conjugada (BNC) cuando el nivel de BI es superior al 85 % de la BT.

### Causas de hiperbilirrubinemia no conjugada

Ictericia fisiológica, ictericia por leche materna, sepsis neonatal, enfermedades hemolíticas, policitemia, reabsorción de grandes hematomas, síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar (de tipo 1 -SCN-1- y de tipo 2 -SCN-2-), eritropoyesis ineficaz, hipotiroidismo congénito, hipopituitarismo congénito (HPC), hipoglucemia

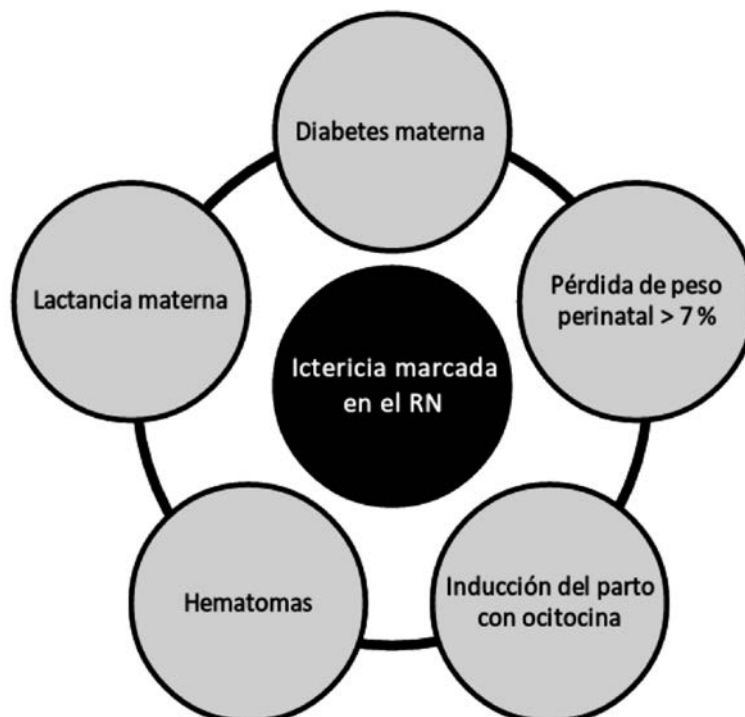
neonatal, metabolopatías congénitas, aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina, insuficiencia cardíaca, obstrucción intestinal, enfermedad de Hirschsprung, microcolon congénito.

### Ictericia fisiológica

La actividad de la enzima UDP-GT hepática es baja al nacer. Una gran proporción de los RN, cerca del 50 %, presentan hiperbilirrubinemia indirecta en la primera semana de vida, mientras que la fracción conjugada es indetectable. Los factores asociados con ictericia marcada (BT > 10 mg/dl) son la lactancia materna, la pérdida de peso perinatal (> 7 % del peso), la diabetes materna, la presencia de hematomas y la inducción del trabajo de parto con oxitocina (Figura 2).

Las características clínicas y demográficas consideradas en las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría como factores que se asocian a hiperbilirrubinemia grave (valores > 20 mg/dl) son la baja edad gestacional, la lactancia materna exclusiva,

FIGURA 2. Ictericia en el recién nacido



la ictericia en las primeras 24 horas de vida, el antecedente de hermano que requirió luminoterapia, la presencia de enfermedad hemolítica, cefalohematomas, la raza asiática y la edad materna mayor de 25 años.

Las condiciones de mayor riesgo son enfermedad hemolítica isoimmune, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, asfixia perinatal, letargia, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis y albúmina menor de 3 g/dl. Estas características, sumadas a la edad gestacional, y las horas de vida definen con qué valor de BT un paciente debe ingresar a luminoterapia.

El aumento de bilirrubina puede deberse a la disminución de la vida media de los hematíes, al aumento de la circulación enterohepática o a la captación ineficiente de la bilirrubina por los hepatocitos, debido a la expresión relativamente inmadura de la ligandina y a la inmadurez de la UDP-GT hepática. En general, la ictericia fisiológica se presenta al 3.º día de vida y puede persistir alrededor de 2 semanas. El pico máximo de BI es, en los niños de término, entre el tercer y el quinto día de vida, y, en los prematuros, a partir del séptimo día.

En la mayoría de los casos, no requiere tratamiento, pero, en ocasiones, es necesario recurrir a la luminoterapia, que debe iniciarse

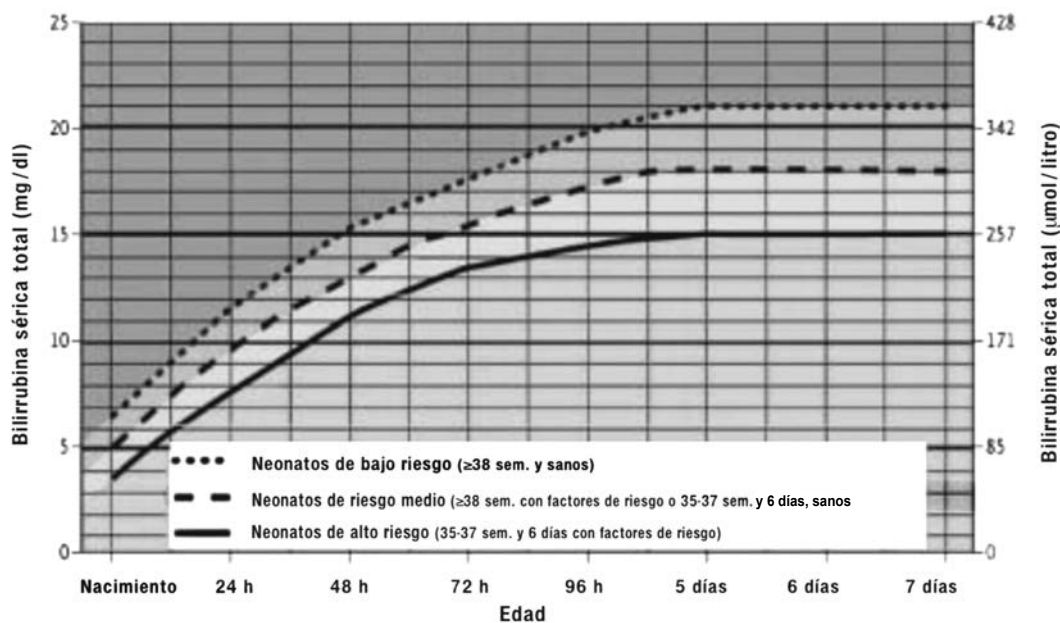
en los RN de término normales solo cuando la BT supera los 18 mg/dl (300 µmol/l). La indicación de luminoterapia no solo depende de los niveles de la BT, sino de la velocidad con la que se incrementan o su ritmo de aumento, la progresión de peso, la edad gestacional del lactante y su edad posnatal. Durante el tratamiento, debe monitorearse la temperatura corporal, el estado de hidratación y utilizar parches oculares. La indicación de luminoterapia o exanguinotransfusión se establece, en nuestro país, siguiendo las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría, confeccionadas sobre la base del dosaje de BT (Figura 3).<sup>2</sup>

### Ictericia por leche materna

El aumento de BNC moderado asociado con la lactancia materna es de común observación y ocurre en el 0,5-2 % de los RN sanos. La ictericia, en estos pacientes, puede desarrollarse después del 4º día de vida (patrón temprano) o hacia el final de la primera semana (patrón tardío), y los picos máximos suelen aparecer alrededor del final de la segunda semana de vida y superponerse con la ictericia fisiológica. Este trastorno puede prolongarse 1 o 2 meses.

La etiopatogenia sigue siendo incierta. La

FIGURA 3. Indicación de luminoterapia



Guías de fototerapia para neonatos hospitalizados mayores de 35 semanas de gestación, Asociación Americana de Pediatría 2004. Figura adaptada de referencia *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sarda*. 2008; 27(3):216.

contaminación de la leche materna con esteroides, como los pregnandioles, parece una hipótesis improbable. La leche materna puede contener sustancias endógenas, como ácidos grasos, que desplazan la bilirrubina en el contenido intestinal y aumentan su circulación enterohepática. Una de las hipótesis más aceptadas se basa en que la leche materna contiene  $\beta$ -glucuronidasa, que conduce a la desconjugación de la bilirrubina, con su subsiguiente reabsorción.

El diagnóstico debe considerarse en el lactante icterico que solo recibe leche materna, sin incompatibilidad de grupo, con BNC aumentada y examen físico normal. No es necesario interrumpir la lactancia materna para comprobar su descenso.

### Enfermedad hemolítica

El aumento de BNC puede asociarse a enfermedades hemolíticas. La hemólisis de diversas causas, como incompatibilidad Rh y ABO con prueba de Coombs positiva, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, defectos de la membrana eritrocitaria y esferocitosis, aumenta la carga de bilirrubina.

La enfermedad hemolítica grave de cualquier etiología puede asociarse a ictericia grave y kernicterus. Requiere tratamiento agresivo con fototerapia y exanguinotransfusiones.

Otras causas de incremento de BNC son cefalohematoma, hemorragia cerebral o pulmonar, policitemia neonatal, sepsis, hipoxia, hipoglucemia, galactosemia, la intolerancia a la fructosa, la estenosis pilórica y otras formas de obstrucción intestinal alta. En estos últimos casos, la BNC se revierte rápidamente después de la cirugía.

### Trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina

**Síndrome de Gilbert:** Entidad benigna que presenta ictericia sin otra comorbilidad. Fue descrita en 1901 por Gilbert y Lereboullet. Entre el 3 % y el 10 % de la población general la padece. Las manifestaciones clínicas se observan más frecuentemente cerca de la pubertad, con aumento leve de la BNC, ante cuadros de interurrencias patológicas, estrés, ayuno prolongado o luego de la administración de determinadas drogas. Con frecuencia, se detecta en el contexto de un análisis de laboratorio de rutina, por el hallazgo de BNC aumentada con valores de enzimas hepáticas normales.

La base molecular es una mutación en el gen

de UDP-GT hepática. No requiere tratamiento ni seguimiento a largo plazo. Es importante que la familia esté informada sobre la naturaleza benigna del problema, como así también de la posibilidad del aumento de la bilirrubina en situaciones de estrés e interurrencias agudas. Se debe recomendar realizar una dieta saludable y evitar ayunos prolongados.<sup>3-8</sup>

### Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 (SCN-1):

Descrito en 1952 por J. F. Crigler Jr. y V. A. Najjar como una hiperbilirrubinemia hereditaria letal. El tipo 1 se caracteriza por una actividad nula o casi nula de la enzima UDP-GT, con transmisión autosómica recesiva en homocigotas y heterocigotas.

Los pacientes con este defecto genético presentan precozmente BNC entre 20 y 50 mg/dl (250-850  $\mu$ mol/l). Se puede complicar con encefalopatía y muerte, aun con luminoterapia y exanguinotransfusión, en especial, si el tratamiento se retrasa o si el paciente presenta, además, deshidratación o sepsis. El riesgo de kernicterus persiste hasta la adultez. El súbito deterioro neurológico tardío en el SCN-1 puede ocurrir incluso si el tratamiento de la hiperbilirrubinemia ha sido meticuloso. Las pruebas de función hepática, incluida la bilirrubina conjugada (BC), son normales. La histología hepática es normal, excepto por la observación de tapones de bilis, presentes ocasionalmente.

La confirmación del diagnóstico puede realizarse con la detección de la deficiencia enzimática en el hígado o por la estimación de la concentración de monoglucuronidos y diglucuronidos de bilirrubina en el aspirado de bilis; sin embargo, en la primera infancia, su interpretación puede ser difícil. El tratamiento se basa en medidas agresivas para eliminar la hiperbilirrubinemia indirecta con luminoterapia o exanguinotransfusión.

La luminoterapia efectiva depende de la entrega de energía radiante de la luz a la piel, con una longitud de onda de 400-500 nm. El desarrollo de colchones iluminados y la aplicación de luces LED, que no proporcionan calor, ha facilitado el tratamiento y permitido el alta hospitalaria precoz.

El objetivo de la terapia es mantener los niveles de BNC < 18 mg/dl para prevenir el kernicterus, lo que puede requerir hasta 15 horas de luminoterapia al día. En caso de infecciones intercurrentes, puede haber incrementos rápidos de la BNC, que deben manejarse con

plasmaféresis y/o exanguinotransfusión. Debe evitarse el uso de drogas que utilicen el mismo transporte que la billirrubina.

El trasplante hepático, que incluye el trasplante auxiliar, es una opción que mejora la calidad de vida en los niños libres de compromiso del sistema nervioso central (SNC). El trasplante de hepatocitos presenta un éxito limitado por el momento.<sup>8,9</sup>

**SCN-2 o síndrome de Arias:** Se observa una reducción menor del 10 % de lo normal en la actividad de la enzima UGT1A1. El defecto genético es puntual por sustitución de un aminoácido.

Clínicamente, existe ictericia con incremento de BNC no mayor de 20 mg/dl (200-300 μmol/l) en los primeros días de vida que, raramente, predispone al kernicterus. Los niños mayores y los adultos con esta entidad pueden presentar aumento de los niveles de BNC frente a situaciones de estrés o enfermedades intercurrentes. Los niveles de BNC pueden reducirse en un 40-80 % con la administración de fenobarbital, que debe mantenerse, por lo general, en forma prolongada. Este induce la UGT1A1 mediante la activación del receptor androstano constitutivo (*constitutive androstane receptor; CAR*, por sus siglas en inglés) y el receptor pregnano X (*pregnane X receptor; PXR*, por sus siglas en inglés).

En las pacientes embarazadas adultas con SCN-2, la BNC puede atravesar la barrera placentaria y provocar daño en el RN. Los niveles séricos de BNC inferiores a 10 mg/dl, con el uso de fenobarbital en dosis bajas, pueden evitar esta complicación.<sup>10,11</sup>

**Síndrome de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia neonatal transitoria familiar):** Lucey describió, en 1960, un desorden familiar raro que causaba incremento de BNC grave en los primeros días de vida. Se demostró *in vitro* que el suero de estas familias (madre e hijos) contenía un inhibidor de la actividad enzimática de UGT1A1. Estos casos tienen la misma clínica que los pacientes con SCN-1, pero no se observa recurrencia en los sobrevivientes.<sup>12,13</sup>

## RECOMENDACIONES

- La persistencia de la ictericia más allá de las dos primeras semanas de vida debe ser investigada.
- La historia clínica completa y el examen clínico minucioso son fundamentales para la orientación diagnóstica.
- Se deben determinar los niveles de BI y BD.
- La indicación de luminoterapia y/o exanguinotransfusión se realiza sobre la base de las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría.

## REFERENCIAS

1. Roberts EA. The Jaundiced Baby. In Kelly D (ed.). *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. 3rd ed. London: Willey-Blackwell; 2008. Págs.57-105.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114(1):297-316.
3. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3):621-39.
4. Rawa, K, Adamowicz-Salach A, Matysiak M, Trzemecka A, et al. Coexistence of Gilbert syndrome with hereditary haemolytic anaemias. *J Clin Pathol*. 2012; 65(7):663-5.
5. Kulkarni RG, Lakshmidivi KB, Ronghe V, Dinesh US. Gilbert's syndrome in healthy blood donors what next? *Asian J Transfus Sci*. 2016; 10(1):63-6.
6. Labrune P, Myara A, Huguet P, Trivin F, et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis: a possible early manifestation of Gilbert syndrome. *J Pediatr*. 1989; 115(1):93-5.
7. Trioche P, Chalas J, Francoual J, Capel L, et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. *Arch Dis Child*. 1999; 81(4):301-3.
8. Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29(2-3):431-5.
9. Assenat E, Gerbal-Chaloin S, Larrey D, Saric J, et al. Interleukin 1β inhibits CAR-induced expression of hepatic genes involved in drug and bilirubin clearance. *Hepatology*. 2004; 40(4):951-60.
10. Chaubal AN, Patel R, Choksi D, Shah K, et al. Management of pregnancy in Crigler-Najjar syndrome type 2. *World J Hepatol*. 2016; 8(11):530-2.
11. Kummer O, Hammann F, Haschke M, Krähenbühl S. Reduction of hyperbilirubinemia with hypericum extract (St. John's Wort) in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(5):1002-4.
12. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(38):6398-407.
13. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited Disorders of Bilirubin. *Pediatr Res*. 2016; 79(3):378-86.

## 2. COLESTASIS NEONATAL. CAUSAS GENÉTICAS

La última década ha revolucionado nuestro abordaje de los pacientes con colestasis neonatal (CN) en relación con los nuevos diagnósticos de causas genéticas, facilitados por los avances en bioquímica y biología molecular. En la *Tabla 1*, se mencionan las causas genéticas de CN y se describen las entidades más frecuentes.<sup>1-6</sup>

### Deficiencia de alfa-1-antitripsina

La deficiencia de alfa-1-antitripsina (DA1AT) es la causa genética más frecuente de enfermedad hepática y afecta, aproximadamente, a 1 : 2000 RN vivos (RNV). La mutación genética responsable de la enfermedad es heredada como un desorden autosómico dominante y resulta en la sustitución de un aminoácido dentro de la proteína A1AT. Este cambio molecular causa un plegado anormal de dicha proteína con su incapacidad de ser procesada y excretada desde el retículo endoplásmico. Se producen dos consecuencias características de la enfermedad: bajo nivel plasmático de A1AT y lesión hepática por su excesiva acumulación. La A1AT cumple la función de inhibir otras proteasas y elastasas, cuyas actividades ocasionan destrucción celular.<sup>7,8</sup>

El fenotipo clínico de la DA1AT incluye manifestaciones hepáticas y pulmonares, con una penetrancia muy variable. Aproximadamente, del 10 % al 15 % de los neonatos con esta enfermedad se presentan con colestasis, con un patrón combinado de lesión hepatocelular y obstrucción biliar. La colestasis suele ser grave y la presencia de heces acólicas puede generar el

desafío diagnóstico diferencial con atresia de vías biliares (AB). Aunque algunos pacientes pueden desarrollar cirrosis temprana, la ictericia suele desaparecer en la mayoría hacia los 4 meses de edad. La enfermedad pulmonar se presenta más tardíamente, durante la adultez.

El diagnóstico se realiza con la determinación del fenotipo (normal: MM; anormal: ZZ o SZ; heterocigota: MZ, MS). En los inicios de la evaluación de un neonato con colestasis, evitaría la realización de una biopsia hepática en esta condición. La determinación conjunta del nivel de A1AT con el fenotipo podría ayudar a distinguir a aquellos pacientes homocigotas para el alelo Z, o los heterocigotas SZ, los cuales pueden desarrollar enfermedad hepática. La concentración de A1AT sérica solamente es una prueba insuficiente, ya que es un reactante de fase aguda y puede estar elevada en otros procesos de enfermedad.<sup>9,10</sup>

El hallazgo histológico clásico de la enfermedad, aunque no patognomónico, consiste en la presencia de glóbulos eosinofílicos dentro de los hepatocitos, ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff; PAS*, por sus siglas en inglés) positivos, resistentes a la diastasa. Este hallazgo representa la proteína anormal acumulada y atrapada dentro del retículo endoplásmico. La biopsia hepática puede también demostrar destrucción, proliferación y pobreza de conductos biliares, lo que plantea el diagnóstico diferencial con síndrome de Alagille (SA) y AB.

El manejo de esta enfermedad es, primariamente, de sostén, ya que no hay tratamiento específico. Frente a un niño con colestasis, es necesario suplirlo con triglicéridos de cadena mediana y vitaminas liposolubles. Se puede indicar ácido ursodesoxicólico, pero no existe un claro beneficio demostrado. El trasplante hepático está indicado para pacientes con cirrosis y enfermedad hepática avanzada. En ese caso, el receptor asume el fenotipo del donante, con nivel de A1AT normal, con riesgo disminuido de enfermedad pulmonar y sin recurrencia de la enfermedad en el injerto.<sup>9,11</sup>

### Síndrome de Alagille

El SA, conocido también como síndrome de Alagille-Watson y displasia arteriohepática, es una enfermedad multisistémica autosómica dominante, ocasionada por defectos en la vía de señalización del receptor Notch. Es la forma más frecuente de colestasis intrahepática

TABLA 1. Causas genéticas de colestasis neonatal

- Deficiencia de alfa-1-antitripsina.
- Síndrome de Alagille.
- Colestasis intrahepática familiar progresiva.
- Defectos de la síntesis de ácidos biliares.
- Fibrosis quística.
- Tirosinemia de tipo 1.
- Galactosemia.
- Fructosemia.
- Enfermedad de Niemann-Pick.
- Glucogenosis de tipo 4.
- Enfermedades mitocondriales.
- Defectos de la  $\beta$ -oxidación.

familiar. Los primeros casos fueron publicados por el profesor Daniel Alagille y col. en 1969. Con el advenimiento del diagnóstico molecular, se considera que su frecuencia es de, aproximadamente, 1/30 000. La mayoría de los casos (alrededor del 97 %) son ocasionados por haploinsuficiencia del gen *JAGGED1* (*JAG1*) sobre el brazo corto del cromosoma 20, debido, sobre todo, a mutaciones o deleciones del locus. En más de la mitad de los casos, se trata de mutaciones *de novo*. Un pequeño porcentaje (< 1 %) son causados por mutaciones en el gen *NOTCH2* y se asocian a malformaciones renales.<sup>12-14</sup>

Su diagnóstico se apoya en el denominado criterio clásico, con 5 anomalías clínicas principales: colestasis debida a pobreza de conductos biliares (disminución del número de conductos biliares en relación con el número de espacios porta en la biopsia hepática), enfermedad cardíaca congénita (estenosis pulmonar periférica, la más frecuente), anomalías esqueléticas (las denominadas vértebras en ala de mariposa), alteraciones oculares (la más característica es el embriotoxon posterior) y fenotipo facial característico (frente prominente, mentón puntiagudo, ojos hundidos con hipertelorismo y nariz en silla de montar).

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los estudios familiares han demostrado un amplio espectro de ellas, desde enfermedades cardíacas, renales o hepáticas graves hasta solo expresiones subclínicas. El compromiso hepático está caracterizado por colestasis crónica en alrededor del 95 % de los casos, mayoritariamente, durante el período neonatal. Los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ácidos biliares y enzimas hepáticas aumentadas. La hipercolesterolemia del SA suele ser notablemente elevada; sin embargo, debido a que el nivel sanguíneo de colesterol está asociado con la lipoproteína-X, resiste la oxidación y protege al paciente de la aterosclerosis.

Además, suelen presentar retraso del crecimiento, prurito y xantomas. El prurito está entre los más graves de los vinculados con las afecciones hepáticas; suele ser invalidante y se presenta a partir del segundo semestre de vida. Los xantomas se observan con un nivel de colesterol superior a 500 mg/dl y se localizan sobre la superficie extensora de los dedos, los pliegues palmares, la nuca, las orejas, la fosa poplítea, los glúteos y alrededor de los pliegues

inguinales. Se incrementan en número durante los primeros años de vida y pueden desaparecer posteriormente, cuando la colestasis mejora. Tienen un impacto cosmético en el paciente, además de interferir en la función motora fina, aunque sin ocasionar dolor.<sup>14-16</sup>

Se han diagnosticado accidentes cerebrovasculares en hasta un 15 % de los pacientes con SA y han sido la causa de muerte en el 34 % en una serie. Las lesiones pueden ser detectadas con una angiorresonancia magnética cerebral. Se han identificado anomalías en las arterias basilar, carótida y cerebral media, que incluyen un aspecto vascular compatible con el diagnóstico de enfermedad de Moyamoya. Además, se han reportado anomalías renovasculares y el síndrome de la capa media aórtica.<sup>12-16</sup>

Las siguientes alteraciones estructurales renales se han descrito en el SA: riñones pequeños y ecogénicos, quistes, obstrucción ureteropielica, nefropatía tubulointerstitial y mesangioliipidosis. Los quistes pueden ir desde los simples, sin consecuencias funcionales, los riñones multiquísticos displásicos, hasta los riñones quísticos, que conducen a la insuficiencia renal durante la infancia. Se han reportado compromiso renal vascular y acidosis tubular renal (hasta en el 74 % de los casos).<sup>16-19</sup>

En la evaluación de un neonato con colestasis, puede ser difícil distinguir el SA de la AB. Los niños con SA pueden presentar heces acólicas en forma persistente. La pobreza de conductos biliares está presente solamente en el 60 % de las biopsias hepáticas de los niños con SA menores de 6 meses. La proliferación de conductos biliares es un hallazgo frecuente en la infancia. Además, la hipoplasia del tracto biliar extrahepático, de observación frecuente en el SA, puede complicar la interpretación de una colangiografía intraoperatoria.

El tratamiento del niño con SA debe estar dirigido a mantener una adecuada nutrición, tratar las complicaciones de las colestasis e indicar el seguimiento cardiovascular. Del 25 % al 50 % de los pacientes presentan prurito invalidante, a pesar del tratamiento médico, o desarrollan enfermedad hepática progresiva. En esos casos extremos, hay indicación de trasplante hepático.<sup>15-19</sup>

### **Colestasis intrahepática familiar progresiva**

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) incluye un grupo de enfermedades no



relacionadas, monogénicas, en las cuales se producen mutaciones en uno de los genes involucrados en el transporte hepatobiliar canalicular, que ocasiona colestasis progresiva y daño hepático. Este grupo de entidades autosómicas recesivas incluye las CIFP de tipos 1, 2 y 3, las cuales son el resultado de la acumulación de sales biliares dentro de los hepatocitos.<sup>6,20</sup>

La CIFP-1, también conocida como enfermedad de Byler, es causada por una mutación en el gen *ATP8B1*, localizado en el cromosoma 18q21-q22. La colestasis se presenta en estos pacientes durante el primer año de vida y se describe un curso fluctuante, que se hace persistente entre el año y los cuatro años de edad. Se acompaña de prurito, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia y síntomas extrahepáticos (diarrea, pancreatitis recurrente, síntomas respiratorios y sordera).

Al progresar la enfermedad hepática, los pacientes desarrollan cirrosis con insuficiencia hepática en la infancia o en la adolescencia temprana. Los parámetros bioquímicos acompañantes consisten en hiperbilirrubinemia y aumento de tansaminas moderados, elevada concentración de AB séricos y, característicamente, un nivel de gammaglutamil transpeptidasa (GGT) normal o bajo. La histología hepática muestra colestasis canalicular, fibrosis portal, leve proliferación de conductos biliares y, a medida que avanza la edad, la formación de puentes de fibrosis entre los espacios porta o el espacio porta y la vena centrolobular. En la microscopía electrónica, se observa dilatación de la luz canalicular, en cuyo interior se ve material amorfo y granular.<sup>6,20-22</sup>

La CIFP-2 resulta de una mutación en el gen *ABCB11*, localizado en el cromosoma 2q24 y es conocido como bomba exportadora de sales biliares (*bile salt export pump; BSEP*, por sus siglas en inglés). Esta bomba es la responsable del transporte de ácidos biliares desde el hepatocito hacia el canalículo y, al afectarse dicho proceso, se produce su acumulación dentro del hepatocito con el daño consecuente. Los pacientes se presentan con colestasis durante la infancia, rápidamente progresiva, y evolucionan a la insuficiencia hepática durante los primeros años de vida.

Esta enfermedad, a diferencia de la CIFP-1, puede presentar colelitiasis con relativa frecuencia (podría estar relacionada con la supersaturación de la bilis con colesterol) y ausencia de manifestaciones extrahepáticas. Desde el punto de vista bioquímico, durante

los episodios de colestasis, los pacientes presentan hiperbilirrubinemia directa, incremento de fosfatasa alcalina (FAL) y AB séricos. Las transaminasas y GGT son normales o discretamente elevadas. Los defectos más graves, asociados a la CIFP-2, presentan enfermedad progresiva caracterizada por ictericia de comienzo temprano, prurito, retraso estatural con relativa conservación del estado de nutrición (peso conservado en relación con la talla), hepatomegalia y esplenomegalia. Se ha diagnosticado cirrosis precoz durante el período neonatal.

Los pacientes con CIFP-2 se diferencian de los de tipo 1 en que tienen transaminasas más elevadas, alfafetoproteína alta, una histología inicial en la que se destacan células gigantes multinucleadas y un curso clínico más rápido hacia la cirrosis e insuficiencia hepática. Es muy importante el diagnóstico diferencial entre CIFP de tipos 1 y 2, debido a la asociación de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma con la de tipo 2, que se puede presentar antes de los 24 meses de vida, lo cual alerta acerca del necesario seguimiento de estos pacientes con alfafetoproteína y ecografía, desde etapas tempranas de la enfermedad.<sup>6,20-23</sup>

La CIFP-3 es ocasionada por una mutación en el gen *ABCB4*, localizado en el cromosoma 7q21, que codifica la proteína asociada a la resistencia multidroga 3 (*multidrug resistance protein 3; MDR3*, por sus siglas en inglés). Esta es una glicoproteína que funciona como un transportador de fosfolípidos y está presente en la membrana canalicular. La presencia de fosfolípidos en la bilis tiene una función citoprotectora frente a la lesión de los hepatocitos y células biliares inducida por los AB. La bilis de los pacientes que padecen CIFP-3 tiene insuficiente concentración de fosfolípidos, lo que produce micelas inestables y tóxicas para los conductos biliares. La expresión clínica de esta enfermedad es variable, según la mutación *ABCB4* conduzca a una proteína truncada o una mutación *missence* con actividad residual. Esta última situación conduce a una enfermedad relativamente menos grave, de comienzo más tardío, de progresión más lenta y con buena respuesta al ácido ursodesoxicólico, lo cual podría demorar o prevenir la necesidad de un trasplante hepático.

Los pacientes, además, se pueden presentar con cuadros de CN transitoria, litiasis intrahepática y vesicular de colesterol en jóvenes, cirrosis en adultos, colestasis del embarazo.

La CIFP-3 tiene un espectro de presentación muy amplio y, aproximadamente, la mitad de los pacientes se inician durante la infancia con ictericia, hipocolia, prurito, hepatomegalia y esplenomegalia (lo que evidencia hipertensión portal). Un tercio de los casos se manifiesta durante el primer año de vida y la mayoría son identificados por hepatoesplenomegalia o por complicaciones de la cirrosis durante la infancia y la adolescencia.

Las pruebas de función hepática se caracterizan por hiperbilirrubinemia conjugada, aumento de transaminasas, GGT, FAL y AB séricos. La enfermedad puede progresar a cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática, por lo cual muchos de estos pacientes van a requerir un trasplante hepático. La biopsia hepática varía con la edad al momento del diagnóstico. La enfermedad se caracteriza, en etapas tempranas, por presentar colestasis, con áreas portales levemente ensanchadas y proliferación ductular. Al progresar, se observa el desarrollo de cirrosis biliar.<sup>6,20,21,24-26</sup>

En los últimos años, se han descrito 3 nuevas CIFP. La CIFP de tipo 4 consiste en la mutación genética, que conduce a la deficiencia y hasta la ausencia de la proteína de unión 2 (*tight junction protein 2*; *TJP2*, por sus siglas en inglés). Los pacientes se presentan con colestasis grave, con GGT normal, que comienza en etapas tempranas de la vida con hepatomegalia, coagulopatía y prurito. Pueden progresar a enfermedad hepática terminal antes de alcanzar la adultez.<sup>27</sup>

La CIFP de tipo 5, también con GGT normal, se produce por deficiencia del gen *MYO5B* (miosina 5 B), debido a mutaciones en dicho gen, asociada o no a enfermedad por inclusión de vellosidades.<sup>28</sup> Finalmente, la CIFP de tipo 6, originada por pérdida de función del receptor farnesoid X (*farnesoid X receptor*; *FXR*, por sus siglas en inglés), a consecuencia de mutaciones en el gen *NR1H4*. Consiste en colestasis de comienzo neonatal, grave, con GGT normal o disminuida y rápida progresión a enfermedad hepática terminal.<sup>29</sup>

El diagnóstico definitivo de las CIFP depende del estudio genético específico. Sin embargo, las pruebas de laboratorio pueden sugerirlo. El tratamiento de este grupo de enfermedades se enfoca, inicialmente, en soporte nutricional para optimizar la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. El intenso prurito, por lo general, necesita múltiples tratamientos, que incluyen ácido ursodesoxicólico, rifampicina y antagonistas de opioides. En los casos refractarios

al tratamiento médico, puede optarse por la diversión biliar parcial (interrupción de la circulación enterohepática por intermedio de la exclusión ileal quirúrgica) y el trasplante hepático.<sup>6,20,21,27,30</sup>

### Defectos en la síntesis de ácidos biliares

Los ácidos biliares, unos de los mayores componentes de la bilis que conducen a su formación, son clasificados en primarios y secundarios. Los primeros son el ácido cólico y quenodeoxicólico, y los segundos, los ácidos desoxicólico y litocólico. La síntesis de ácidos biliares se realiza a partir del colesterol, como núcleo principal. Se trata de un proceso complejo, de múltiples pasos, y necesita 17 enzimas que son expresadas en el hígado.<sup>31,32</sup>

Actualmente, los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares son considerados causas de CN que hay que tener en cuenta cuando se han descartado otras causas más frecuentes. Se asocian a defectos moleculares específicos que conducen a la ausencia de ácidos biliares primarios y concentración de precursores metabólicos hepatotóxicos.

En los pacientes afectados, el nivel sérico de ácidos biliares primarios es normal o disminuido y el daño hepático obedece al efecto tóxico de los metabolitos intermedios y a la ausencia de función trófica y colerética de los ácidos biliares primarios. La reducción en la concentración intraluminal de ácidos biliares causa, además, malabsorción de lípidos y vitaminas liposolubles, que puede ocasionar desnutrición y síntomas secundarios. Algunos pacientes pueden presentarse durante el período neonatal con colestasis persistente, mientras otros lo hacen con hepatitis aguda y aun insuficiencia hepática. Se suelen asociar, además, a detención del crecimiento, hepatoesplenomegalia, raquitismo y hemorragias. Otras entidades manifiestan compromiso neurológico, que incluye convulsiones, retraso del desarrollo, sordera, ceguera y debilidad neuromuscular.<sup>6,31,33</sup>

El diagnóstico de los defectos de síntesis de ácidos biliares debe incluir su determinación en suero y orina. Las pruebas habituales de laboratorio suelen demostrar bajo nivel de ácido biliar sérico, transaminasas elevadas, GGT normal y evidencias de malabsorción grasa. La histología hepática no suele ser diagnóstica y muestra hallazgos inespecíficos. El tratamiento consiste en suprimir la producción de metabolitos tóxicos. Las formas tratables responden a la administración de ácido cólico.<sup>31,34</sup>

### Fibrosis quística

Aunque la fibrosis quística (FQ) tiene una frecuencia de 1 en 2500 nacidos vivos en América del Norte, la enfermedad hepática vinculada con esta afecta a menos del 2 % de los niños. Debido a esta baja incidencia, el diagnóstico de FQ en los pacientes con CN debe estar reservado para los niños que hayan evidenciado íleo meconial, detención de la curva de peso, a pesar del aporte calórico adecuado, y para los pacientes en los cuales otras causas de CN fueron excluidas. El diagnóstico de FQ se apoya, generalmente, en el *screening* neonatal con la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo. El estándar de oro es el estudio genético y el test del sudor positivo, que es difícil de obtener en los niños pequeños.<sup>6,31,35</sup>

### Tirosinemia de tipo 1

La tirosinemia de tipo 1 es una enfermedad metabólica que afecta el metabolismo de los aminoácidos por deficiencia de la fumarilacetoacetato hidrolasa, la enzima responsable del paso final de la degradación de la tirosina. Es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1 : 100 000. Se presenta en forma aguda durante el período neonatal y debería ser incluida en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia hepática aguda neonatal. En el neonato, se puede observar, además, detención del crecimiento, vómitos, ascitis, coagulopatía, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia. En los niños mayores, la enfermedad se caracteriza por una presentación más crónica con detención del crecimiento, síndrome de Fanconi y manifestaciones neurológicas. El diagnóstico se apoya en la identificación de succinilacetona urinaria elevada.<sup>6,30,31</sup>

El manejo del paciente durante el período neonatal consiste en corregir las alteraciones metabólicas, tratar la sepsis cuando esté presente y restringir los alimentos con tirosina. La administración de fórmulas con bajo contenido en tirosina solamente, sin embargo, resulta en una sobrevida de menos del 40 % al año de edad. El tratamiento de elección es la administración de NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione, nitisinone), el cual mejora la sobrevida a más del 85 % al año de edad. El NTBC actúa inhibiendo la formación de ácido maleyl acetoacético y ácido fumaril acetoacético, el precursor del componente hepatotóxico succinilacetona. A pesar del tratamiento adecuado, los niños con tirosinemia

de tipo 1 presentan riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma en el largo plazo, por lo cual necesitan un seguimiento minucioso.<sup>35-39</sup>

### Galactosemia

La galactosemia se produce por la incapacidad de metabolización de la galactosa secundaria a una deficiencia enzimática. La más frecuente es la deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, la cual ocasiona la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa-1-fosfato. Es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1 : 60 000 nacidos vivos. El defecto metabólico tiene como consecuencias la acumulación de metabolitos tóxicos en el hígado, el cerebro, los riñones y el cristalino ocular.

Clásicamente, la enfermedad se presenta a las pocas semanas de vida, luego de que el niño recibe alimentación con leche materna o fórmulas lácteas que contienen lactosa. Los síntomas de presentación pueden incluir detención del crecimiento, ictericia, vómitos y diarrea. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de sepsis a gérmenes Gram-negativos, en cuyo contexto se manifiestan con ictericia, coagulopatía y acidosis grave.<sup>6,25</sup>

El diagnóstico puede ser sugerido por la presencia de sustancias reductoras en orina; sin embargo, el diagnóstico definitivo necesita la demostración de la ausencia de actividad enzimática, por intermedio de un ensayo realizado en los glóbulos rojos. En el paciente que ha recibido transfusiones de sangre, el estudio puede arrojar un resultado equivocado. El tratamiento de la galactosemia se centra en la estabilización inmediata del paciente críticamente enfermo, que excluye la galactosa de la dieta. Se aconseja iniciar la alimentación con fórmulas sin galactosa, a base de soja. La exclusión de alimentos que contienen lactosa y galactosa es necesaria durante toda la vida. A pesar de recibir una dieta estricta, muchos niños van a presentar algún grado de retraso en el desarrollo.<sup>6,30,31</sup>

### RECOMENDACIONES

- Los avances en bioquímica y biología molecular han permitido definir, durante la última década, nuevas entidades genéticas de CN.
- Es necesario pensar en la DA1AT por ser la causa genética más frecuente de CN, con colestasis muy grave con heces acólicas, por su semejanza con la AB.
- Considerar el SA (también puede simular una

AB) y el grupo de CIFP, que incluye un grupo de 6 enfermedades no relacionadas, algunas de las cuales (CIFP de tipos 1, 2, 4, 5 y 6) se presentan con GGT normal o disminuida.

- Tener en cuenta como causa de CN, luego de haber descartado otras causas más frecuentes, los errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares, debido a que algunos de ellos responden a la administración de ácido cólico.
- Finalmente, dos enfermedades infrecuentes cuyo diagnóstico es importante por ser tratables médicamente: la galactosemia (incluida en la pesquisa neonatal) y la tirosinemia de tipo 1.

## REFERENCIAS

- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005; 42(1):222-35.
- Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever Happened to "Neonatal Hepatitis"? *Clin Liver Dis*. 2006; 10(1):27-53.
- Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr*. 1998; 133(4):564-7.
- Herzog D, Chessex P, Martin S, Álvarez F. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17(3):179-82.
- Sant'Anna AM, Fouron JC, Alvarez F. Neonatal cholestasis associated with fetal arrhythmia. *J Pediatr*. 2005; 146(2):277-80.
- Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3):621-39.
- Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin Liver Dis*. 1998; 18(3):217-25.
- Perlmutter DH. Alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000; 3(6):451-6.
- Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency. In? Suchy F, Sokol R, Balistreei W (eds.). *Liver disease in children*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Págs.545-71.
- Pierce JA, Eradio BG. Improved identification of antitrypsin phenotypes through isoelectric focusing with dithioerythritol. *J Lab Clin Med*. 1979; 94(6):826-31.
- Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26(2):154-66.
- Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016; 9:75-82.
- Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. 1975; 86(1):63-71.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987; 110(2):195-200.
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999; 29(3):822-9.
- Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001; 49(3):431-5.
- Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, et al. Diagnosis of Alagille Syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(1):84-9.
- Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(6):509-15.
- Kamath BM, Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Murray KF, Horslen S (eds.). *Diseases of the liver in children*. Evaluation and management. New York: Springer; 2014. Págs.227-46.
- Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(3):241-52.
- Ciocca M, Álvarez F. Colestasis genéticas. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(4):340-6.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36(Suppl 1):S26-35.
- Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology*. 2006; 44(2):447-86.
- Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, Byrne JA, et al. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr*. 2007; 150(5):556-9.
- Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. 2001; 120(6):1448-58.
- Englert C, Grabhorn D, Richter A, Rogiers X, et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation*. 2007; 84(10):1361-3.
- Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet*. 2014; 46(4):326-8.
- González E, Taylor SA, Davit-Spraul A, Thébaud A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology*. 2017; 65(1):164-73.
- Cariello M, Piccinin E, García-Irigoyen O, Sabbà C, et al. Nuclear receptor FXR, bile acids and liver damage: Introducing the progressive familial intrahepatic cholestasis with FXR mutations. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018; 1864(4 Pt B):1308-18.
- Squires JE, Heubi JE. Metabolic liver disease: part 1. In: Murray KF, Horslen S (eds.). *Diseases of the liver in children*. Evaluation and management. New York: Springer; 2014:153-83.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, 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.
- Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999; 28(1):145-72.
- Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7(4):315-34.
- Setchell KD, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis-diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(Suppl 1):S17-22.
- Narkewicz MR, Hurtado CW. Metabolic liver disease: part 2. In: Murray KF, Horslen S (eds.). *Diseases of the liver in children*. Evaluation and management. New York: Springer; 2014. Págs.185-214.
- McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary

- tyrosinaemia type 1. *Drugs*. 2006; 66(6):743-50.
37. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type 1 and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis*. 1998; 21(5):507-17.
38. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type 1: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31(1):81-7.
39. Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(Suppl 2): S49-54.

### 3. COLESTASIS NEONATAL. CAUSAS ANATÓMICAS

La atresia de vías biliares (AB) es la causa más frecuente de ictericia obstructiva en los primeros tres meses de vida y es responsable del 40 % al 50 % de todos los trasplantes hepáticos en los niños en el mundo.<sup>1</sup> Si bien la etiología de la AB es desconocida, se la asocia a anomalías del desarrollo, fenómenos isquémicos, malformaciones arteriales e infecciones virales. Es el resultado final de un proceso inflamatorio fibroesclerosante y obstructivo, que afecta a los ductos biliares intra- y extrahepáticos, que finaliza con la fibrosis y obliteración del tracto biliar y eventual desarrollo de cirrosis biliar, con hipertensión portal y falla hepática, que provoca la muerte a los 2-3 años de vida, si no media una operación quirúrgica.<sup>2</sup> La portoenterostomía u operación de Kasai temprana, realizada antes de los dos primeros meses de vida, ofrece la mejor oportunidad de supervivencia del paciente con hígado nativo a largo plazo.

Se estima que la prevalencia mundial de la enfermedad es de 1 en 6000-19 000 RNV y se presenta en todas las regiones del mundo, pero es más frecuente en el sexo femenino y en los países asiáticos.<sup>3,4</sup>

Existe firme consenso en la literatura pediátrica de que los esfuerzos para la detección de la AB no deben demorarse, ya que su pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento precoz.<sup>5,6</sup> Su caracterización incluye las siguientes variantes clínicas:

- 1) AB asociada a otras malformaciones congénitas. Esta variedad, a su vez, puede subdividirse en tres grupos:
  - a. Atresia biliar con síndrome de malformación esplénica (*Biliary atresia with splenic malformation syndrome; BASM*, por sus siglas en inglés), que incluye malformaciones esplénicas (poliesplenia, asplenia, bazo accesorio). Además, se asocia a asimetría visceral (*situs inversus* y malrotación), malformaciones venosas (vena cava inferior ausente, vena porta preduodenal) y malformaciones cardíacas. Esta forma de AB predomina en el sexo femenino y, en algunos casos, se vincula con antecedentes maternos de diabetes y tirotoxicosis. Se considera que la anomalía del conducto biliar se produce al mismo tiempo que las otras anomalías mencionadas, durante el desarrollo embrionario, entre la 5.<sup>ta</sup> y

la 6.<sup>ta</sup> semana de gestación. Esto ocurre antes de la formación del sistema ductal intrahepático (7-10 semanas).

- b. Otro grupo de pacientes con AB presenta hallazgos de otros síndromes, como el síndrome del ojo de gato (coloboma, atresia ano-rectal, etc.). Se incluye dentro de las aneuploidías (alteración del número de cromosomas).
  - c. Finalmente, algunos pacientes con AB tienen anomalías congénitas no sindrómicas, tales como la atresia esofágica, yeyunal, ano-rectal, etc. No existe, para este grupo, explicación genética convincente y podría obedecer al accionar de un agente causal durante el período embrionario.
- 2) AB quística: en alrededor del 10 % de los casos, la AB incluye una formación quística, que puede generar confusión con un quiste de colédoco. Esta formación se puede observar en la ecografía realizada durante el embarazo, a partir de las semanas 18-20 de gestación. Esta forma tiene una mejor evolución luego de la cirugía, posiblemente, debido a la existencia de una favorable continuidad luminal con los conductos intrahepáticos.
  - 3) AB aislada: es el grupo más numeroso, con igual distribución por género. Con relación a la etiología, se mencionan dos hipótesis:
    - a) El comienzo de la enfermedad sería más tarde que en los grupos sindrómicos, ya que no se asocia al compromiso de otros órganos o sistemas.
    - b) La hipótesis actual para explicar este tipo de AB es que estos pacientes desarrollan un tracto biliar completo y la obliteración sería un fenómeno secundario que ocurriría en el período perinatal. La responsabilidad de algunos virus hepatotrópicos en el desarrollo de este tipo de AB ha sido un tema controvertido desde la década de los ochenta.<sup>7-9</sup>

La hipótesis de una infección viral responsable de esta enfermedad se basa en la posibilidad de que, una vez eliminado el virus, una respuesta autoinmune provocada por la infección perpetuaría el estado inflamatorio.<sup>10-15</sup> En los casos de ictericia que se prolonga más allá de las dos semanas de vida, es imprescindible realizar la determinación de la BD sin demoras.<sup>1,3</sup>

La presentación clínica de la AB es, habitualmente, un RN de término, con peso adecuado, aspecto normal, que comienza con

ictericia progresiva y acolia entre las 2 y las 6 semanas de vida. La coluria y la decoloración de las heces son elementos importantes en el examen clínico. La hepatomegalia se encuentra siempre presente, de consistencia aumentada y, en ocasiones, acompañada de esplenomegalia.

Los hallazgos de laboratorio no son específicos e incluyen el incremento de la BD, la elevación moderada de las transaminasas, GGT elevada, FAL, por lo general, elevada, albúmina y glucemia normales; los triglicéridos y el colesterol están, habitualmente, normales, y la función hepática, normal.<sup>16,17</sup>

El diagnóstico de AB debe ser considerado, en primer lugar, frente a un lactante, de un mes de edad, icterico, con heces acólicas y hepatomegalia. La precocidad en el diagnóstico es importante para optimizar la respuesta a la operación de Kasai, dirigida a restablecer el flujo biliar. Por lo tanto, el proceso del diagnóstico de la AB no debe demorarse y continúa siendo un desafío para el pediatra.<sup>16</sup>

Si la portoenterostomía se realiza durante los primeros 60 días de vida, aproximadamente, un 70 % de los pacientes restablece el flujo biliar, mientras que, luego de los 90 días, lo obtendrán menos del 25 %.<sup>17</sup> Las razones por las cuales se efectúa una derivación tardía de los lactantes con ictericia colestática son, en la mayor parte, o por un inadecuado seguimiento de la colestasis neonatal (CN) o por la deficiente atención de médicos generalistas, que consideran la ictericia colestática como fisiológica.<sup>18</sup>

La ecografía abdominal se debe realizar con 4 horas de ayuno para poder visualizar la forma y el tamaño de la vesícula o su ausencia. El área triangular o signo del cordón fibroso, que corresponde a un área ecogénica de la porta hepatis, es, posiblemente, un hallazgo específico de AB, con una sensibilidad del 73 % al 100 % y una especificidad del 98 % al 100 %. El rango de la sensibilidad se puede deber a la experiencia del operador. Además, este estudio permite identificar malformaciones vasculares asociadas al síndrome de poliesplenía (AB de forma fetal), como la vena porta preduodenal, agenesia de la vena cava, y otras patologías biliares, como el quiste del colédoco y la litiasis.<sup>1,15,18</sup>

La biopsia hepática percutánea es un elemento de extrema importancia, con un alto grado de especificidad, de hasta un 95 %, para poder arribar al diagnóstico, con una muestra apropiada (más de 10 espacios porta) y un patólogo con experiencia en patología hepática pediátrica. Los hallazgos histológicos más frecuentes son la

proliferación ductular, estasis hepatocitaria de los pequeños conductos biliares, fibrosis y, a veces, transformación gigantocelular. La laparotomía/laparoscopia exploradora con colangiografía debe ser efectuada precozmente ante la sospecha clínica.<sup>1,16,19</sup>

Una serie de parámetros clínicos permiten orientar el diagnóstico diferencial de la AB: la observación diaria del color de las deposiciones durante 10 días consecutivos, el peso de nacimiento, la edad de comienzo de la acolia y las características de la hepatomegalia. Según los datos publicados, si el peso al nacer era normal, el comienzo de la acolia era precoz y constante, y la hepatomegalia, firme, la posibilidad de que fuera una AB fue del 82 %.<sup>20,21</sup> En otro estudio, la determinación de la BD, en todos los neonatos que continuaban ictericos luego de los 14 días de vida, permitió derivar a aquellos con niveles anormales de BD a centros de mayor complejidad para su diagnóstico etiológico y tratamiento.<sup>22,23</sup>

La detección de los lactantes ictericos con deposiciones acólicas o hipocólicas mediante el método de tamizaje con tarjetas colorimétricas es factible, simple, no invasivo y de bajo costo. Representan una oportunidad única para la detección precoz de estos pacientes. Matsui y Dodoriki (1995), en Japón, con un sistema de tarjetas colorimétricas, realizaron un tamizaje en una población de 17 641 RN en el control de salud al mes de edad e identificaron 2 casos de AB de 3 que presentaban deposiciones hipo-/acólicas, por lo que lograron realizar la operación de Kasai antes de los 60 días de vida.<sup>24</sup> El tamizaje universal fue establecido en Taiwán utilizando un método similar. La detección precoz aumentó el número de pacientes operados antes de los 60 días de vida.<sup>25</sup>

En nuestro país, se realizó un estudio en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas (período 1999-2002) (Figura 1). Fue un estudio piloto, prospectivo, observacional, que usó el método de tamizaje de las heces con tarjetas colorimétricas, en todos los RN que nacieran en el Hospital y fueran atendidos en el control del primer mes.

De un total de 12 484 niños, 4239 (el 33,9 %) concurrieron a la visita del primer mes con la tarjeta colorimétrica. Se identificaron 18 con deposiciones hipo-/acólicas, de los cuales solo 4 presentaron enfermedad colestática. Los diagnósticos definitivos fueron SA, hepatitis luética, CN transitoria y litiasis biliar. Si bien no se identificó ningún caso de AB, la prueba de tamizaje demostró ser de utilidad para la



detección de otras causas de CN. Sobre la base de esta experiencia, se decidió la implementación del tamizaje con las tarjetas colorimétricas, como una práctica de rutina en ese Hospital.

Hasta el presente, esta estrategia permitió la detección de niños con CN, que incluyeron cuatro casos de AB, nacidos en el Hospital, pero controlados en centros periféricos. La rápida comunicación con el Hospital permitió la derivación y la realización del Kasai a los 38, 42, 44 y 50 días de vida. En dos niños nacidos y controlados en el Hospital, se efectuó el diagnóstico de AB y el Kasai a los 43 y 48 días de vida.<sup>26,27</sup>

Con la experiencia realizada desde 1999 hasta la fecha en el Hospital Posadas, se pensó y trabajó arduamente para que esta estrategia pudiera ser utilizada en todo el país. Por tal motivo, se refuerzan los siguientes puntos:

- Conocimiento de la problemática por parte de las autoridades de salud, a nivel nacional.
- Inclusión del tamizaje durante el período neonatal, ya que cumple con los requisitos que exige un tamizaje: disponible, fácil, con bajo costo, no invasivo, inocuo.
- Educación intensiva del equipo de salud.
- Guías efectivas para padres: educación para la salud.

FIGURA 1. Tarjeta colorimétrica utilizada en el programa piloto del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas

	1	<p>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 1.º mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.</p> <p><b>El color de la materia fecal de mi hijo se parece al n.º _____ Fecha _____</b></p> <p><b>Datos</b>                  Nombre y apellido del niño:                  HC N.º:                  Fecha de nacimiento:                  Hospital donde nació:                  Nombre de la madre:                  Fecha de control:</p> <p><b>Para completar por el médico</b>                  Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observe si el niño presenta: Ictericia (no, moderada o severa).                  _____</p> <p><b>Color de la materia fecal, comprobada por el médico. N.º ____ Fecha _____</b></p>
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	

**Si el n.º corresponde del 1 al 4, por favor, comuníquese lo antes posible con la Sección Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional P.A. Posadas, V. Sto. Haedo, provincia de Buenos Aires, teléfono (011) 4469-9300 int. 1151 Fax: (011) 4469-9220**



La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no es tan utilizada en los niños como en los adultos y se realiza en pocos centros especializados en el mundo.<sup>28</sup> En el trabajo de E. Shteyer y col., del año 2012, el objetivo fue revisar la experiencia con CPRE en niños menores de tres meses, en centros de referencia nacional. Se efectuó una revisión retrospectiva de todas las historias de niños menores de tres meses a los que se les hubiese efectuado una CPRE, entre los años 2000 y 2010. Fueron examinados los datos de un total de 27 niños. La edad media fue de 55 días (r: 33-89). Se arribó al diagnóstico de AB en 13 niños, a los cuales se les realizó a continuación, en el mismo procedimiento, la operación de Kasai. En el resto, la CPRE permitió diagnosticar un quiste de colédoco en 1, litiasis biliar en 2 y dilatación de los ductos biliares en 1; fue normal en 6 y no resultó exitosa en 5. Los diagnósticos en el grupo en el que la CPRE no fue exitosa incluyeron 2 con AB, uno con pobreza de conductos y 2 con litiasis. En 4 (el 19 %) con sospecha clínica de AB, la CPRE fue normal; se descartó y se evitó la colangiografía intraoperatoria. No se registraron complicaciones.<sup>28</sup>

Las guías de evaluación de la colestasis de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)* proveen las siguientes recomendaciones para el manejo en el 1<sup>er</sup> nivel de atención, indicaciones de consulta con el especialista y manejo del pediatra hepatólogo:<sup>4,29</sup>

- La meta continúa siendo la detección precoz y el diagnóstico eficiente.
- No hay un test de tamizaje que pueda predecir qué lactante con ictericia va a desarrollar colestasis.
- La recomendación es que cualquier RN que presente ictericia a las 2 semanas de vida sea evaluado con la determinación de BD.
- La hiperbilirrubinemia directa (> 1,0 mg/dl) es considerada patológica y justifica la evaluación para realizar el diagnóstico.
- El examen físico minucioso del lactante icterico, con especial atención a la hepatomegalia y esplenomegalia.
- La visualización directa del color de las heces es clave para completar la evaluación clínica.
- La ecografía abdominal es de utilidad para excluir el quiste de colédoco o litiasis que ocasiona una obstrucción del ducto biliar. Puede mostrar la presencia o ausencia de la vesícula, pero este hallazgo no es diagnóstico de AB.

- Limitada especificidad de CPRE, de colangiografía transhepática percutánea (*percutaneous transhepatic cholangiography; PTCC*, por sus siglas en inglés) y colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography; MRCP*, por sus siglas en inglés), que juegan un papel limitado en las guías.
- Los hallazgos histopatológicos (proliferación biliar ductular, tapones biliares y la fibrosis) constituyen el elemento más importante para el diagnóstico de AB, siempre y cuando se cuente con patólogos de reconocida experiencia.

Cuando se sospecha la enfermedad, se debe realizar una colangiografía intraoperatoria para la confirmación del diagnóstico, seguida, en el caso de AB, de una portoenterostomía u operación de Kasai, única posibilidad terapéutica.

La portoenterostomía, descrita en 1959, es un tratamiento destinado a restablecer el flujo biliar. Durante la operación quirúrgica, los conductos biliares microscópicos situados en la porta hepatis son expuestos y drenados a través de la anastomosis de un asa de yeyuno en Y de Roux a los bordes fibrosos de esta para restablecer el flujo biliar. Es muy importante realizar la intervención lo antes posible para tener mayores posibilidades de un resultado exitoso. Por ello, es necesario enfatizar la derivación temprana a un centro de referencia de todo paciente con una colestasis durante el período neonatal. En aquellos casos en los que la portoenterostomía no logra restablecer un flujo biliar suficiente, el paciente deberá ser evaluado para un trasplante hepático.<sup>30,31</sup> Cuando la operación quirúrgica es exitosa, se reducen los niveles de bilirrubina y puede llegar a normalizarse. Este resultado permite una prolongada supervivencia del paciente con AB, con su hígado nativo.

A pesar de lograr el restablecimiento efectivo del flujo biliar, se puede retardar significativamente la progresión de la enfermedad, ya que la mayoría de los niños desarrollan cirrosis e hipertensión portal, y, por último, la mayoría requerirán un trasplante hepático, pero su indicación permite retrasarlo hacia la adolescencia o la adultez. Esta realidad resulta ventajosa, puesto que, con el crecimiento del niño, es más fácil encontrar un donante adecuado, se reducen las dificultades técnicas y, con ellas, las complicaciones quirúrgicas del trasplante.

Se han implementado algunos tratamientos

médicos luego de la intervención, destinados a estimular el flujo biliar, prevenir la colangitis y reducir la inflamación hepática y fibrosis progresiva asociada con la enfermedad. Algunos centros indican profilaxis con antibióticos orales para disminuir los episodios de colangitis, pero existen escasos datos publicados que respaldan las ventajas de su administración. Otros programas indican corticoesteroides durante un período de tiempo variable, debido a sus acciones antiinflamatorias, inmunomoduladoras y estimulantes del flujo biliar (dependiente de sales biliares). Un estudio controlado no encontró beneficio en la sobrevida del hígado nativo; únicamente, se observó que los pacientes que recibieron tratamiento presentaron menor nivel de bilirrubina sérica en los seis meses posteriores. El ácido ursodesoxicólico oral es también comúnmente utilizado, en dosis variables, como estimulante del flujo biliar y por su posible efecto protector hepático.<sup>31-33</sup>

En el seguimiento de los pacientes con AB luego de la portoenterostomía, más de la mitad normalizan la bilirrubina dentro de los seis meses luego de la cirugía y la sobrevida actuarial a los 5 años con el hígado nativo es del 30 % al 60 %. Aproximadamente, el 20 % de los pacientes sometidos a la operación quirúrgica sobreviven más allá de los 18 años con su hígado nativo. El nivel de bilirrubina sérico luego de la cirugía es el predictor evolutivo más importante. Su normalización nos anticipa una evolución favorable en el largo plazo. Otros factores que afectan la evolución del hígado nativo son la edad al momento de la cirugía, la extensión del daño hepático (fibrosis) y la experiencia del equipo quirúrgico.<sup>34-36</sup>

Las complicaciones más frecuentes, luego de una intervención de Kasai exitosa, incluyen la colangitis ascendente y la hipertensión portal. Ambas pueden ocurrir con un nivel de bilirrubina normal.<sup>37-39</sup> Los episodios de colangitis, por lo general, se observan en las semanas siguientes a la portoenterostomía. Clínicamente, se caracterizan por dolor abdominal, fiebre, parámetros de inflamación elevados y aumento variable de los niveles de bilirrubina, GGT y aminotransferasas. Un esfuerzo particular debe realizarse para lograr identificar la bacteria o el hongo responsable de la infección para adecuar el tratamiento antibiótico por vía intravenosa que se prolongará por tres semanas. Los episodios de colangitis recurrentes pueden estar asociados con dilataciones quísticas intrahepáticas, las cuales son evidenciadas

por ecografía y constituyen un signo de mal pronóstico.

El síndrome de hipertensión portal puede manifestarse con rapidez, en especial, en los casos de fracaso de la portoenterostomía. Clínicamente, se exterioriza con esplenomegalia y várices esofágicas. Una proporción significativa de estos pacientes presentan hemorragia variceal. La presencia de ascitis se observa en casos de hemorragia digestiva, desnutrición o insuficiencia hepática, cuando a la hipertensión portal se asocia una disminución de la albúmina sérica. Algunos centros realizan el control endoscópico anual de las várices esofágicas e indican escleroterapia o ligadura profiláctica ante la presencia de estas.<sup>38,39</sup>

Desde la etapa neonatal, los padres de los niños con AB van a necesitar de mucho apoyo del equipo multidisciplinario. Sin duda, en este, el pediatra juega un rol muy importante para coordinar a todos los especialistas que deben asistir en las distintas etapas de la enfermedad.<sup>40-42</sup>

La AB es la indicación de trasplante hepático pediátrico más frecuente. La mayoría de los pacientes que no han obtenido la restauración del flujo biliar serán trasplantados durante el primer año de vida. El análisis cuidadoso del curso clínico permite la identificación y el momento adecuado del trasplante hepático. Otros parámetros clínicos que orientan hacia su indicación son los siguientes: ascitis refractaria, peritonitis bacteriana, colestasis progresiva, deterioro de la función hepática o presencia de un síndrome hepatopulmonar. La sobrevida anual del paciente con AB trasplantado hepático progresó desde el 75 % en la década de los ochenta del siglo xx a más del 90 % actualmente. En el seguimiento del paciente trasplantado, la sobrevida documentada fue del 81 %, del 80 % y del 77 % a los 5, 10 y 20 años, respectivamente. La sobrevida total a los 5 años, en otras series recientes, es del 90 %. La presencia de anomalías vasculares complejas entre los receptores con *BASM* está asociada con más complicaciones y una menor sobrevida luego del trasplante.<sup>40,41</sup>

Los riesgos quirúrgicos del trasplante más frecuentes en estos pacientes incluyen el de la fístula enteral en el posoperatorio, la perforación o la fístula debida a la disección, las técnicas para las anastomosis de la arteria hepática en los niños pequeños y el manejo de un injerto potencialmente grande para su tamaño. La reoperación es frecuente luego del trasplante por AB. Ocurre en más del 48 % de los niños, según la publicación del trabajo multicéntrico *SPLIT*.

El 26 % requieren una sola operación, y el 12 %, más de una.<sup>41,42</sup>

### Quistes de colédoco

Los quistes de colédoco son dilataciones congénitas del sistema biliar. Pueden ser únicos o múltiples, y pueden involucrar cualquier parte del sistema biliar. En Asia, la incidencia es muy alta: aproximadamente, de 1 en 1000 RNV. La etiología no es conocida, pero existen varias hipótesis: una recanalización desigual de los conductos biliares durante la embriogénesis, una dilatación por debilidad de la pared de la vía biliar o una estenosis de la vía biliar distal, que predispondría a su posterior dilatación.<sup>42</sup>

Los quistes de colédoco se clasifican en cinco tipos, según la localización de la dilatación biliar, el número de dilataciones quísticas y el compromiso de la unión pancreático-biliar. La más frecuente, más del 85 %, es la variante quística o dilatación fusiforme del conducto biliar común, que suele asociarse a una alteración de la unión pancreático-biliar.<sup>18</sup>

La mayoría de los niños con quistes de colédoco se presentan antes de los diez años de vida; alrededor de un 20 %, con la clásica tríada de dolor abdominal, ictericia y una masa palpable. Sin embargo, también se pueden manifestar con complicaciones, como colangitis, colelitiasis, pancreatitis y aun colangiocarcinoma. La lesión puede ser detectada a cualquier edad, pero el 18 % puede aparecer antes del año de vida.<sup>42</sup>

El diagnóstico del quiste de colédoco depende de las imágenes. La ecografía abdominal es la modalidad de diagnóstico por imágenes elegida para la evaluación de la anatomía biliar intra- y extrahepática. En los casos con complicaciones de la anatomía biliar, se complementa con *scans* con ácido iminodiacético hepatobiliar (*hepatobiliary iminodiacetic acid*; HIDA, por sus siglas en inglés) y la MRCP. Los hallazgos de laboratorio muestran una elevación de la BD y de la GGT, y menos habitual de la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).

El tratamiento definitivo es la resección quirúrgica, pero, si se presenta con una de las complicaciones, como la colangitis o la pancreatitis, estas deben tratarse antes de la operación. El tratamiento quirúrgico está dirigido a resolver la obstrucción biliar, restablecer el flujo biliar y restaurar el normal drenaje biliar, y eliminar el riesgo a largo plazo del colangiocarcinoma.<sup>18</sup>

### Litiasis biliar

La causa más común de obstrucción biliar en los niños mayores es la colelitiasis. La presencia de uno o más cálculos, ubicados en el conducto biliar común, constituye una causa frecuente de colestasis e hiperbilirrubinemia conjugada. Stringer y col. realizaron una revisión de casos de litiasis en un solo centro y describieron que el 72 % de los cálculos eran pigmentados y el 11 % no tenían una composición conocida. Tanto la causa como las condiciones asociadas varían entre los diferentes grupos de edad de la población pediátrica. Una serie de causas comunes, como la nutrición parenteral, la cirugía abdominal, enfermedades hemolíticas y enfermedades hepatobiliares, son comunes en todos los grupos de edad desde el RN hasta los 11 años de edad. A pesar de que no hay un gen específico relacionado con la enfermedad sintomática por litiasis en la población pediátrica, las tasas de prevalencia de la enfermedad entre gemelos refieren un incremento en concordancia con la tasa entre los gemelos monocigotas. La colestasis causada por coledocolitiasis es, a menudo, transitoria y se puede resolver espontáneamente con el desplazamiento del cálculo o con la CPRE terapéutica.<sup>43</sup>

### RECOMENDACIONES

- En la AB, la meta continúa siendo la detección precoz y el diagnóstico eficiente.
- Cualquier RN que presente ictericia a las 2 semanas de vida debe ser evaluado con la determinación de BT y BD, la observación del color de las deposiciones y un exhaustivo examen físico.
- La AB es una urgencia quirúrgica.
- Frente a un RN icterico, se debe realizar lo siguiente:
- Trabajar en equipo multidisciplinario: neonatólogo, pediatra, hepatólogo, gastroenterólogo, cirujano, nutricionista.
- Garantizar que todos los RN con CN puedan ser derivados oportunamente.
- Confirmar el diagnóstico de colestasis en forma rápida.
- Tener en cuenta que gran parte de las pruebas diagnósticas que se usan para determinar la etiología son dependientes del operador y variables en su utilidad.

### REFERENCIAS

1. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):279-84.

2. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37(1):4-21.
3. Sokol R, Shepherd R, Superina R, Bezerra J, et al. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology.* 2007; 46(2):566-81.
4. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, et al. Guideline for evaluation of cholestasis 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.
5. Hung PY, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(2):190-5.
6. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds.). *Liver Diseases in children.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Págs.187-94.
7. Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:128.
8. Makin E, Quaglia A, Kvist N, Petersen BL, et al. Congenital biliary atresia: liver injury begins at birth. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(3):630-3.
9. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21(3):175-84.
10. Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, Verhagen W, et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur J Pediatr.* 2009; 168(4):469-76.
11. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res.* 2005; 57(5 Pt 2):87R-94.
12. Béland K, Lapierre P, Djilali-Saiah I, Álvarez F. Liver restores immune homeostasis after local inflammation despite the presence of autoreactive T cells. *PLoS One.* 2012; 7(10):e48192.
13. Mack CL, Tucker RM, Lu BR, Sokol RJ, et al. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelia in murine biliary atresia. *Hepatology.* 2006; 44(5):1231-9.
14. Tucker RM, Feldman AG, Fenner EK, Mack CL. Regulatory T cells inhibit Th1 cell-mediated bile duct injury in murine biliary atresia. *J Hepatol.* 2013; 59(4):790-6.
15. Álvarez F. Is biliary atresia an immune mediated disease? *J Hepatol.* 2013; 59(4):648-50.
16. Roberts E. The jaundiced baby. In: Kelly D (ed.). *Diseases of the Liver and Biliary System in Children.* 3rd ed. London: Wiley-Blackwell; 2008. Págs.57-105.
17. Benchimol E, Walsh C, Ling S. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Can Fam Physician.* 2009; 55(12):1184-92.
18. Lane E, Murray K. Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(3):621-39.
19. Bellomo-Brandao MA, Escanhoela CA, Meirelles LR, Porta G, et al. Analysis of the histologic features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(4):478-83.
20. Eliot N, Odievre M, Hadchouel M, Hill C, et al. Analyse statistique des données cliniques, biologiques et histologiques dans 288 observations de cholestase neonatale. *Arch Fr Pediatr.* 1977; 34(7 Suppl):213-20.
21. Alagille D. Cholestasis in the first three months of life. *Prog Liver Dis.* 1979; 6:471-85.
22. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child.* 1995; 72(1):90-2.
23. Neimark E, Leleiko NS. Early detection of biliary atresia raises questions about etiology and screening. *Pediatrics.* 2011; 128(6):e1598-9.
24. Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet.* 1995; 345(8958):1181.
25. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee CH, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology.* 2008; 47(4):1233-40.
26. Ramonet M, Gómez S, Morise S, Parga L, et al. Detección precoz de la colestasis neonatal en las heces por el método de tamizaje con tarjetas colorimétricas. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(2):135-9.
27. Ramonet M, Ciocca M, Álvarez F. Atresia biliar: una enfermedad grave. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(6):542-7.
28. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2):142-5.
29. Moyer V, Freese D, Olson A, Brewer F, 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.
30. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, 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.
31. Gallo A, Esquivel CO. Current options for management of biliary atresia. *Pediatr Transplant.* 2013; 17(2):95-8.
32. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics.* 2008; 122(6):e1236-41.
33. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics.* 2012; 130(3):e607-14.
34. Chardot C, Buet Ch, Serinet MO, Golmard JL, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol.* 2013; 58(6):1209-17.
35. Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology.* 2005; 41(2):366-71.
36. Nio M, Sasaki H, Wada M, Kazama T, et al. Impact of age at Kasai operation on short- and long-term outcomes of type III biliary atresia at a single institution. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(12):2361-3.
37. Shneider B, Mazariegos G. Biliary atresia: a transplant perspective. *Liver Transpl.* 2007; 13(11):1482-95.
38. Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg.* 2011; 100(1):49-53.
39. Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology.* 2006; 44(1):75-84.
40. Utterson EC, Shepherd RW, Sokol RJ, Bucuvalas J, et al. Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. *J Pediatr.* 2005; 147(2):180-5.
41. Díaz Fernández C. Diagnóstico diferencial de la colestasis. In: Jara P (ed.). *Enfermedad hepática en el niño.* Madrid: Tile Von; 2015. Págs.175-92.
42. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19(1):1-11.
43. Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: are children different? *J Pediatr.* 2003; 142(4):435-40.

#### 4. COLESTASIS NEONATAL. CAUSAS INFECTOLÓGICAS

Numerosas y variadas infecciones pueden ocasionar colestasis neonatal (CN). Las más frecuentes son las bacterianas y las virales. Es imperativo descartar infección bacteriana en todo lactante con colestasis que luce enfermo (sepsis o infección del tracto urinario). Asimismo, la selección de agentes antimicrobianos debe ser analizada especialmente, ya que algunos de ellos podrían exacerbar el cuadro (ceftriaxona) y/o causar hepatotoxicidad (fluconazol y aciclovir).

Las infecciones de transmisión perinatal (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes y sífilis), así como la hepatitis B, el parvovirus B19, el adenovirus y los echovirus, pueden ocasionar CN. El cuadro de colestasis puede deberse a diversos mecanismos: por acción directa de las toxinas bacterianas (Gram-negativos), por liberación de citoquinas o por compromiso directo al hígado (Tabla 1).<sup>1,2</sup>

##### Infección bacteriana

La hiperbilirrubinemia conjugada se puede observar durante un cuadro de sepsis o infección extrahepática, tal como una infección urinaria. Esto sería secundario a la acción de las citoquinas proinflamatorias que intervienen en la función de los transportadores canaliculares de bilis. La ictericia también puede presentarse en el curso de una infección por estreptococo y estafilococo, y en la septicemia por Gram-negativos. Las transaminasas pueden aumentar, usualmente, de forma moderada, pero la presencia de

hepatoesplenomegalia es infrecuente.

La disfunción hepatobiliar en forma de CN es frecuente en la sepsis neonatal. El inicio de estas alteraciones suele ser temprano y tiende a resolverse en un período de 2 a 3 meses en la mayoría de los casos.<sup>3-5</sup>

##### Infección del tracto urinario

La colestasis es una complicación conocida de la infección urinaria por bacterias Gram-negativas, especialmente, en los lactantes. Se observa en un tercio de los casos de CN, y la *Escherichia coli* es el patógeno más frecuente. Otros tipos de cuadros infecciosos causantes de ictericia son pielonefritis, peritonitis, apendicitis, diverticulitis, neumonía y meningitis.

La histoarquitectura hepática, en estos casos, presenta colestasis intrahepática con hiperplasia de células de Kupffer y poca o ninguna evidencia de necrosis celular. El pronóstico depende de la infección subyacente. Habitualmente, la disfunción hepática y la colestasis se resuelven si la infección se trata de manera adecuada.<sup>2,5-7</sup>

##### Infecciones perinatales

Las infecciones congénitas, como toxoplasmosis, rubéola, sífilis congénita, herpes simple y el citomegalovirus, suelen presentar características clínicas muy similares: hepatoesplenomegalia, ictericia, neumonitis, erupción petequeal o purpúrica y una tendencia a la prematurez o al retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).<sup>8,9</sup>

TABLA 1. Mecanismos de hiperbilirrubinemia en la sepsis

- |    |  |
|----|--|
| 1  | Hemólisis  |
|    | b. Con células rojas normales.   |
|    | c. Defectos enzimáticos de las células rojas (G6PD).                       |
|    | d. Con cambios patológicos de las células rojas secundarios a infección.   |
|    | e. Hemólisis inducida por drogas.  |
| 2. | Disfunción hepática  |
|    | a. Descenso del consumo de bilirrubina.                                    |
|    | b. Descenso del transporte canalicular.                                    |
|    | c. Descenso del <i>clearance</i> de bilirrubina conjugada.                 |
|    | d. Isquemia hepática (hipotensión o hipoxia prolongada).                   |
|    | e. Lesión hepatocelular (hepatitis reactiva leve, necrosis hepatocelular). |
| 3. | Colestasis   |

##### a. Citomegalovirus

El citomegalovirus es la infección congénita más frecuente a nivel mundial. Afecta al 1-2 % de los RN, la mayoría de los cuales son asintomáticos. El riesgo de transmisión congénita de citomegalovirus es mayor en las mujeres seronegativas que adquieren la primoinfección durante el embarazo.

Los hallazgos clínicos incluyen púrpura trombocitopénica, hepatoesplenomegalia e ictericia en el 60-80 %. En un 5-10 %, produce prematurez, microcefalia, calcificación periventricular, coriorretinitis y sordera neurosensorial progresiva. El citomegalovirus, raramente, causa insuficiencia hepática en el RN. El pronóstico suele ser benigno.

El diagnóstico se confirma con reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain*

*reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) de saliva, secreciones nasofaríngeas, sangre u orina luego del nacimiento (antes de las 4 semanas de vida). Actualmente, se utiliza detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) por PCR en orina. El cuadro clínico y las pruebas serológicas sugieren la presencia de infección, pero no distinguen entre la congénita y la posnatal temprana. Se puede diagnosticar infección congénita por citomegalovirus a partir de la detección del ADN viral en las gotas de sangre del papel filtro de la pesquisa neonatal. Este estudio es eficaz para identificar si la infección por citomegalovirus es congénita o posnatal. Los anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) anticitomegalovirus tienen utilidad limitada debido a la baja sensibilidad.

La biopsia hepática muestra hepatitis de células gigantes; los característicos cuerpos de inclusión, rara vez, se ven en la infección neonatal. En aquellos lactantes con infección congénita por citomegalovirus e hiperbilirrubinemia conjugada persistente, se debe excluir siempre el diagnóstico de AB. Hay estudios que muestran un retraso en la derivación de los pacientes en los que coexiste la AB y la infección por citomegalovirus. La infección congénita por citomegalovirus puede ocasionar ductopenia.

En la literatura, se describen algunos casos con fibrosis hepática, hipertensión portal y calcificaciones intrahepáticas. Sin embargo, el principal problema de estos pacientes continúa siendo el trastorno en el neurodesarrollo.

En cuanto al tratamiento, el uso de gammaglobulina hiperinmune contra citomegalovirus en las madres con diagnóstico de infección aguda ha demostrado franca reducción en el riesgo de transmisión del virus. Después del nacimiento, los lactantes sintomáticos podrían tratarse con ganciclovir para inhibir la replicación viral y, consecuentemente, mejorar la capacidad auditiva y el desarrollo neurológico. En conclusión, la detección y el tratamiento en el embarazo, la evaluación auditiva posnatal de todos los RN, la detección precoz de la infección por PCR en los lactantes sintomáticos y la terapia antiviral de los lactantes con síntomas serían las mejores prácticas para seguir a fin de reducir la transmisión y/o las secuelas.

A diferencia de la infección congénita, una infección por citomegalovirus adquirida posnatal, raramente, se asocia con discapacidad a largo plazo. El contagio puede deberse al contacto con secreciones genitales infectadas durante

el parto, a través de la lactancia materna o de transfusiones de sangre. Los síntomas incluyen fiebre, neumonitis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hepatitis, hiperbilirrubinemia, alteración de la función hepática. Sin embargo, la mayoría de los casos son asintomáticos debido a la presencia de anticuerpos maternos.<sup>1,8,10,11</sup>

Si bien es competencia del obstetra y no del pediatra, es importante señalar que las mujeres embarazadas con fiebre y *rash* deben ser estudiadas para citomegalovirus y, de confirmarse, se puede indicar tratamiento con gammaglobulina específica. En las formas graves con retraso de crecimiento, calcificaciones, hepatoesplenomegalia, plaquetopenia, síndrome purpúrico, se indica ganciclovir por 6 semanas e iniciar lo antes posible las medidas de rehabilitación, ya sea de estimulación precoz o audiológicas.

#### **b. Toxoplasmosis**

La toxoplasmosis congénita es rara y varía su incidencia según las distintas áreas geográficas. En Buenos Aires, se estima una incidencia de 2-3 por 1000 nacimientos. La infección fetal se produce más frecuentemente cuando la infección materna ocurre en el tercer trimestre del embarazo, es decir, que la tasa de transmisión aumenta a medida que transcurren los meses del embarazo (el 5-10 % en el primer trimestre, el 25-30 % en el segundo y el 60 % en el tercero). La morbilidad es mayor cuanto más avanzado esté el embarazo.

La mayoría de los pacientes infectados son asintomáticos (el 70 %), aunque un tercio de ellos presentan lesiones oculares que pasan desapercibidas si no se buscan específicamente. Este grupo de pacientes puede presentar complicaciones de modo tardío. Los pacientes sintomáticos pueden presentar diversos tipos de afectación sistémica, como retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), o simular cuadros de sepsis. La hepatitis neonatal puede ser importante, pero suele ser menos obvia que la afectación del SNC, en el que puede causar coriorretinitis (con grandes cicatrices pigmentadas), hidrocefalia o microcefalia. Las calcificaciones intracraneales, presentes en un 10 %, suelen ser prominentes y ocasionar convulsiones, nistagmus e incluso aumento de la presión intracraneana. La neumonitis puede ser grave. Otros pueden presentar hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, trombocitopenia, miocarditis y síndrome nefrótico.

El diagnóstico de toxoplasmosis congénita es dificultoso debido al pasaje transplacentario de anticuerpos maternos inmunoglobulina G (IgG) y a la baja sensibilidad de las técnicas que se utilizan para detectar IgM. La histología puede presentar un cuadro de hepatitis inespecífica o de fibrosis portal con reacción ductular.

El tratamiento con espiramicina o con la combinación de pirimetamina sulfadiazina puede prevenir la progresión de la enfermedad hacia el SNC y el hígado. El pronóstico depende de la magnitud de las alteraciones neurológicas u ópticas.<sup>1,9,12,13</sup>

Todas las embarazadas deben estar estudiadas para toxoplasmosis. Es fundamental controlar trimestralmente a las que son negativas dado el alto riesgo que presentan, aun mayor cuanto más avanzado está el embarazo.

### c. Rubéola

La infección congénita con el virus de la rubéola, actualmente, es rara debido a la inmunización. Puede causar infecciones intrauterinas, como RCIU, anemia, trombocitopenia, cardiopatía congénita (conducto arterioso permeable o estenosis de la arteria pulmonar), cataratas, coriorretinitis, retinopatía como hallazgo ocular más frecuente, microftalmia, glaucoma, retraso mental y sordera neurosensorial.

Otras manifestaciones son erupción, adenomegalias, neumonía intersticial, diarrea, miocarditis y meningoencefalitis. La sordera es la manifestación más frecuente, presente en alrededor del 80 % de los afectados. A nivel hepático, puede producir hepatoesplenomegalia, hepatitis, ictericia. No existe tratamiento para esta enfermedad; este corresponde a la rehabilitación de las secuelas.<sup>12</sup>

En nuestro país, no se registraron casos de rubéola congénita desde el año 2009. Sin embargo, es esencial señalar la importancia de que todos los niños se vacunen durante las campañas de vacunación doble o triple viral para que este hecho se mantenga en el tiempo.

### d. Herpes simple

En el RN, este virus causa un desorden multisistémico con encefalitis y hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda. La hepatitis por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*; HSV, por sus siglas en inglés) puede presentarse en los neonatos y en los huéspedes inmunocomprometidos. En ambos casos, es

rápidamente progresiva y con elevada mortalidad (alrededor del 40 %).

Ambos virus, de tipo 1 o 2, pueden ser los agentes causales, aunque el tipo 2 es más común debido a la exposición del neonato a las secreciones maternas infectadas durante el parto. Existen 3 formas clínicas de presentación: cutánea, periorificial y diseminada. Todas tienen afectación hepática; pueden tener movilización de transaminasas e ictericia. Lo que caracteriza el herpes congénito es la recaída con probable afectación del SNC y secuelas graves.

El diagnóstico y el tratamiento deben realizarse rápidamente mediante la identificación directa del virus por métodos moleculares o la medición de anticuerpos IgM específicos. La biopsia hepática es necesaria para realizar el diagnóstico. Muestra extensas áreas de necrosis con inclusiones virales intranucleares en hepatocitos intactos. El raspado de lesiones cutáneas vesiculares (piel, boca u ojo) revela la presencia del HSV, pero estas pueden no estar presentes en los neonatos. El tratamiento debe administrarse prontamente para evitar la elevada mortalidad.<sup>1,8,9,12,14,15</sup> La recomendación actual es el tratamiento prolongado durante 6 meses con ganciclovir.

A las embarazadas con lesiones activas al momento del nacimiento se les debe recomendar la cesárea. Aquellas mujeres con primoinfección durante el embarazo deben recibir aciclovir hasta finalizar el embarazo.

### e. Sífilis

La sífilis congénita es una enfermedad de distribución mundial, ocasionada por el *Treponema pallidum*. Actualmente, ha aumentando su frecuencia. En nuestro país, la prevalencia de infección en las mujeres embarazadas que consultan a hospitales públicos oscila entre el 1 % y el 3 %. Hay un aumento en la incidencia en adolescentes y en embarazadas adolescentes.

Los RN de madres infectadas que no recibieron el tratamiento adecuado son susceptibles de contraer sífilis congénita por vía transplacentaria en cualquier momento de la gestación o durante el parto. Por este motivo, no se debe dar el alta al RN si la madre no tiene determinación de prueba serológica para la sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés) en el último mes de gestación.

La infección cercana al parto puede dar lugar a síntomas tardíos con pacientes asintomáticos al nacer. En los sintomáticos, las formas más frecuentes de presentación son las lesiones

mucocutáneas, óseas y del SNC (el 30 %). Puede provocar una enfermedad multisistémica, que incluye RCIU y el posterior fracaso en el desarrollo, anemia grave, trombocitopenia, síndrome nefrótico, neumonitis, periostitis, secreción nasal, erupción cutánea, linfadenopatía difusa, hepatoesplenomegalia y hepatitis neonatal. La ictericia puede estar presente dentro de las 24 horas del nacimiento o aparecer luego del tratamiento. Puede ser grave.

El diagnóstico de certeza se alcanza con la visualización del agente en lesiones habitadas (microscopio de campo oscuro) o material de la lesión por inmunofluorescencia directa (IFD), pero, al presentar poca sensibilidad, el diagnóstico se respalda en las pruebas serológicas. Dentro de estas, la determinación de VDRL y el examen de reagina plasmática rápida (RPR) (antígenos no treponémicos) deben solicitarse de forma cuantitativa para permitir el diagnóstico y el seguimiento posterior al tratamiento. Otras pruebas serológicas incluyen *Treponema pallidum haemagglutination (TPHA)* y *Fluorescent-Treponemal antibody absorbed (FTA-Abs)*, que detectan anticuerpos específicos y deben realizarse siempre acompañando las pruebas no treponémicas para certificar el diagnóstico. La histología hepática en la sífilis congénita no tratada permite evidenciar numerosos treponemas en el tejido hepático, pero, luego del tratamiento con penicilina, el hallazgo habitual es la hepatitis de células gigantes sin treponemas detectables.

La radiografía de los huesos largos puede mostrar las anomalías óseas típicas en las primeras horas de vida y ser de ayuda en el diagnóstico precoz. La penicilina es un tratamiento eficaz. Es fundamental realizar el control clínico y serológico posterior al tratamiento para corroborar la adecuada respuesta terapéutica.<sup>8,9,16,17</sup>

#### f. Varicela

Puede afectar a RN si la infección materna ocurre dentro de los 14 días del nacimiento. El cuadro es más grave en los prematuros. La presentación temprana o la enfermedad prolongada en un bebé de cualquier edad gestacional pueden conducir a un resultado fatal con ictericia y extensa afectación en la piel y multisistémica, especialmente neumonía. En los casos graves, es posible demostrar la afectación del parénquima hepático.

El tratamiento con aciclovir puede atenuar la infección o ser curativo.<sup>8,9,18</sup> Se debe recordar que la varicela en la embarazada es grave y el

estado tiene disponibilidad de gammaglobulina específica. Toda embarazada con contacto cierto (más de 2 horas a menos de 2 metros con un niño con fiebre y exantema) debe ser estudiada. El hijo de la mujer que tiene varicela periparto también debe recibir gammaglobulina específica.

### Virus hepatotrópicos

En los lactantes, los virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B y C –VHA, VHB, VHC–) no son causa frecuente de colestasis, exceptuando los casos de falla hepática por VHB.

#### a. Hepatitis A

La hepatitis A es rara en el RN, pero, si la embarazada contrae la infección 1-2 semanas antes del parto, puede ocurrir y la forma de presentación más frecuente es la diarrea inespecífica. Los casos de hepatitis neonatal son muy poco frecuentes.<sup>1,8,9</sup>

#### b. Hepatitis B

La infección vertical por hepatitis B suele ser subclínica en el período neonatal. Luego de la exposición, el riesgo de desarrollar hepatitis crónica es aún mayor en los neonatos (del 90 %) que en los niños de mayor edad (en < 5 años, del 25-30 % y, en adolescentes, < 5 %).

Con el fin de reducir la transmisión vertical, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración precoz de la vacuna en los RN de madres con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (*hepatitis B surface antigen; HBs-Ag*, por sus siglas en inglés) positivo dentro de las 12 horas del nacimiento. Este hecho provee una tasa de protección contra la infección crónica de entre el 90 % y el 97 %. Se debe insistir en la determinación del antígeno de superficie en la embarazada, aunque sea en el tercer trimestre.

Los neonatos infectados, raramente, presentan signos de enfermedad hepática. Tal como fue mencionado, sin la correcta inmunoprofilaxis, los lactantes pueden convertirse en portadores crónicos o desarrollar hepatitis B aguda o insuficiencia hepática fulminante luego de un período de incubación de 3-4 meses. No existe ninguna terapia específica para la infección aguda en los neonatos.<sup>1,8,9,19,20</sup>

#### c. Hepatitis C

La hepatitis C no es una causa de hepatitis neonatal y la ictericia no es frecuente. La transmisión vertical es una fuente común de infección en la infancia. Su incidencia es del 2-5 %



en RN de madres con VHC ácido ribonucleico (ARN) positivo, con mayor riesgo en aquellos hijos de madres con alta carga viral y coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Un estudio de 266 niños que adquirieron VHC por vía vertical demostró que el 20 % resolvía la infección, mientras que el 80 % de los niños evolucionaban hacia la cronicidad.<sup>8,9,21</sup>

### Virus de la inmunodeficiencia humana

La infección congénita no debería superar el 1-2 % si se detectaran todas las embarazadas infectadas y se las tratara adecuadamente. Aunque los bebés con infección congénita por VIH pueden presentar hepatoesplenomegalia, la hiperbilirrubinemia conjugada en el período neonatal es rara.

La infección congénita por VIH puede presentarse clínicamente como hepatitis con ictericia más tarde, en general, alrededor de los 6 meses edad.<sup>8,22</sup> Está descrito que algunas drogas usadas en el tratamiento de la madre pueden ser causa de ictericia en el RN, pero se resuelve rápidamente luego del nacimiento al dejar de tener el pasaje transplacentario.

### Parvovirus B19

Es una causa frecuente de *hidrops* no inmunológico. Este hecho hace fundamental el estudio de aquellas embarazadas con fiebre y *rash*. La infección congénita por parvovirus B19 puede causar anemia, que conduce a la hidropesía y la muerte fetal. El cuadro incluye hiperbilirrubinemia conjugada, hepatomegalia, coagulopatía, erupción cutánea, anemia y distrés.

La biopsia hepática puede presentar fibrosis sinusoidal difusa, siderosis y transformación gigantocelular de los hepatocitos, además de excesiva hematopoyesis extramedular. A pesar de la insuficiencia hepática temprana, las transaminasas pueden ser bajas o casi normales. El diagnóstico se realiza mediante PCR para determinar la presencia de parvovirus B19. El resultado depende de la gravedad de la infección.<sup>8,23-25</sup>

### Listeriosis

La infección congénita con *Listeria monocytogenes*, típicamente, involucra el hígado; es infrecuente, aunque grave, y se relaciona con la formación de abscesos hepáticos. Aunque la meningitis es el hallazgo clínico más habitual, los lactantes también pueden presentar hepatoesplenomegalia y, algunas

veces, ictericia. La neumonía está, generalmente, presente. Un historial de enfermedad materna es común. La prematuridad está descrita como factor predisponente.

La histología hepática puede revelar solo una hepatitis difusa o, más comúnmente, áreas difusas de necrosis focal. El diagnóstico se realiza con el aislamiento del organismo de la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o hígado. La penicilina continúa siendo el tratamiento de elección.<sup>8,9,12</sup>

### RECOMENDACIONES

- La sepsis y las infecciones congénitas o perinatales son causas comunes de CN.
- Se debe descartar infección bacteriana en todo lactante con colestasis.
- Las infecciones de transmisión perinatal (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes y sífilis), así como la hepatitis B, el parvovirus B19, el adenovirus y los echovirus, pueden ocasionar CN y hepatitis.
- En todo niño con colestasis y acolia, aun con serología positiva para citomegalovirus, debe descartarse AB.
- Los virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC) no son causa frecuente de colestasis, excepto los casos de falla hepática por VHB.

### REFERENCIAS

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, et al. Guideline for evaluation of cholestasis 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.
2. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced Cholestasis. *Hepatology.* 2007; 45(1):230-41.
3. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the Neonatal and Infancy Periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19(1):1-11.
4. Khalil S, Shah D, Faridi MM, Kumar A, et al. Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicaemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(2):218-22.
5. Afzal N, Qadir M, Qureshi S, Ali R, et al. Urinary tract infection presenting as jaundice in neonates. *J Pak Med Assoc.* 2012; 62(7):735-7.
6. Abourazzak S, Bouharrou A, Hida M. L'ictère au cours de l'infection urinaire chez le nouveau-né: simple coincidence ou véritable conséquence? *Arch Pediatr.* 2013; 20(9):974-8.
7. Pereira N, Shah I. Neonatal cholestasis mimicking biliary atresia: Could it be urinary tract infection? *SAGE Open Med Case Rep.* 2017; 5:2050313X17695998.
8. Roberts EA. The jaundiced baby. In: Kelly D (ed.). *Disease of the liver and biliary system in children.* 3<sup>rd</sup> ed. London: Blackwell Publishing; 2008. Págs.55-105.
9. Shah U. Infections of the liver. In: Murray K, Horslen S (eds.). *Disease of the liver in children: Evaluation and Management.* New York: Springer; 2014. Págs.285-311.
10. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic

- review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015; 15:192.
11. Barbi M, Binda S, Primache V, Caroppo SI, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol.* 2000; 17(3):159-65.
  12. Yamagishi Y, Miyagawa H, Wada K, Matsumoto S, et al. CMV DNA detection in dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection in Japan. *J Med Virol.* 2006; 78(7):923-5.
  13. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 2<sup>da</sup> ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2001.
  14. Novak DA, Lauwers GY, Kradin RL. Bacterial, parasitic and fungal infections of the liver. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds.). *Liver diseases in children.* 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Págs.871-96.
  15. Bissig KD, Zimmermann A, Bernasch D, Furrer H, et al. Herpes simplex virus hepatitis 4 years after liver transplantation. *J Gastroenterol.* 2003; 38(10):1005-8.
  16. Fink CG, Read SJ, Hopkin J, Peto T, et al. Acute herpes hepatitis in pregnancy. *J Clin Pathol.* 1993; 46(10):968-71.
  17. Dorfman DH, Glaser JH. Congenital Syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Eng J Med.* 1990; 323(19):1299-302.
  18. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2012; 86(5):433-40.
  19. Yu HR, Huang YC, Yang KD. Neonatal varicella frequently associated with visceral complications: a retrospective analysis. *Acta Paediatr Taiwan.* 2003; 44(1):25-8.
  20. Mollica F, Musumeci S, Fischer A. Neonatal hepatitis in five children of a hepatitis B surface antigen carrier woman. *J Pediatr.* 1977; 90(6):949-51.
  21. Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T, et al. Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr.* 1980; 97(5): 768-70.
  22. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(1):45-51.
  23. Persaud D, Bangaru B, Greco MA, Nachman S, et al. Cholestatic hepatitis in children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(6):494-8.
  24. Metzman R, Anand A, DeGiulio PA, Knisely AS. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 9(1):112-4.
  25. White FV, Jordan J, Dickman PS, Knisely AS. Fetal parvovirus B19 infection and liver disease of antenatal onset in an infant with Ebstein's anomaly. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1995; 15(1):121-9.

## 5. COLESTASIS NEONATAL. CAUSAS ENDOCRINOLÓGICAS

### Hipotiroidismo congénito

La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito (HC) es la disembrigénesis tiroidea, que corresponde al 85 % de los casos. La ectopia es la causa más habitual de disembrigénesis (2/3 de los casos), seguida de aplasia e hipoplasia. La segunda causa de HC es la dishormonogénesis, que representa el 15 % de los casos y se hereda en forma autosómica recesiva.

En la denominada forma transitoria de HC, deben considerarse entre sus causas la presencia de anticuerpos maternos (que bloquean el receptor de la hormona estimulante de la tiroides –*thyroid stimulating hormone*; *TSH*, por sus siglas en inglés– neonatal), el déficit o exceso de yodo y el uso de drogas anti-tiroideas maternas.<sup>1-3</sup>

### Pesquisa neonatal

La determinación de *TSH* en sangre en papel de filtro es la forma más eficiente para la detección del HC. Sus valores son mayores cuanto más grave es la deficiencia. En los centros de pesquisa de nuestro país, la frecuencia de HC varía entre 1 : 2000 y 3300 RN.<sup>2,4</sup> La extracción de sangre se debe realizar entre las 24 h y los 7 días de vida.

En los RN prematuros, debido a la posibilidad de un pico de aumento de la *TSH* retrasado, un aumento posnatal de T3 y T4 sérica y un aumento de susceptibilidad al hipotiroidismo transitorio, las muestras de RN menores de 32 semanas deben ser repetidas cuando alcancen esta edad.<sup>2,4</sup> El resultado normal de la pesquisa no puede disminuir la vigilancia en los pacientes que presentan algún síntoma que sugiera hipotiroidismo.<sup>4</sup>

Las características clínicas del HC son muy infrecuentes en los países que cuentan con programas de tamizaje neonatal (solo el 25 %). Los síntomas de HC pueden ser sutiles en el nacimiento (incluso con hipotiroidismo bioquímico grave), debido al efecto de las hormonas tiroideas maternas que pasan a través de la placenta. Al nacer, el peso y talla del RN suelen ser normales. Puede tener un mayor perímetro cefálico.

Luego aparecerá letargia, hipotonía, aumento del tamaño de la lengua, llanto ronco, hernia umbilical, piel seca, constipación e ictericia prolongada. La prevalencia de malformaciones congénitas asociadas es mayor que en la población general.<sup>3</sup>

Estudios multicéntricos muestran una clara

relación inversa entre la edad en el momento del inicio del tratamiento y el coeficiente intelectual.<sup>2</sup> La deficiencia de hormonas tiroideas puede causar disminución del flujo biliar y, consecuentemente, colestasis.<sup>5</sup> El tratamiento con hormonas tiroideas debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico. Del inicio oportuno del tratamiento, la dosis y la monitorización de la terapia dependerá la evolución del desarrollo neurológico de los niños afectados de HC. El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de T4 en 2 semanas y los de *TSH* en 1 mes. La administración de levotiroxina es de elección.<sup>3</sup>

### Hipertiroidismo neonatal

Es una rara enfermedad observada en 1 en 25 000 RN.<sup>6</sup> La enfermedad de Graves es la etiología más frecuente de hipertiroidismo en las embarazadas (el 85 %), causante de enfermedad en el feto o en el neonato. Otras son el adenoma tóxico, el bocio multinodular y la tiroiditis subaguda.<sup>1</sup>

El hipertiroidismo neonatal causado por enfermedad de Graves materna es un proceso transitorio, debido al pasaje de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (*thyroid-stimulating immunoglobulin*; *TSI*, por sus siglas en inglés) de la madre al feto que estimulan la tiroides fetal.<sup>7</sup>

Los hijos de madres con hipertiroidismo tienen más riesgo de morbimortalidad.<sup>1</sup> El desarrollo de tirotoxicosis fetal o neonatal no depende del tratamiento materno previo ni del estatus tiroideo durante el embarazo, sino de la presencia en sangre de *TSI*.<sup>7</sup> Existe una correlación entre los niveles de anticuerpos frente al receptor de tirotrófina (*TSH*) maternos y la exposición fetal y neonatal. Los anticuerpos *TSI* de tipo IgG que atraviesan la placenta actúan estimulando los receptores de *TSH* de la glándula fetal. Cuando son positivos, la estimulación de la tiroides fetal es más evidente al final del segundo trimestre de gestación y hasta el parto.<sup>1</sup>

Los síntomas de tirotoxicosis en el RN incluyen taquicardia, hipertensión arterial, retardo de crecimiento, diarrea, enrojecimiento, bocio, exoftalmos.<sup>7</sup> También puede ser causa de parto pretérmino y muerte fetal.<sup>1</sup>

La hiperbilirrubinemia es, clásicamente, indirecta en la enfermedad de Graves neonatal. Sin embargo, existen casos de colestasis. Hay varias teorías para explicarla. La primera sugiere que podría deberse a una falla cardíaca congestiva.

También se postula que el hipertiroidismo produciría un aumento de la demanda metabólica y energética con aumento del consumo de oxígeno (O<sub>2</sub>) e insuficiente circulación hepática con la consiguiente incapacidad de remover bilirrubina, lo que lleva a la colestasis. Finalmente, algunos modelos experimentales sugieren que la tirotoxicosis aumenta el consumo de O<sub>2</sub> y los radicales libres, particularmente, en el hígado, lo que promueve el daño hepático.<sup>6</sup>

Ha sido descrito el aumento de amonio en sangre en RN con colestasis e hipertiroidismo, que se resolvió con la normalización de su patología tiroidea.<sup>6</sup> Se recomienda el uso de propiltiouracilo como fármaco de elección para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación. En el neonato, el tratamiento consiste en el aumento de la dosis del fármaco antitiroideo administrada a la mamá. La lactancia materna está permitida en las madres en tratamiento con antitiroideos, propiltiouracilo y metimazol, porque la excreción láctea de los fármacos es mínima, y se prefiere entre ambos el propiltiouracilo. Nunca debe administrarse yodo radiactivo a la madre gestante porque produciría destrucción de la tiroides fetal.<sup>1</sup>

### Hipopituitarismo congénito

Se debe a la deficiencia completa o parcial de la secreción adenohipofisaria, secundaria a patología hipofisaria o hipotalámica.<sup>8</sup> La incidencia de hipopituitarismo congénito (HPC) es de 12 a 42 casos por millón de habitantes por año. Puede ser secundario a una alteración en el desarrollo embrionario hipofisario, causado por la alteración en los factores de transcripción que lo modulan. Estos factores regulan la expresión de genes que se expresan más tardíamente e influyen en la diferenciación final de grupos celulares específicos, así como en procesos de control de apoptosis hipofisaria a lo largo de la vida. Otras causas probables de HPC son trauma en el momento del parto y asfisia perinatal grave.<sup>9</sup>

El déficit endocrinológico es variable y los grupos hormonales más comprometidos inicialmente son somatotrofina u hormona de crecimiento (*growth hormone; GH*, por sus siglas en inglés) y tirotrófina (*TSH*) y, posteriormente, hormona adenocorticotrofina (*adrenocorticotropic hormone; ACTH*, por sus siglas en inglés), hormona luteneizante (*luteinizing hormone; LH*, por sus siglas en inglés) y hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone; FSH*, por sus siglas en inglés).<sup>9</sup> La clínica es variable y heterogénea

dependiendo del déficit hormonal. También la edad de presentación es variable.<sup>8</sup>

Debe sospecharse clínicamente en un paciente con hipoglucemia, ictericia prolongada con colestasis, micropene y alteraciones de la línea media, falla de crecimiento y alteraciones oculares. Algunos pacientes presentan hepatomegalia.<sup>8,9</sup>

La hipoglucemia neonatal es un síntoma frecuente. El HPC es la segunda causa de hipoglucemia neonatal persistente; suele ser grave y precoz. Aparece en las primeras horas de vida, con ayunos breves, de 2 a 3 horas y es de difícil control. Se debe a déficit de hormonas contrarreguladoras que protegen del descenso de la glucosa durante los períodos interprandiales: glucagón, cortisol, *GH* y adrenalina. El déficit hormonal puede ser único o múltiple. Es una causa tratable de colestasis, habitualmente, moderada.<sup>6</sup> Se produce por una disminución en el número y el tamaño de los canalículos biliares secundarios al déficit de *GH* y a un retardo en la maduración de algunas enzimas necesarias para el metabolismo de los ácidos biliares que requieren cortisol, tiroxina y *GH*. El cortisol influye en la formación de bilis, y la hormona tiroidea, en la síntesis y secreción biliar, al igual que la *GH*.

El tratamiento es la corrección de la hipoglucemia y la restitución hormonal específica (hidrocortisona, levotiroxina, propionato de testosterona y *GH*). La colestasis se resuelve en las semanas siguientes al inicio del tratamiento.<sup>1,8,10</sup>

### Deficiencia congénita aislada de adenocorticotrofina

Es una rara enfermedad. Fue reportada por primera vez en 1954.<sup>11</sup> Es una causa subestimada de muerte neonatal. Está caracterizada por la escasa o ausente producción de *ACTH*, que lleva a una disminución en la producción de cortisol, con secreción normal de otras hormonas hipofisarias y ausencia de defectos estructurales de la glándula pituitaria.<sup>12,13</sup>

Hay dos formas de presentación clínica, una temprana, antes de 1-2 años de vida, y otra tardía, después de los 3 años. Las mutaciones en el gen *TPIT* están asociadas a las formas tempranas.<sup>11</sup> En el período neonatal, se presenta con colestasis, convulsiones e hipoglucemia. Su falta de diagnóstico puede provocar la mortalidad en este período.

El diagnóstico se sospecha cuando existe hipoglucemia con bajo nivel plasmático de *ACTH*

(normal: 10-50 pg/ml) y disminución del cortisol (debajo de 40 ng/ml o 110 nmol/l en el RN).<sup>11</sup> Se confirma con el estudio genético molecular. El mecanismo exacto de producción de la colestasis se desconoce. El tratamiento con hidrocortisona debe iniciarse de inmediato.

## RECOMENDACIONES

Los déficits hormonales como causa de CN son trastornos con tratamiento específico. Su diagnóstico oportuno y tratamiento son indispensables para la vida del RN.

- En todo paciente con CN, se debe descartar hipotiroidismo con dosaje hormonal, incluso si el estudio de *screening* neonatal fue normal.
- La colestasis que se presenta en el RN asociada a hipoglucemia grave debe hacer sospechar el hipopituitarismo y es necesario el dosaje de cortisol para su diagnóstico.

## REFERENCIAS

- Rodríguez MD, Roldán MB, Iglesias E, Dulin E. Valoración del hijo de madre con alteraciones tiroideas. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Actualizaciones en Endocrinología Perinatal*. 15° Curso de formación de posgrado. Albacete; J&C Ediciones Médicas; 2009. Págs.41-60.
- Balzaretti M, Kozak A, Fernández Gianotti T, Alonso G, et al. Pesquisa de hipotiroidismo congénito: resultados de dieciocho años de trabajo ininterrumpido en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Hosp Ital B Aires*. 2008; 28(2):57-62.
- Grob LF, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico grave que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr*. 2012; 83(5):482-91.
- Comité de Endocrinología. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(4):244-6.
- Korkmaz L, Akın MA, Güneş T, Daar G, et al. Unusual course of congenital hypothyroidism and route of the L-thyroxine treatment in a preterm newborn. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014; 6(3):177-9.
- Khadora M, Al Dubayee M. Neonatal Graves disease with unusual metabolic association from presentation to resolution. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014:2014206725.
- Loomba-Albrecht L, Bremer A, Wong A, Philipps A. Neonatal cholestasis caused by hyperthyroidism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(3):433-4.
- Machado M, Bernardini A, Giachetto G. Colestasis neonatal e hipoglucemia como forma de presentación de hipopituitarismo congénito. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(3):e59-61.
- Lammoglia J, Eyzaguirre F, Unanue N, Roman R, et al. Hipopituitarismo congénito: experiencia en 23 casos. *Rev Med Chile*. 2008; 136(8):996-1006.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, et al. Guideline for evaluation of cholestasis 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.
- Pham LL, Garot C, Brue T, Brauner R. Clinical, biological and genetic analysis of 8 cases of congenital isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency. *Plos One*. 2011; 6(10):e26516.
- Alsaleem M, Saadeh L, Misra A, Madani S. Neonatal isolated ACTH deficiency a potentially life-threatening but treatable cause of neonatal cholestasis. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016:bcr2016215032.
- Kurtoglu S, Özdemir A. Fetal neonatal hypertyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Turk Pediatr Ars*. 2017; 52(1):1-9.

## 6. Colestasis neonatal. Causas inmunológicas

### Enfermedad hepática gestacional aloinmune

La enfermedad hepática gestacional aloinmune (EHGA) es la principal causa de lesión hepática fetal grave.<sup>1</sup> El síndrome de hemocromatosis neonatal (HN) es su expresión fenotípica más frecuente. Sin embargo, la EHGA también puede causar enfermedad hepática sin sobrecarga de hierro.

La lesión hepática fetal de la EHGA puede desencadenar la muerte fetal o al nacer, falla hepática hiperaguda neonatal o manifestaciones de cirrosis al nacer. El descubrimiento de la etiología aloinmune ha tenido un gran impacto en la metodología utilizada para su diagnóstico, tratamiento y prevención.<sup>2</sup>

**Fenotipo HN:** La EHGA es responsable de casi todos los casos de HN, entidad que es congénita y familiar, pero no hereditaria.<sup>3</sup> Excepcionalmente (menos del 2 % de los casos), el fenotipo HN puede verse en otras situaciones, como infecciones perinatales, trisomía 21, síndrome de depleción mitocondrial por deficiencia de deoxiguanosin kinasa, defecto en la síntesis de ácidos biliares (deficiencia de 5-beta-reductasa),<sup>4-6</sup> síndrome de limitación del crecimiento fetal, aminoaciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, lactacidosis y muerte temprana (*growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactic acidosis, and early death; GRACILE*, por sus siglas en inglés), miofibromatosis, síndrome tricohepatoentérico, síndrome de Martínez-Frías.<sup>7</sup>

La aloinmunidad gestacional se produce cuando la madre es expuesta a un antígeno fetal que su sistema inmunológico no reconoce como propio, lo cual lleva a la sensibilización y consecuente producción de IgG dirigida contra dicho antígeno del feto. Como resultado, se produce una respuesta inmune dirigida contra los hepatocitos fetales.<sup>1</sup> La IgG específica materna pasa al feto luego de la semana 12 de gestación; se liga al antígeno hepatocitario y se inicia una cascada, que resulta en un complejo de ataque de membrana, demostrado inmunohistoquímicamente por la presencia del complejo C5b-9 en casi todos los hepatocitos de los neonatos con EHGA.<sup>2</sup>

En los fetos con EHGA, la lesión hepática resulta en una disminución significativa de la producción de hepcidina,<sup>2</sup> por lo cual hay una menor retroalimentación negativa y un exceso de transporte de hierro desde la placenta al

hígado fetal. Además, la expresión del gen de transferrina está disminuida, lo que resulta en una capacidad disminuida de unión al hierro. El resultado es una sobrecarga de hierro y un exceso de hierro circulante no ligado a la transferrina (*non transferrin bound iron; NTBI*, por sus siglas en inglés).<sup>2</sup>

El estudio histológico hepático muestra lesión grave y necrosis hepatocitaria (mayor del 90 %). De existir hepatocitos remanentes, estos evidencian siderosis granular, transformación gigantocelular o pseudoacinar y taponos biliares canaliculares. Existe fibrosis parenquimatosa panlobular y, en el 50 % de los pacientes, se observan hallazgos compatibles con cirrosis.

La distribución tisular de la siderosis extrahepática en el fenotipo HN depende de la capacidad de los diferentes tejidos de manejar el exceso de NTBI. Los tejidos afectados por siderosis expresan ZIP14, un conocido transportador de NTBI, y carecen de ferroportina, proteína que permite la exportación de hierro.

La siderosis extrahepática en la HN es frecuentemente hallada en el epitelio de los acinos exócrinos pancreáticos, miocardio, epitelio de los folículos tiroideos y en la mucosa de las glándulas mucosas salivales de la oronasofaringe y del árbol respiratorio.<sup>8</sup> También pueden estar afectadas las glándulas gástricas, glándulas de Brunner, túbulos renales, islotes pancreáticos, adenohipófisis, glándulas paratiroides, timo y condrocitos en el cartílago hialino.

Las células del sistema reticuloendotelial no son afectadas por la siderosis, debido a que expresan ferroportina, la cual está plenamente activa cuando existe pobreza de hepcidina. Por dicho motivo, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea presentan cantidades mínimas de hierro.<sup>2,8</sup> Puede no haber siderosis en el hígado ni en otros tejidos.

Como consecuencia de la disminución de la masa de hepatocitos secundaria a la lesión aloinmune, se produce una disminución de la producción de angiotensinógeno, lo cual lleva a un defecto en el desarrollo renal. Se ha descrito hipoplasia renal con disgénesis de túbulos contorneados proximales y pobreza de glomérulos en lactantes con HN.<sup>9</sup> La EHGA puede presentarse desde la semana 18 de gestación hasta 3 meses luego del nacimiento. El espectro de gravedad de la enfermedad es variable, desde lactantes sin manifestaciones clínicas hasta falla

hepática aguda. Es la principal responsable de los cuadros de falla hepática en el período neonatal.

Frecuentemente, existe evidencia de compromiso hepático fetal, con RCIU, oligoamnios y prematuridad. Los pacientes se encuentran ictericos y edematosos. Puede haber discrepancia en la gravedad de la presentación clínica en gemelos afectados.

La evaluación de laboratorio muestra hallazgos compatibles con falla hepática, hiperbilirrubinemia (mayor de 30 mg/dl), con elevación de las fracciones conjugadas y no conjugadas. Las aminotransferasas, raramente, exceden las 100 UI/l y los niveles de alfa-fetoproteína están muy elevados (100 000-600 000 ng/ml).<sup>10,11</sup> Los estudios de hierro muestran elevación de la ferritina (> 800 ng/ml), bajos niveles de transferrina y elevada saturación de esta.<sup>8</sup>

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden producir falla hepática, como enfermedades mitocondriales, defectos en la síntesis de ácidos biliares, tirosinemia, linfocitosis hemofagocítica, CIFP-1, galactosemia, intolerancia a la fructosa e infecciones.

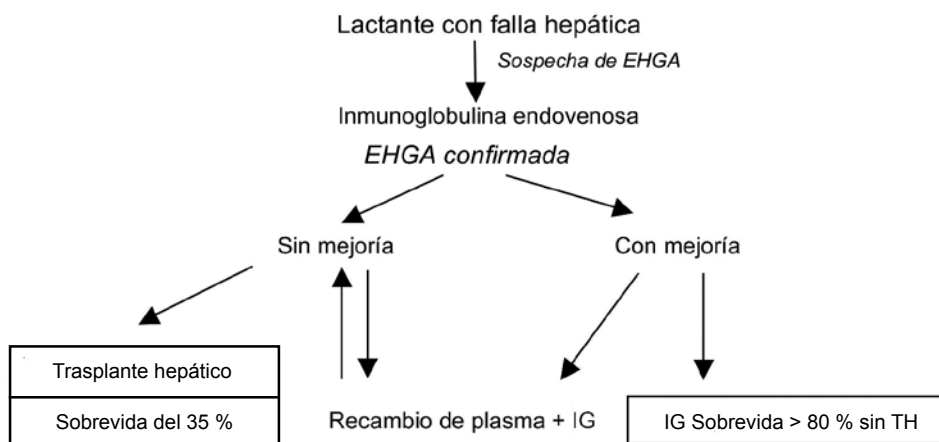
Existe un subdiagnóstico de EHGA. El conocimiento global de este desorden y de su amplio espectro de presentación puede ayudar a incrementar el número de casos diagnosticados. El diagnóstico se basa en el hallazgo de siderosis extrahepática en el contexto de un neonato con falla hepática. La siderosis extrahepática se demuestra por la marcación de hierro en tejidos

afectados o por resonancia magnética (RM). La forma más fácil de obtener tejidos glandulares que contienen hierro es con la biopsia de la mucosa oral, procedimiento mínimamente invasivo y con baja posibilidad de complicaciones.<sup>12,13</sup> Otra forma de documentar siderosis es la RM, ya que los tejidos con hierro, particularmente, el hígado y el páncreas, tienen una susceptibilidad magnética diferente de los tejidos normales. Estos estudios se deben realizar en forma secuencial. La biopsia o la RM tienen una sensibilidad del 60 % en los casos de HN diagnosticada en autopsias.

El hígado del RN normal puede contener cantidades de hierro que son demostrables por marcación histológica, por lo que el hallazgo de siderosis solamente en el hígado no es diagnóstico de HN. También puede verse siderosis en varias enfermedades hepáticas neonatales. No hay un valor de referencia del contenido de hierro hepático que discrimine entre HN y otras causas de sobrecarga neonatal de hierro. La ausencia de siderosis hepática tampoco excluye la HN, ya que muchos lactantes con EHGA pueden tener lesión hepática sin siderosis o una destrucción hepatocitaria completa que precede la siderosis hepática.

**Tratamiento:** El pronóstico sin tratamiento es desfavorable. En el pasado, se utilizaba un cóctel de antioxidantes y un quelante del hierro, tratamiento basado en la hipótesis de que la lesión hepática era secundaria a la lesión oxidativa por la sobrecarga de hierro. Las tasas de supervivencia con este tratamiento eran muy bajas, del 10-20%.<sup>14-16</sup>

FIGURA 1. Algoritmo de tratamiento recomendado para el lactante con falla hepática mientras se considera el diagnóstico de enfermedad hepática gestacional aloinmune



EHGA: enfermedad hepática gestacional aloinmune. TH: trasplante hepático. IG: inmunoglobulina.

Actualmente, conociendo que la mayoría de las HN son producidas por EHGA, el tratamiento consiste en el recambio plasmático para remover los anticuerpos reactivos, seguido de la administración de altas dosis de inmunoglobulinas endovenosas (1 g/kg) para bloquear la activación de complemento inducida por anticuerpos.<sup>15</sup> Los datos no publicados con la experiencia de más de 50 pacientes tratados con inmunoglobulina endovenosa con o sin recambio plasmático informan una sobrevida mayor del 80 % sin trasplante.

Actualmente, se recomienda que cualquier lactante con falla hepática reciba una dosis de inmunoglobulina mientras se considera el diagnóstico de EHGA (Figura 1). Si los estudios realizados apoyan este diagnóstico y el lactante no mejoró, debe realizarse el recambio plasmático seguido por la administración de una segunda dosis de inmunoglobulina. La normalización del índice internacional normalizado (*international normalized ratio; RIN*, por sus siglas en inglés) puede demorar 4-6 semanas, puesto que este tratamiento evita la progresión del daño, pero no revierte el que ya se ha producido.

Históricamente, la HN es una indicación frecuente de trasplante hepático en los primeros 3 meses de vida. Sin embargo, la sobrevida de los lactantes que reciben un trasplante hepático indicado por HN es baja, aproximadamente, del 35 %.<sup>17</sup>

Prevención: Una vez que una madre ha tenido un hijo con EHGA, la probabilidad de que el próximo embarazo esté afectado es del 90 %.<sup>18</sup> La recurrencia de una forma grave puede prevenirse mediante el tratamiento con inmunoglobulina endovenosa durante la gestación. La recomendación actual es que los embarazos subsecuentes sean tratados con 1 g/kg (máximo de 60 g) de inmunoglobulina endovenosa en las semanas 14 y 16, y en forma semanal luego de la semana 18 hasta el fin de la gestación. Se ha reportado un éxito del 99 % sobre una casuística de 140 embarazos tratados bajo estas pautas.<sup>2,19-22</sup>

### Lupus eritematoso neonatal

Se produce por el pasaje de anticuerpos anti-Ro y anti-La por vía transplacentaria, lo que ocasiona daño de los tejidos fetales que expresan determinantes antigénicos Ro y La.<sup>23</sup> Por lo general, existe compromiso cardíaco, cutáneo y hepático y, con menos frecuencia, trombocitopenia y leucopenia. La manifestación

clínica más importante es el bloqueo cardíaco congénito. Manifestaciones cutáneas similares al lupus eritematoso discoide pueden presentarse en el período neonatal o algunas semanas más tarde. Aproximadamente, el 10 % de los casos presentan compromiso hepático, manifestado como elevación de las transaminasas o síndrome de hepatitis neonatal. Excepcionalmente, el compromiso hepático puede simular un cuadro de AB, con deposiciones acólicas. En los casos graves, puede hallarse un fenotipo de HN.<sup>24</sup> El compromiso hepático se resuelve en 6-12 meses, cuando los anticuerpos maternos son degradados. El riesgo de lupus neonatal en embarazos subsiguiente es del 10-50 %.

### RECOMENDACIONES

- La EHGA es la principal causa de falla hepática en el período neonatal. El síndrome de HN es su expresión fenotípica más frecuente.
- La EHGA es una entidad congénita y familiar, pero no hereditaria.
- El diagnóstico se basa en el hallazgo de siderosis extrahepática en el contexto de un neonato con falla hepática.
- Se recomienda que cualquier lactante con falla hepática reciba una dosis de inmunoglobulina mientras se considera el diagnóstico de EHGA.
- El tratamiento con inmunoglobulina endovenosa durante la gestación logra evitar la recurrencia de la EHGA en el 99 % de los casos.

### REFERENCIAS

1. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, et al. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology*. 2010; 51(6):2061-8.
2. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 3(4):313-20.
3. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2007; 27(3):243-50.
4. Shneider BL, Setchell KD, Whittington PF, Neilson KA, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *J Pediatr*. 1994; 124(2):234-8.
5. Siafakas CG, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis: a subset with poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(3):321-6.
6. Ueki I, Kimura A, Chen HL, Yorifuji T, et al. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5 beta-reductase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(5):776-85.
7. Martinovici D, Ransy V, Vanden Eijnden S, Ridremont C, et al. Neonatal hemochromatosis and Martinez-Frias syndrome of intestinal atresia and diabetes mellitus in a consanguineous newborn. *Eur J Med Genet*. 2010; 53(1): 25-8.



8. Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, Pan X, et al. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol.* 2012; 56(6):1351-5.
9. Bonilla SF, Melin-Aldana H, Whittington PF. Relationship of proximal renal tubular dysgenesis and fetal liver injury in neonatal hemochromatosis. *Pediatr Res.* 2010; 67(2):188-93.
10. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32(3):877-89.
11. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet.* 2004; 364(9446):1690-8.
12. Knisely AS, O'Shea PA, Stocks JF, Dimmick JE. Oropharyngeal and upper respiratory tract mucosal-gland siderosis in neonatal hemochromatosis: an approach to biopsy diagnosis. *J Pediatr.* 1988; 113(5):871-4.
13. Smith SR, Shneider BL, Magid M, Martin G, et al. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(6):760-3.
14. Flynn DM, Mohan N, McKiernan P, Beath S, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(2):F124-7.
15. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, et al. Neonatal hemochromatosis—medical treatment vs. transplantation: the king's experience. *Liver Transpl.* 2005; 11(11):1417-24.
16. Vohra P, Haller C, Emre S, Magid M, et al. Neonatal hemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr.* 2000; 136(4):537-41.
17. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr.* 2009; 155(4):566-71.
18. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics.* 2008; 121(6):e1615-21.
19. Faas D, Axt-Flidner R, Zimmer KP, Heckmann M. Prophylaktische pränatale Therapie mit intravenösen Immunglobulinen bei Risiko für eine Neonatale Hämochromatose. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2011; 215(6):246-9.
20. Nicholl MC. Successful pregnancy outcome with the use of antenatal high-dose intravenous immunoglobulin following previous neonatal death associated with neonatal haemochromatosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010; 50(4):403-5.
21. Tanaka H, Haba R, Itoh S, Sakamoto H, et al. Prenatal high-dose immunoglobulin treatment for neonatal hemochromatosis: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(12):1891-4.
22. Venkat-Raman N, Venkata-Krishnan RV, Howarth ES. Successful pregnancy outcome following maternal intravenous immunoglobulin treatment in a woman with recurrent perinatal haemochromatosis. *Prenat Diagn.* 2006; 26(13):1256-9.
23. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, Gallini F, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(4):427-32.
24. Schoenlebe J, Buyon JP, Zitelli BJ, Friedman D, et al. Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro/SS-A and La/SS-B ribonucleoproteins. *Am J Dis Child.* 1993; 147(10):1072-5.

## 7. COLESTASIS NEONATAL. CAUSAS TOXICOLÓGICAS

La colestasis por causas tóxicas en el RN y el lactante menor de 3 meses puede deberse a lo siguiente:

- Alimentación parenteral (AP).
- Drogas-fármacos.
- Drogas ilícitas.

### Alimentación parenteral

Constituye la causa más frecuente de colestasis en este grupo etario.<sup>1</sup> La colestasis suele ocurrir luego de la segunda o tercera semana de administración de la AP, seguida por la elevación de las aminotransferasas y de la GGT.

En las últimas tres décadas, la AP ha tenido una creciente utilidad para sostener y mejorar el estado nutricional en aquellos pacientes con imposibilidad de alimentarse por vía enteral. Si bien los cambios en la composición de las soluciones parenterales han disminuido las complicaciones metabólicas, el compromiso hepático continúa siendo la complicación más frecuente, y la colestasis es la principal afectación en el RN y el lactante pequeño.

La administración de la AP por largos períodos aumenta la gravedad de las lesiones histopatológicas, con el riesgo de producir una enfermedad hepática progresiva con fibrosis avanzada y aun cirrosis.<sup>2,3</sup> La incidencia global de colestasis en aquellos RN que reciben cursos prolongados (mayor de 14 días) de AP varía entre el 18 % y el 67 %.<sup>1,4-7</sup>

### Etiología

Varios son los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de colestasis por AP (Tabla 1).<sup>1,4,5,8</sup> La afectación hepática causada por AP exclusiva, imprescindible en algunos casos, puede ser más leve cuando se administra en forma parcial y se implementa la alimentación enteral lo antes posible.<sup>1,4,5,8,9</sup>

La privación de nutrientes en la luz intestinal disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares y la producción de hormonas gastrointestinales que se estimulan, habitualmente, con la ingesta oral, como la colecistoquinina, la secretina, la gastrina y el glucagón, estimulantes del flujo biliar. Esto explica la disminución de la contractilidad de la vesícula biliar y el desarrollo de estasis intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, translocación bacteriana y sepsis, factores que pueden exacerbar la colestasis.<sup>5,8</sup>

Diversos estudios han considerado la edad gestacional, el peso de nacimiento y el tiempo de administración de la AP como variables de riesgo para el desarrollo de colestasis.<sup>10</sup> Sin embargo, hay discordancia en diferentes trabajos con relación al verdadero rol de la prematurez como factor de riesgo independiente de colestasis por AP, y los pequeños para su edad gestacional presentan el mayor riesgo.<sup>5,11-14</sup>

E. Zambrano y col., detallan, en la autopsia de 24 RN, la progresión de la gravedad histopatológica en el hígado con relación a la duración de la AP. Cuando esta había sido < 14 días, no se observó fibrosis; en cambio, cuando se había extendido más de 6 semanas, había presencia de fibrosis de moderada a grave. A su vez, los RN de bajo peso tuvieron hallazgos de moderados a graves, lo que sugirió que este grupo tendría mayor riesgo para la lesión hepática.<sup>2</sup>

Varios estudios han reportado la asociación entre cirugía gastrointestinal (atresia de yeyuno, gastrosquisis) y el desarrollo de colestasis.<sup>1,4,11,14,15</sup> En una revisión con datos basados en la evidencia, J. Shawn y col. concluyen que la enteritis necrotizante y la sepsis a punto de partida de catéter central percutáneo son factores de riesgo significativos.<sup>1,4,11,12,16,17</sup>

La AP contempla una mezcla que provee el 10-20 % de aminoácidos, calorías no proteicas (dextrosa al 50-60 %) y lípidos al 20-30 %. Con relación a los aminoácidos, la deficiencia de taurina o cisteína (aminoácidos esenciales en el RN), sumada a los bajos niveles de cistationina

TABLA 1. Factores de riesgo asociados con colestasis por alimentación parenteral

- 
- Prematurez y bajo peso de nacimiento.
  - Falta de alimentación enteral.
  - Duración de la alimentación parenteral.
  - Disminución de la circulación enterohepática.
  - Intestino corto.
  - Sepsis recurrente.
  - Componentes tóxicos de la alimentación parenteral.
  - Emulsiones lipídicas (soja: fitoesteroles, omega 6).
  - Deficiencias de ácidos grasos esenciales.
  - Excesos: dextrosa/lípidos > 1 g/kg/día.
-

del RN y prematuros, determina una disminución en el paso metabólico de su síntesis desde la metionina, por lo que es importante mantener bajas concentraciones de metionina en la solución parenteral para evitar su efecto hepatotóxico. A su vez, la taurina es uno de los principales aminoácidos conjugados de los ácidos biliares en el RN; aumenta el flujo biliar y protege contra la toxicidad del ácido litocólico, pero no se cuenta con estudios que demuestren la utilidad de su suplemento.<sup>1,5,9,18</sup>

Las emulsiones de lípidos han estado implicadas en el desarrollo de colestasis por AP. Se han propuesto formulaciones alternativas para prevenir y tratar la lesión hepática, pero aún es un área en revisión.<sup>18,19</sup> Es muy importante considerar la cantidad y calidad de la emulsión, la que también debe proveer de ácidos grasos esenciales para la producción de fosfolípidos protectivos.

Los lípidos a base de soja tendrían una acción proinflamatoria por los fitoesteroles y los ácidos grasos omega 6 (activación de las células de Kupffer y disminución en la regulación de los transportadores de membrana), responsables de la lesión hepática.<sup>3,18-21</sup>

Diferentes estudios plantean el uso de aceite de pescado (rico en ácidos grasos omega 3) y la emulsión de lípidos de 3ª generación (SMOF), que consiste en una mezcla de aceite de soja, triglicéridos de cadena media (TCM), aceite de oliva y aceite de pescado. Aún no se tiene evidencia para recomendar su uso.<sup>3,18-21</sup>

Diagnóstico y cuadro clínico: Inicialmente, se observa, en el examen físico, hepatomegalia leve. El análisis de laboratorio muestra un aumento de la BD, transaminasas y GGT. La albúmina y la coagulación suelen ser normales. La ecografía es normal y muestra una vesícula contraída.

La afectación hepática leve, generalmente, se revierte en semanas o meses, y es un factor esencial el comienzo de la alimentación enteral y la suspensión de la AP.<sup>1,4,5</sup> En cambio, las enfermedades gastrointestinales que requieren de un tiempo prolongado de AP pueden evolucionar con daño hepático grave (fibrosis-cirrosis).<sup>1,5,18</sup>

La colecistitis acalculosa, el barro biliar, la distensión de la vesícula biliar y la litiasis han sido reportados en RN con AP prolongada. La colecistitis acalculosa se presenta hasta en un 4 % en los pacientes que reciben AP por más de 3 meses. La distensión de la vesícula biliar se debe a la disminución en la producción de la colecistoquinina y otras hormonas intestinales. La incidencia de barro biliar aumenta con la duración

de la AP (desde el 6 % a las 3 semanas hasta el 100 % a las 6-13 semanas). La ecografía es de gran utilidad para el diagnóstico. La resolución espontánea es lo más frecuente, por lo que se recomienda su seguimiento adoptando una conducta expectante.<sup>4,5,8,18</sup>

Los hallazgos histopatológicos hepáticos son inespecíficos y muy variables. El más significativo es la colestasis intralobular, ya sea sola o con la presencia de infiltrado inflamatorio portal y proliferación ductular. La presencia de bilis citoplasmática y canalicular es muy frecuente y tiende a ser más grave en la región centrolobular. Las células de Kupffer suelen ser hiperplásicas y contienen pigmento de lipofucsina (por la peroxidación lipídica). Los diferentes grados de gravedad dependen del tiempo de duración de la AP.

En estudios realizados en autopsias, se encontró que, con la administración de AP por menos de 2 semanas, no se observó fibrosis o solo fibrosis leve, mientras que, a la 6ª semana, la fibrosis era de moderada a grave y se observó cirrosis a la semana 12. Hallazgos similares se han descrito en relación con la colestasis.<sup>1-3,5</sup> La biopsia hepática es un método invasivo, no exento de complicaciones, por lo que se recomienda el seguimiento a través de las pruebas de función hepática y solo se evaluaría su realización ante dudas diagnósticas o ante la evaluación para el trasplante hepático/intestinal.<sup>5,18</sup>

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, cuando las condiciones clínicas lo permitan. La alimentación enteral sería el factor más importante para la prevención y el tratamiento de la colestasis.

Se debe ciclar el tiempo de AP por día (suspenderla durante 4-6 h/día). Esta indicación debe ser muy cuidadosa, sobre todo, en los prematuros, por el riesgo de hipoglucemia y otras alteraciones metabólicas.

Se debe disminuir la dosis de las emulsiones lipídicas. El aceite de soja, 1 g/kg/día, es una estrategia frecuente para el manejo de la colestasis, aunque la evidencia de dicho tratamiento no es concluyente. Los lípidos alternativos son un área muy importante de revisión. Tanto el aceite de pescado como SMOF se plantean como alternativas al aceite de soja para el tratamiento de la colestasis, pero no existe evidencia para recomendar su uso. Cuando la AP se prolonga, es importante controlar los niveles plasmáticos del manganeso y cobre (metales que pueden acumularse y alcanzar niveles tóxicos en el hígado). Se debe extremar el cuidado

del catéter central y realizar el tratamiento de las infecciones (sepsis).

La administración de antibióticos (metronidazol, gentamicina, quinolonas) y probióticos ha sido propuesta para la prevención del sobrecrecimiento bacteriano y la translocación bacteriana.<sup>1,3-5,8,18,20-23</sup> El ácido ursodesoxicólico mejoraría la concentración de los ácidos biliares hidrofílicos, citoprotectora e inmunomoduladora. La dosis recomendada es de 15-20 mg/día. No existen suficientes datos con relación a la dosis, duración del tratamiento ni resultados.<sup>1,4,5,15,18,24</sup>

### Fármacos

En el RN y el lactante, las vías de metabolización de los fármacos son inmaduras y la colestasis involucra diferentes mecanismos, que incluyen el daño directo sobre los colangiocitos, la alteración en el transporte de los ácidos biliares y la composición de la bilis. Un ejemplo de esto último incluye las cefalosporinas.

Las cefalosporinas y, principalmente, el ceftriaxone se hallan en altas concentraciones en la bilis y alteran su composición y viscosidad. Se eliminan en un 40 % por la bilis y su afinidad por el calcio es un factor de riesgo para la aparición de barro biliar (seudolitiasis). El diagnóstico se realiza por ecografía y el pronóstico es bueno, con resolución espontánea antes de los 2 meses de haberse suspendido el tratamiento.<sup>1,25,26</sup>

La colelitiasis también ha sido atribuida al uso prolongado de furosemida.<sup>4,23,26</sup> El fluconazol se indica para la prevención y el tratamiento de las infecciones micóticas, las que constituyen una complicación frecuente en los RN prematuros. Aun con la dosis preventiva de una vez por día, este fármaco ha sido asociado a colestasis, por lo que algunos centros recomiendan dos dosis semanales para disminuir este riesgo.<sup>27-29</sup>

### Drogas ilícitas

La hiperbilirrubinemia secundaria a drogas de abuso puede encontrarse asociada a fenómenos de hemólisis, colestasis, íleo, entre otras. El incremento del consumo de sustancias psicoactivas requiere enfatizar, en la anamnesis, este antecedente durante el embarazo. En la actualidad, el patrón prevalente suele ser el policonsumo, con lo cual diversos mecanismos interactúan entre sí.

Dentro de las sustancias que generan hepatotoxicidad, se encuentran el alcohol, las anfetaminas, las metanfetaminas y la cocaína. No hay trabajos que nos aporten datos con

relación al porcentaje de lesión hepática en el RN. La exposición prenatal a la metanfetamina ha sido extensamente estudiada con relación a las alteraciones en el desarrollo neurológico y cognitivo del hijo de la madre adicta.<sup>30</sup> A. Dashan reporta un caso de colestasis secundario a la exposición prenatal de metanfetamina en un RN pretérmino.<sup>30</sup> El consumo materno y su efecto en el RN es aún una incógnita en muchos aspectos. Es necesario solicitar el dosaje de drogas en los bancos de leche humana.

### RECOMENDACIONES

- Realizar una cuidadosa selección de los componentes de la AP, que incluyen las emulsiones lipídicas.
- Monitorear la función hepática.
- Comenzar lo antes posible con la alimentación enteral.
- Monitorear la función hepática con el uso de fármacos, como cefalosporinas, fluconazol, furosemida.
- Enfatizar la búsqueda en la anamnesis de la embarazada sobre el consumo de sustancias psicoactivas (alcohol, anfetamina, metanfetaminas, cocaína).

### REFERENCIAS

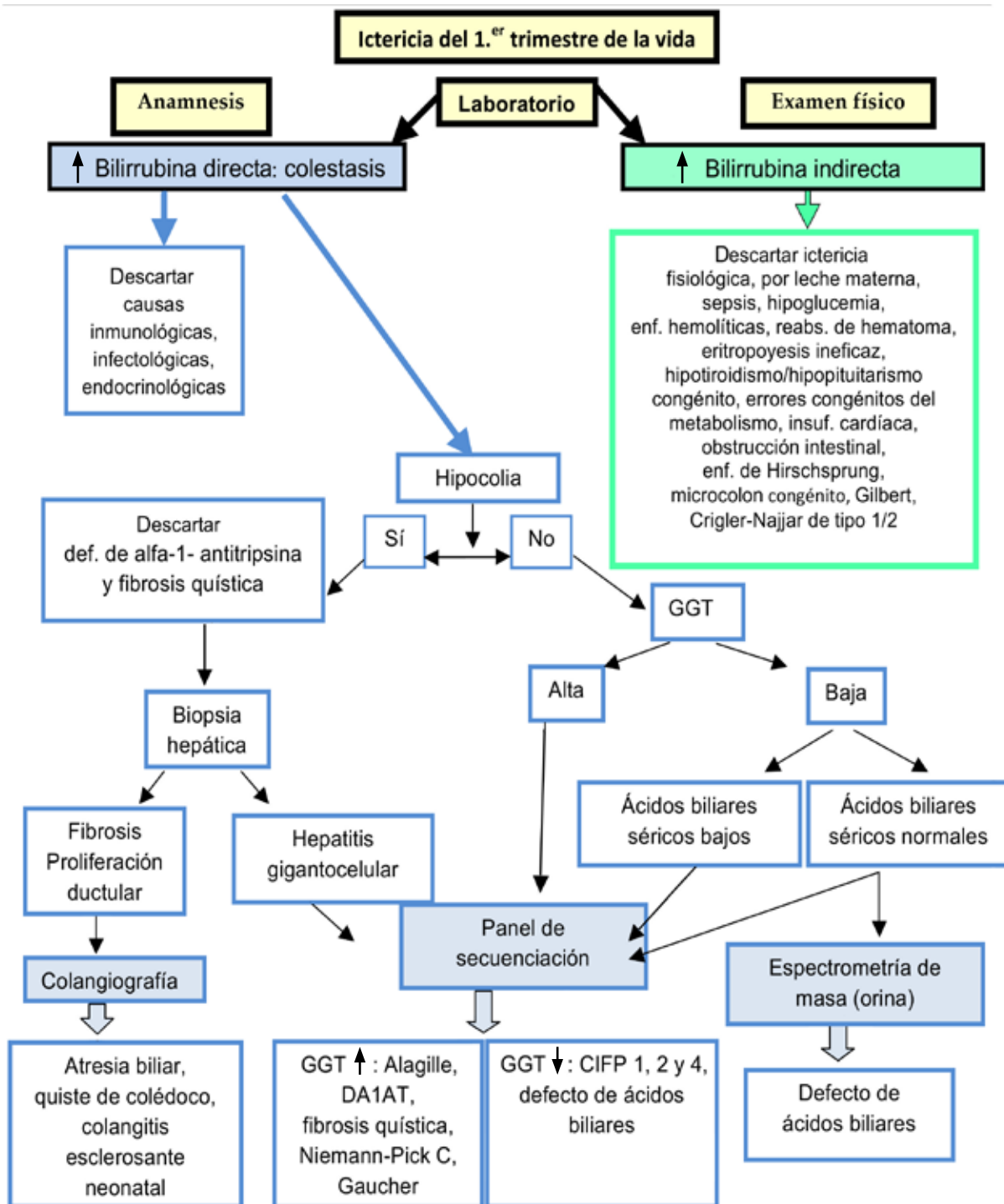
1. Suchy F. Approach to the Infant with Cholestasis. In: Sucky F, Sokol R, Balistreri W (eds.). *Liver Disease in Children*. 3° ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Págs.179-89.
2. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz R, Zelterman D, et al. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7(5):425-32.
3. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):355-73.
4. Roberts EA. The Jaundiced Baby. In: Kelly D (ed.). *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. 3rd ed. London: Willey-Blackwell; 2008. Págs.57-105.
5. Kelly D. Preventing parenteral nutrition in liver disease. *Early Hum Dev*. 2010; 86(11):683-7.
6. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapol N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatr Int*. 2012; 54(3):434-6.
7. Naini B, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. *Hum Pathol*. 2012; 43(6):826-33.
8. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008; 23(Supl 2):25-33.
9. Feldman A, Sokol R. Neonatal Cholestasis. *Neoreviews*. 2013; 14(2):e63-73.
10. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, et al. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol*. 2014; 20(5):293-6.
11. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgery Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(1):225-40.

12. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age Infants. *J Pediatr*. 2008; 152(1):59-62.
13. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriated for gestational age very low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 2013; 54(4):839-44.
14. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, et al. Identifying patients on the first day of life at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol*. 2007; 27(5):284-90.
15. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, Boehm G. Ursodeoxycholic Acid Treatment in Preterm Infants: a pilot study for the Prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(2):228-31.
16. Hoang V, Sills J, Chandler M, Busalani E, et al. Percutaneously inserted central catheter total parenteral nutrition in neonates: complications rates related to upper versus lower extremity insertion. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1152-9.
17. Carsi-Bocanegra EE, Rafael-Alemán B, Michel-Quintero BY. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Esp Med Quir*. 2014; 19(3):261-6.
18. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, et al. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: novel advances in pathomechanisms-based prevention. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(3):215-22.
19. Lapillonne A. Requerimientos de Lípidos Enterales y Parenterales en Lactantes Prematuros. En: Kolenzko B, Poindexter B, Uauy R (eds.). *Atención Nutricional de Lactantes Prematuros: Base Científica y Lineamientos Prácticos*. Basilea: Karger; 2014:82-98. (Kolenzko B. Revisión Mundial de Nutrición y Dietética; vol. 110).
20. Embleton ND. Práctica de la Nutrición Parenteral en lactantes con MBPN y PEBN. En: Kolenzko B, Poindexter B, Uauy R (eds.). *Atención Nutricional de Lactantes Prematuros: Base Científica y Lineamientos Prácticos*. Basilea: Karger; 2014. Págs.177-89. (Kolenzko B. Revisión Mundial de Nutrición y Dietética; vol. 110).
21. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous lipid emulsions and risk of Hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(5):776-92.
22. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, et al. Early or delayed enteral feeding for preterm grown-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012; 129(5):e1260-8.
23. Moreno Villares JM, Galicia Poblet G. Nutrición Parenteral. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 4.ª ed. Barcelona: ERGON; 2016. Págs.985-98.
24. Wales PW, Allen N, Worthington P, George D, et al. ASPEN Clinical guidelines: support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. *JPENJ Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38(5): 538-57.
25. Álvarez-Coca González J, Cebrero García M, Vecilla Rivelles MC, Alonso Cristobo M, et al. Litiasis biliar transitoria asociada al empleo de ceftriaxone. *An Esp Pediatr*. 2000; 53(4):366-8.
26. Klar A, Branski D, Akerman Y, Nadjari M, et al. Sludge ball, pseudolithiasis, cholelithiasis and choledocolithiasis from Intrauterine life to 2 a years:13 year follow up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(4):477-80.
27. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants. Association with cholestasis. *J Perinatol*. 2006; 26(9):550-5.
28. Bhat V, Fojas M, Saslow JG, Shah S, et al. Twice weekly fluconazol prophylaxis in premature infants. association with Cholestasis. *Pediatr Int*. 2011; 53(4):475-9.
29. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic Fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007; 356(24):2483-95.
30. Dashan A. Prenatal exposure to methamphetamine as neonatal cholestasis. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43(1):88-90.

## CONCLUSIONES

La presencia de ictericia en la etapa neonatal puede responder a diversas causas. A fin de poder establecer un diagnóstico precoz que permita el tratamiento adecuado, se recomienda determinar, en los neonatos de término que persisten ictéricos a los 14 días de vida, si la hiperbilirrubinemia es no conjugada o conjugada. La urgencia en establecer su etiología obedece a que, en muchos casos, la instauración temprana del tratamiento puede cambiar la evolución de la enfermedad o salvar la vida del niño. Para finalizar, se ha incluido un algoritmo de estudio de estos pacientes en el Anexo 1, adaptado de la figura de Emanuele Nicastrò y Lorenzo D'Antiga, publicada en: Next Generation Sequencing in Pediatric. *Liver Transpl*. 2018;24(2):282-293. ■

ANEXO 1. Algoritmo de estudio de pacientes con hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida



GGT: gammaglutamil transpeptidasa; CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; DA1AT: deficiencia de alfa-1-antitripsina.