

Colestasis neonatal transitoria

Transient neonatal cholestasis

Dra. Mirta Ciocca^a y Dr. Fernando Álvarez^b

RESUMEN

En el neonato existe predisposición para desarrollar colestasis debido a inmadurez de los mecanismos involucrados en la formación de bilis. Las causas de colestasis neonatal (CN) son diversas: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, atresia de vías biliares y causas desconocidas o idiopáticas. Los pacientes en los cuales la búsqueda etiológica resulta negativa, pertenecen a este último grupo, que algunos autores (entre los que nos incluimos) denominan "colestasis neonatal transitoria". Se caracteriza por: colestasis de comienzo temprano, ausencia de causas conocidas de CN, normalización clínico-bioquímica durante el seguimiento y el antecedente de algún episodio durante el período neonatal (asfisia, sepsis, nutrición parenteral total, etc.).

Palabras clave: *colestasis, neonatos.*

SUMMARY

Due to immaturity of mechanisms involved in bile formation, the newborn is more susceptible to develop cholestasis. The causes of neonatal cholestasis are: infection, genetic and metabolic diseases, biliary atresia, and unknown or idiopathic etiologies. Most patients in whom no etiology is found are considered to belong to the group of transient neonatal cholestasis by some authors. Transient neonatal cholestasis is characterized by: early-onset cholestasis, absence of a known cause of neonatal cholestasis, normalization of clinical and biochemical parameters during follow-up, and a history of some neonatal injurious event (asphyxia, sepsis, total parenteral nutrition, etc.).

Key words: *cholestasis, newborn.*

este motivo, las concentraciones de ácidos biliares séricos, tanto en ayunas como postprandiales, son significativamente mayores que las detectadas en niños mayores y semejantes a las obtenidas en adultos con colestasis. Estas concentraciones elevadas persisten durante los primeros 4-6 meses de vida, lo cual contribuye a la disminución del flujo biliar y a una circulación enterohepática incompetente.

- Presenta una mayor susceptibilidad a las agresiones infecciosas o metabólicas, las cuales alteran los mecanismos de biotransformación intracelular, transporte y recirculación enterohepática de ácidos biliares.

Frente a estas circunstancias, observamos un estado de "colestasis fisiológica", con reducción de la cantidad total, la concentración duodenal y la reabsorción intestinal de ácidos biliares.^{1,2}

La ictericia colestática durante los primeros meses de vida se denomina colestasis neonatal (CN) y es la exteriorización clínica de entidades diferentes: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, atresia de vías biliares (AVB), causas desconocidas o idiopáticas. Antes del año 1970, las causas de CN en un hospital de alta complejidad presentaban la siguiente distribución etiológica: correspondían el 7% a causas hereditarias (incluidas galactosemia, tirosinemia y fibrosis quística), el 3% a infecciones, el 25% eran AVB, y la mayoría de los pacientes (65%) pertenecía al grupo de las idiopáticas. Esta última designación significaba la ausencia de diagnóstico etiológico.

A fines de la década de 1980 y en concordancia con el concepto de colestasis fisiológica, numerosas CN idiopáticas fueron asociadas a factores que

La colestasis se define como la alteración del flujo biliar normal, secundaria a anomalías estructurales o moleculares del hígado o del tracto biliar.

En el neonato existe una predisposición para desarrollar colestasis, condicionada por inmadurez de los mecanismos involucrados en la formación de bilis. Esta situación se acentúa notablemente en los casos de prematuridad.

El hígado neonatal inmaduro presenta las siguientes características:

- Produce un amplio espectro de ácidos biliares atípicos, a través de vías alternativas de síntesis. Por

a. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

b. Departamento de Pediatría. CHU-Sainte Justine. Universidad de Montreal. Canadá.

Correspondencia:
Dra. Mirta Ciocca:
mciocca@intramed.net

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-10-10
Aceptado: 4-1-11

modifican la perfusión o directamente la oxigenación (hipoxia, isquemia), o que son tóxicos para el hígado (alimentación parenteral). La última década, además, ha revolucionado nuestro abordaje de los pacientes con CN, en relación a los nuevos diagnósticos de causas genéticas, facilitados por los avances en bioquímica y biología molecular. Estos hechos han permitido definir la etiología en la mayoría de los integrantes del grupo de causas idiopáticas de CN, con una reducción notable en el año 2008 (15%), a expensas del incremento franco de causas genéticas.³⁻⁵

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA COLESTASIS NEONATAL

La presencia de ictericia como único signo clínico durante el período neonatal suele ser subestimada, tanto por la familia del niño como por el equipo de salud encargado de su atención. Esta eventualidad obedece a los siguientes factores:

1. El niño se encuentra en muy buen estado general, y el cuadro se interpreta como ictericia fisiológica.
2. En otras oportunidades, es considerada como ictericia por leche materna, la cual se observa en hasta un 15% de los niños que reciben alimentación materna exclusiva y puede persistir más allá de las tres semanas de vida.

La ocurrencia de CN se produce en el 0,04-0,2% de los recién nacidos vivos, pero su falta de detección va a demorar el diagnóstico de enfermedades tratables médicamente o quirúrgicamente.

Es necesario confirmar la existencia de colestasis en todo neonato con ictericia persistente más allá de los 14-21 días de vida, siendo fundamental la determinación de bilirrubinas séricas total y conjugada, sin demora. La presencia de hiperbilirrubinemia conjugada, coluria e hipocolia o aco-

lia constituyen las manifestaciones características del síndrome de CN, que debe ser investigado con urgencia en un centro especializado en enfermedades hepáticas pediátricas. Primeramente, corresponde pensar y tratar la potencial hipoprotrombinemia, secundaria al déficit de absorción de vitamina K, situación capaz de producir hemorragias que pueden llegar a ser graves (por ejemplo, en el sistema nervioso central).

Teniendo en cuenta las variadas causas de CN es esencial considerar, en primer lugar, las enfermedades tratables médicamente, como sepsis, infección urinaria, galactosemia, tirosinemia, enfermedades endocrinológicas y la rápida exclusión de AVB (*Tabla 1*).

En el diagnóstico diferencial del paciente con CN es oportuno dividir su evaluación en tres etapas:

Clínica

- Bajo peso de nacimiento: síndrome de Alagille, fetopatía.
- Petequias o púrpuras en el recién nacido: fetopatía.
- Defectos de la línea media: hipopituitarismo.
- La presencia de acolia total y persistente durante un período mayor de 4 o 5 días, obliga a considerar los siguientes diagnósticos posibles: AVB, deficiencia de alfa 1 antitripsina, síndrome de Alagille, fibrosis quística del páncreas y colangitis esclerosante neonatal.
- Hepatoesplenomegalia importante, sugiere enfermedad de Niemann Pick de tipo C, infección por citomegalovirus (además de otras infecciones fetales).
- Hepatomegalia de consistencia firme o dura (en general mayor de 2 cm del reborde costal): AVB u otra causa de obstrucción extrahepática.

TABLA 1. *Diagnóstico diferencial de colestasis neonatal*

Colestasis obstructiva	Infecciones	Genético-metabólicas
Atresia de vías biliares	Infección urinaria	Deficiencia de α 1 antitripsina
Perforación de la vía biliar	Sepsis bacteriana	Galactosemia
Litiasis o barro biliar	Sífilis	Fructosemia
Colangitis esclerosante neonatal	Toxoplasmosis	Síndrome de Alagille
Endocrinológicas	Citomegalovirus	Colestasis intrahepática familiar progresiva
Hipocortisolismo	Herpes simplex	Fibrosis quística
Panhipopituitarismo	Rubéola, VIH	Alteración en la síntesis de ácidos biliares
Tóxicas	Ecovirus	Niemann-Pick de tipo C
Nutrición parenteral total	Parvovirus B 19	Inmunológicas
Fármacos (paracetamol, anticonvulsivantes, etc.)	Idiopática	Hemocromatosis neonatal
	Colestasis neonatal transitoria	

Laboratorio

- Hipoglucemia: hipopituitarismo o hipocortisolismo.
- Colesterol bajo: fibrosis quística del páncreas.
- Gamma-glutamyl transpeptidasa normal: colestasis intrahepática familiar progresiva o defecto en el metabolismo de los ácidos biliares.
- Plaquetopenia: infección fetal.
- Coagulopatía e hipoalbuminemia: insuficiencia hepática por hemocromatosis neonatal o hepatitis viral aguda.
- Anemia hemolítica por incompatibilidad ABO o Rh: síndrome de bilis espesa.

Radiología

- Columna dorsal con vértebras en ala de mariposa: síndrome de Alagille.
- Ecografía abdominal con:
 - Ausencia de vesícula biliar, hígado mediano, vena porta preduodenal, poliesplenía, quiste en hilio hepático: AVB.
 - Dilatación de las vías biliares por obstrucción litiásica, perforación de las vías biliares (o ambas patologías asociadas).

Los pacientes en los cuales una exhaustiva búsqueda etiológica es negativa van a integrar el grupo de idiopáticas, denominado por algunos autores como "hepatitis neonatal".³⁻⁵ Otros grupos, que toman en consideración la ausencia de un proceso inflamatorio o infeccioso vinculable, asociada a una evolución favorable, han respaldado la designación de "colestasis neonatal transitoria" (CNT). Nosotros adscribimos a esta última denominación, por considerar que traduce con más precisión este cuadro clínico.

Durante las últimas dos décadas, una serie de trabajos sobre esta entidad permitieron describir las siguientes características clínicas:

- Colestasis de comienzo temprano, frecuentemente al finalizar la primera semana de vida y asociada en algunos pacientes a coagulopatía transitoria, vinculada a insuficiencia hepática o coagulación intravascular diseminada.
- Ausencia de causas definidas de CN, luego de una valoración diagnóstica minuciosa.
- Normalización espontánea de los parámetros clínicos y bioquímicos de función hepática durante el seguimiento.
- El antecedente de una serie de episodios de ocurrencia perinatal incluidos:
 - Fenómenos de isquemia/hipoxia del hígado resultante de un retardo del crecimiento intrauterino, afectación perinatal aguda o enfermedad pulmonar.

- Compromiso hepático ocasionado por sepsis perinatal o posnatal.
- Disminución del flujo biliar determinado por ausencia de alimentación enteral en pacientes con enterocolitis necrozante u otras situaciones dependientes del empleo de nutrición parenteral total (Tabla 2).⁶⁻¹¹

En el estudio retrospectivo realizado por Jacquemin y cols., sobre 92 niños con diagnóstico de CNT, hubo predominio de esta entidad en varones (relación 2:1) y se realizaron biopsias hepáticas en 70 pacientes. Se describieron los siguientes hallazgos histológicos: proliferación ductular leve en 24 casos (34%), fibrosis portal e infiltrados inflamatorios de leves (77%) a moderados (66%), transformación gigantocelular (90%), focos de hematopoyesis extramedular (73%), fibrosis sinusoidal y centrolobulillar moderada (36%), esteatosis (24%) y alteración trabecular hepática (67%). En sólo 2 casos se observó ausencia de conductos biliares interlobulares, lo que condujo a un diagnóstico equivoco de pobreza de conductos biliares interlobulares, por corresponder a una situación transitoria, vinculada con la demora en el desarrollo de los conductos intrahepáticos. Corresponde tener en cuenta que, debido al proceso de desarrollo de los conductos biliares interlobulares, que se genera desde el centro hacia la periferia hepática, esta situación puede ser factible en las biopsias de estos niños, principalmente en casos de prematuridad. Se han descrito además, hallazgos histológicos sugestivos de obstrucción de conductos biliares, tales como proliferación de conductos y fibrosis portal. En estos casos, cuando coincide

Tabla 2. Factores asociados más frecuentemente a una colestasis neonatal transitoria (CNT)

Factores asociados a CNT
• Prematuridad
• Retardo de crecimiento intrauterino
• Preeclampsia con hipertensión arterial materna
• Gestación múltiple
• Asfixia neonatal
• Dificultad respiratoria
• Apnea
• Enterocolitis necrozante
• Líquido amniótico meconial
• Hipoglucemia
• Infección bacteriana
• Malformaciones congénitas (cardíacas, digestivas)
• Nutrición parenteral total

con materia fecal acólica, debe realizarse un estudio colangiográfico para descartar atresia de vías biliares o colangitis esclerosante neonatal.⁶

En recién nacidos con asfisia perinatal se describió la mayor incidencia de CNT en aquellos de bajo peso para la edad gestacional (33%), en comparación con los de peso adecuado (8,5%). Los pacientes colestáticos fueron gravemente afectados (ventilación mecánica prolongada, necesidad de antibioticoterapia y nutrición parenteral total) en relación a los neonatos asfixiados, pero sin colestasis. En consecuencia, la asociación de una enfermedad de mayor gravedad constituyó un factor de riesgo adicional para el desarrollo de colestasis en neonatos con asfisia. Los mecanismos involucrados en el desarrollo de colestasis en casos de asfisia neonatal no se conocen con precisión. Se considera que la circulación enterohepática ineficiente, la inmadurez de la secreción biliar y la ausencia de nutrición enteral pueden combinarse con el sufrimiento fetal y el flujo sanguíneo esplácnico reducido. Este conjunto de situaciones induciría a una pobre oxigenación del hígado e intestino y a una disminuida expresión de las proteínas de transporte de ácidos biliares, lo cual empeoraría la secreción ya inmadura de estos. Estas alteraciones son reversibles, pero pueden paradójicamente exacerbarse al restablecerse el flujo sanguíneo o el aporte de oxígeno hacia el hígado previamente hipóxico o isquémico. Esta situación explicaría la persistencia de colestasis luego de que el proceso de hipoxia-isquemia ha sido superado.⁷⁻⁹

Otra experiencia evaluó las consecuencias de diferentes tipos de arritmias cardíacas en el desarrollo de CNT y demostró que alrededor del 15% de los neonatos que experimentaron taquiarritmia o bradiarritmia sostenidas durante la vida fetal, presentaron signos de colestasis.¹⁰

Recientemente, se han vinculado a las alteraciones genéticas heterocigotas del sistema de transporte hepatocitario de ácidos biliares (colestasis intrahepática familiar progresivas tipos 2 y 3), como factores de riesgo para el desarrollo de CNT. La asociación del defecto genético y la pre-

sencia de hipoxia/isquemia en un período caracterizado por inmadurez del proceso de secreción biliar, justificarían el desarrollo de colestasis en los casos comunicados.¹¹

A la luz de estas evidencias podemos concluir que:

- El diagnóstico de CNT podrá concretarse al descartar una serie de enfermedades conocidas y vinculadas con el cuadro de CN.
- Hoy podemos sugerir esta entidad con menor margen de error y evitar estudios diagnósticos excesivos.
- La identificación de los factores asociados constituye un aspecto de gran relevancia, ya que permite comprender que su minimización podría evitarla. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Balistreri WF, Heubi SE, Suchy FS. Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: Factors predisposing to "physiologic" maldigestion and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2(2):346-54.
2. Paumgartner G. Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. *Hepatology* 2010;51(4):1095-1106.
3. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Test at two weeks. *Can Fam Physician* 2009;55(12):1184-92.
4. 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):222-235.
5. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis* 2006;10(1):27-53.
6. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: Origin and outcome. *J Pediatr* 1998;133(4):563-7.
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.
8. Vajro P, Amelio A, Stagni A, Paludetto R, et al. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997;86(8):895-8.
9. Vajro P, Paludetto R, De Curtis M. Transient neonatal cholestasis and perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1999;134(6):795.
10. Sant'Anna A, Fouron J, Álvarez F. Neonatal cholestasis associated with fetal arrhythmia. *J Pediatr* 2005;146(2):277-80.
11. Hermeziu B, Sanlaville D, Girard M, Léonard C, et al. Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):114-6.