

# COLESTASIS NEONATAL



María Ruiz Pastor (Rotatorio Pediatría)  
Tutora: Dra. Eva García Cantó (Neonatología)

Servicio de Pediatría, HGUA

# Anamnesis y Exploración Física

♀ RNT (41s), GEG (4070g), 6ddv

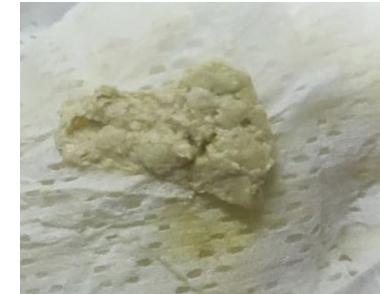
MI: acolia + coluria + hiperbilirrubinemia

## Antecedentes gestacionales y perinatales

2<sup>a</sup> gestación. Cribado EGB+ con profilaxis completa. Parto eutóxico. Test Apgar: 9/10. Hipoglucemia precoz (gel de dextosa) con posterior control

## Exploración al ingreso

BEG. Ictericia hasta abdomen. Equimosis palpebral bilateral con micropetequias en mejillas y abdomen. Hepatoesplenomegalia



# Exploraciones Complementarias

## Analítica inicial

- **Hemograma:** leucocitos 10600 Hb 13.4 Plaquetas **24.000**
- **Bioquímica :** Bilirrubina Total (**12,9**) Directa (**9,2**) GOT (**326**) GPT (**264**) GGT (24) F. Alcalina (263) LDH (435) PCR (**2,5**)
- **B. especial:** Amonio (51) Glucosa (66) Albumina (**2,5**) Estudio de Coagulación (normal) Perfil Lipídico (**elevado**) Perfil Tiroideo ( normal), Ferritina (**953**) SatHierro (**49%**) Azúcares Reductores en orina (negativos), Alfa 1 Antitripsina (normal), Alfa Fetoproteína ( **99.729**)

**Sedimento en orina:** leucocitos y bacteriuria

**Urocultivo:** negativo

**Estudios microbiológicos:** hemocultivo, urocultivo, serología hepatitis A, B, C, CMV, Herpes, Parvovirus, Treponema, Rubeola, Toxoplasma, Varicela, HIV 1+2, PCR CMV en orina, Panel respiratorio, Panel gastrointestinal

**NEGATIVOS**



# Exploraciones Complementarias

## Estudios de imagen

- **Ecografía abdominal:** vesicula pequeña/ barro biliar/ litiasis
- **RMN abdominal:** no se visualiza vesicula
- **Gammagrafía HIDA:** ausencia de aclaramiento del trazador

Estudios genéticos (Exoma) y específicos para E. Lisosomales  
Estudios inmunológicos citopenias neonatales (padres)

Estudio cardiológico: normal

Serie ósea: normal

Estudio oftalmológico: normal

# **Lista de problemas y Tratamiento**

## **1. Colestasis neonatal**

**Ictericia, acolia y coluria**, que evoluciona con alteración de la función hepática y elevación de la bilirrubina directa o conjugada ( $> 2$  mg/dL) y de los ácidos biliares séricos debido a reducción u obstrucción del flujo biliar.<sup>(1,2)</sup>

### **TRATAMIENTO**

Fenobarbital,  
Ác. urodesoxicólico,  
Vit D, E y K, ATB

## **2. Trombopenia neonatal**

**Trombopenia confirmada (24.000-17.000)** en estudio de sangre periférica, siendo valor normal  $\geq 150.000$

### **TRATAMIENTO**

Inmunoglobulinas

#### **Aspirado medular:**

escasa producción + destrucción/secuestro

## **3. Hepatoesplenomegalia**

## Causas de la colestasis neonatal.

# Causas de Colestasis neonatal (3)

### Obstrucción

- Atresia biliar <sup>¶</sup>
- quistes biliares
- Tapón mucoso/bilis espesa
- Colelitiasis o lodo biliar
- Tumores/masa (intrínsecos y extrínsecos al conducto biliar)
- Colangitis esclerosante neonatal ( MIM #617394 ) <sup>[1]</sup>
- Perforación espontánea de los conductos biliares.

### Infección <sup>¶</sup>

#### Viral

- Adenovirus, citomegalovirus, echovirus, enterovirus, virus del herpes simple, VIH, parvovirus B19, rubéola

#### Bacteriano

- Infección del tracto urinario, sepsis, sifilis.

#### protozoario

- toxoplasma

### Trastornos genéticos/metabólicos

#### Trastornos colestásicos hereditarios

- Síndrome de Alagille <sup>¶</sup> <sup>Δ</sup> ( MIM #118450 )
- Deficiencia de alfa-1 antitripsina (homocigotos PI\*Z o heterocigotos PI\*SZ) <sup>¶</sup> ( MIM #613490 )
- Síndrome ARC (artrogriposis-disfunción renal-colestasis) ( MIM #208085 )
- Fibrosis quística ( MIM #219700 )
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (tipos 1 a 5) <sup>¶</sup> <sup>Δ</sup> ( MIM #211600 , MIM #601847 , MIM #602347 , MIM #615878 , MIM #617049 )
- Mutaciones del gen MYO5B (con o sin diarrea congénita debida a enfermedad de inclusión de microvellosidades) <sup>[2]</sup> ( MIM #251850 , MIM #619868 )
- Síndrome NISCH (colangitis esclerosante por ictiosis neonatal) ( MIM #607626 )
- Síndrome de Dubin-Johnson <sup>§</sup> <sup>[3]</sup> ( MIM #237500 )
- Síndrome del rotor ( MIM #237450 )
- Síndrome de Langerhans / ( MIM #214900 ) <sup>[4]</sup>

- Mutaciones del gen USP53 ( MIM #619658 ) <sup>[5]</sup>

#### Trastornos del metabolismo de los carbohidratos.

- Galactosemia <sup>¶</sup> ( MIM #230400 )
- Fructosemia ( MIM #229600 )
- Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo IV ( MIM #232500 )
- Deficiencia de transaldolasa ( MIM #606003 ) <sup>[6]</sup>

#### Trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

- Tirosinemia (tipo 1) <sup>¶</sup> ( MIM #276700 )

#### Trastornos del metabolismo de los lípidos.

- Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (enfermedad de Wolman) ( MIM #278000 ), Niemann-Pick tipo C ( MIM #257220 ), Gaucher tipo 2 ( MIM #230900 )
- Defectos de oxidación de ácidos grasos (p. ej., MIM #201470 , MIM #201475 )

#### Trastornos de la síntesis de ácidos biliares.

- Bile acid synthesis defects (types 1 to 6) (MIM #607765, MIM #235555, MIM #613812, MIM #214950, MIM #616278, MIM #617308)
- Cerebrotendinous xanthomatosis (MIM #213700)
- Amidation defects (BAAT or SLC27A5 gene mutations)
- Zellweger spectrum disorders <sup>◊</sup> (MIM #214100 and others)
- Smith-Lemli-Optiz syndrome <sup>◊</sup> (MIM #270400)

#### Mitochondrial disorders <sup>¶</sup>

- Urea cycle defect
- Citrin deficiency (type II) (MIM #605814)

#### Congenital disorders of glycosylation

- Phosphomannomutase 2 deficiency (MIM #212065)
- Phosphoglucomutase 1 deficiency (MIM #614921)
- Mannosephosphate isomerase deficiency (MIM #602579)

### Alloimmune

- Gestational alloimmune liver disease

### Toxic

- Intestinal failure-associated liver disease (parenteral nutrition) <sup>¶</sup>
- Drugs (ceftriaxone, erythromycin, sulfa-containing medications)

### Miscellaneous

- "Idiopathic" neonatal hepatitis
- Nonsyndromic paucity of the interlobular bile ducts
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Shock/hypoperfusion
- Intestinal obstruction
- Congenital portosystemic shunt

[www.uptodate.com/contents/image/print?topicKey=PEDS%2F5941&view=machineLearning&search=colestasis r](http://www.uptodate.com/contents/image/print?topicKey=PEDS%2F5941&view=machineLearning&search=colestasis%20neonatal)

.12:39

Causas de la colestasis neonatal - UpToDate

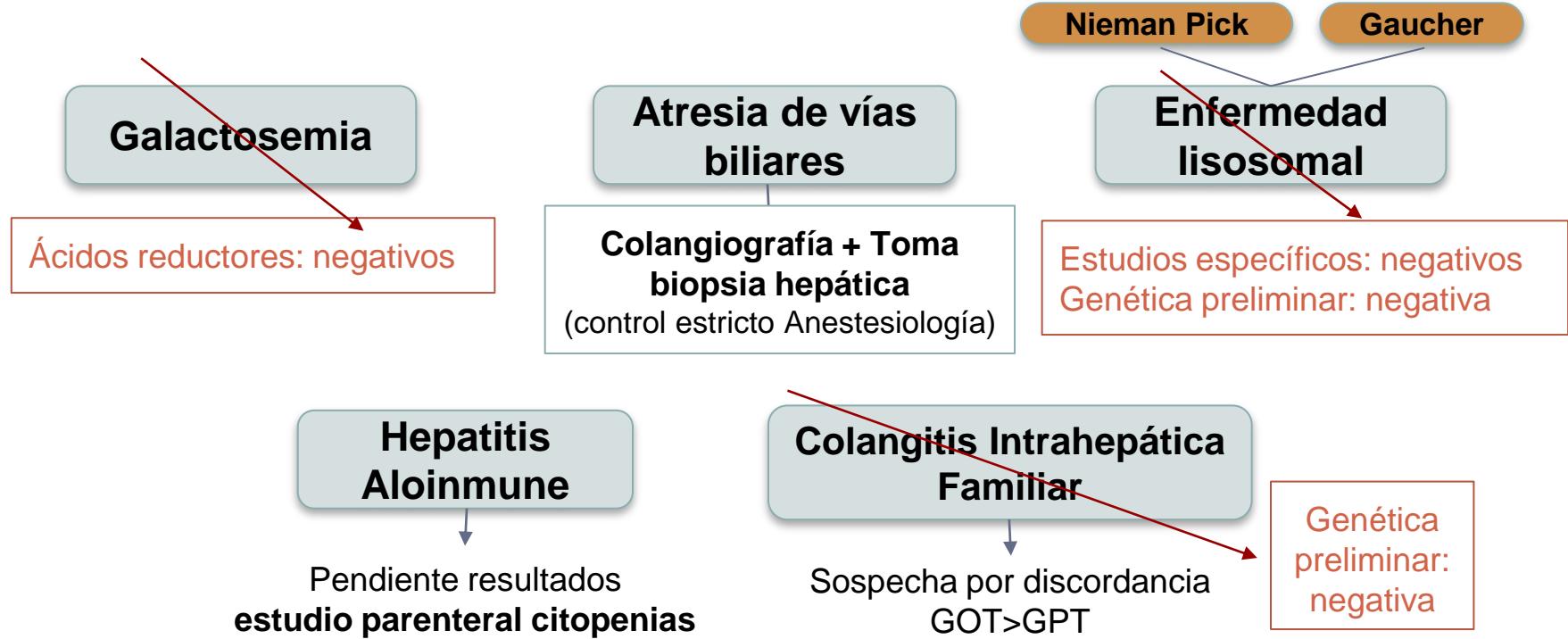
- Hypothyroidism
- Hypopituitarism (eg, in septo-optic dysplasia)



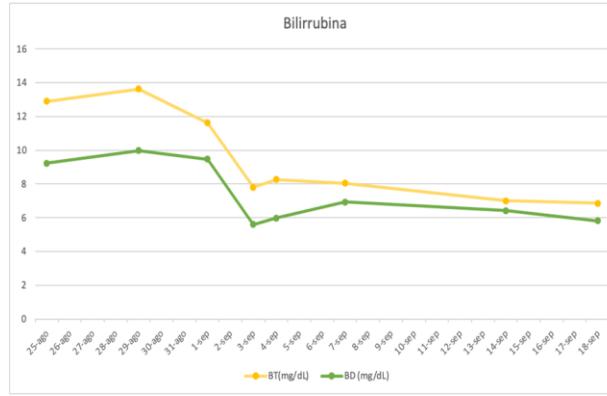
## Causas específicas y patrones de presentación de la trombocitopenia neonatal de inicio precoz <sup>(4)</sup>

Categoría	Diagnóstico diferencial	Gravedad
<b>Insuf. placentaria</b>	Preeclampsia,eclampsia, HTA crónica, CIR 2ario a insuf. placentaria	Leve- moderada
<b>Asfixia</b>		
<b>Inmune</b>	Aloinmune Autoinmune: PT inmune materna, LES, otras collagenopatías	Grave, Moderada-grave
<b>Infeciosas (virus/parásitos)</b>	CMV,VHS,VIH, enterovirus, Coxsackie Toxoplasmosis	Variable
<b>Genéticas (cromosómicas/familiares)</b>	Trisomías 13,18 y 21,Sd. Turner, Jacobsen y Wiskott-Aldrich... Trombocitopenia amegacariocítica, trombocitopenia con ausencia de radio, anemia de Fanconi...	Variable

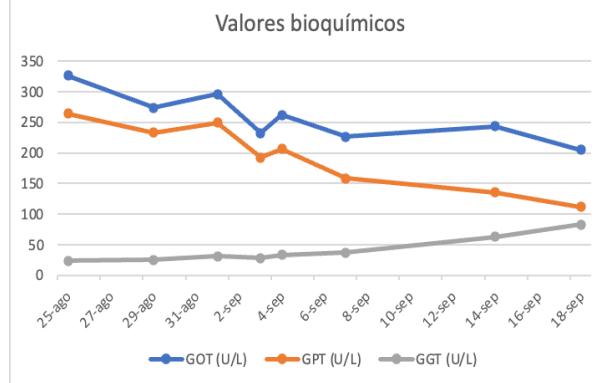
# Diagnóstico diferencial



# Evolución Analítica



Bilirrubina



Enzimas  
Hepáticas

Plaquetas

Bajan hasta 12.000  
y posteriormente remontan hasta 90.000

30ddv

# Diagnóstico diferencial

Colangiografía +  
Biopsia hepática  
(+ extracción 2 litiasis  
biliares)

2º Aspirado  
medular:

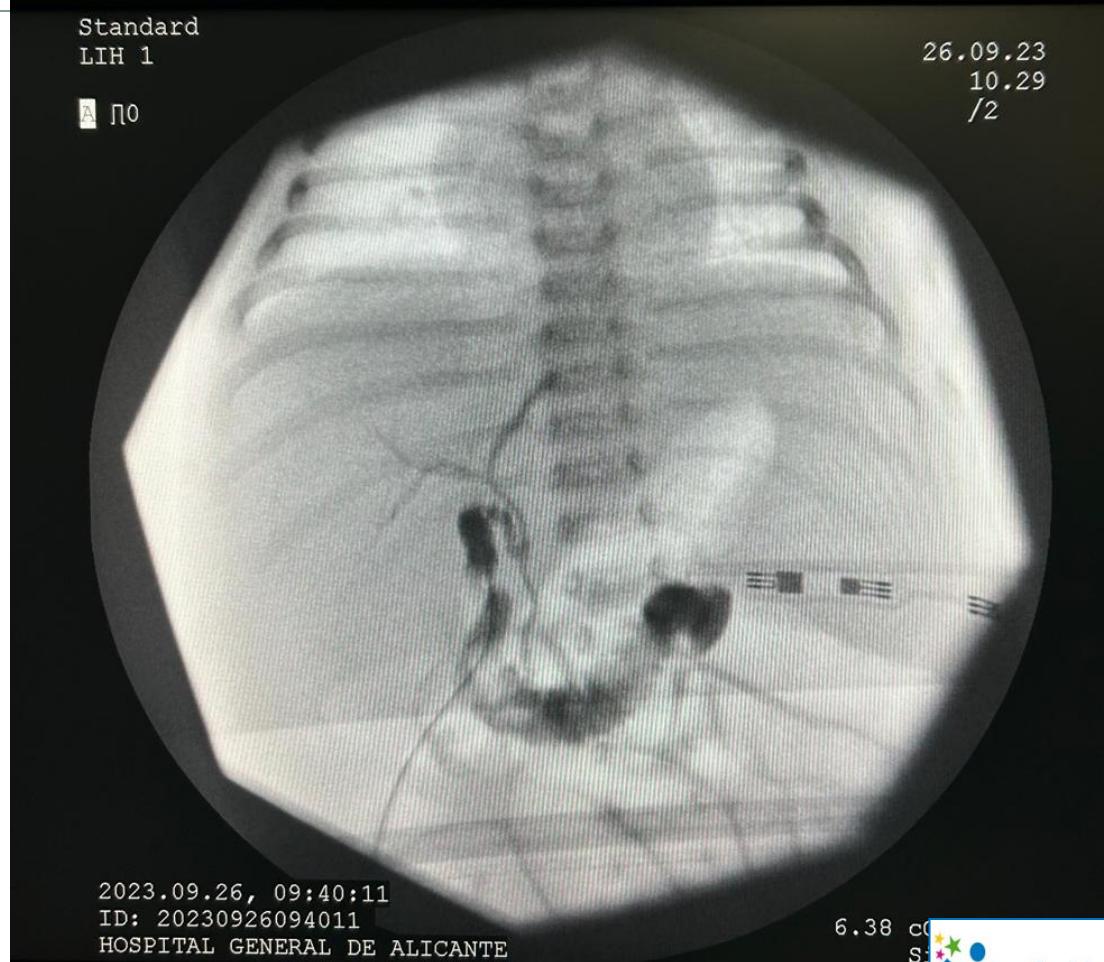
Normalidad producción +  
acantocitosis



Standard  
LIH 1

A π0

26.09.23  
10.29  
/2



# Posibles diagnósticos y manejos

## Hepatitis Aloinmune (5)

Reacción inmunitaria (síntesis de Ig G) de la madre frente al hígado fetal por sensibilización previa



- RN nace ya con daño hepático
- Inicio muy grave
- Posible hepatoesplenomegalia
- Ictericia (+ alt. BT, BD)
- Hipoglicemia
- Equimosis o sangrados en puntos de punción
- +/- Trombopenia por lesión secundaria de los sinusoides hepáticos y/o hipertensión portal
- Elevación alfa-feto proteína (99.729UI/mL)
- Siderosis
- Biopsia hepática: complejo de Ataque de Membrana (depósitos de hierro ; también en glándulas salivares, páncreas, etc.)

## Hepatitis Idiopática (INH)

Situación en la cual no se ha podido encontrar el motivo del daño hepático



- Clínica de gran variabilidad
- Inicio generalmente <2 semanas de vida
- Duración hasta el 3r mes de vida
- Frecuente ictericia, acolia, coluria y hepatomegalia
- Requiere descartar causas metabólicas, infecciosas y genéticas
- Generalmente biopsia: células hepáticas agrandadas sin causa conocida

# Posibles diagnósticos y manejos

## Hepatitis Aloinmune (5)

Reacción inmunitaria (síntesis de Ig G) de la madre frente al hígado fetal por sensibilización previa



Inmunoglobulinas i-v  
+ EXST

\*Alto riesgo repetición en futuros  
embarazos

## Hepatitis Idiopática (INH)

Situación en la cual no se ha podido encontrar el motivo del daño hepático



Apoyo nutricional  
+ Vit A, D, E y K

# Informe anatomopatológico

## Biopsia hepática (5x3mm)

- **Intenso infiltrado inflamatorio lobulillar mononuclear**
- Abundantes **tapones de bilis**
- Extensa degeneración plumosa depósitos de disposición ocasionalmente acinar
- **Células de Kupfer hiperplásicas**
- No fibrosis
- **Depósito de hierro en grumos gruesos salteados**



COMPATIBLE CON HEPATITIS NEONATAL  
ALOINMUNE

# Conclusiones

- El estudio de la colestasis en el periodo neonatal supone un reto diagnóstico y terapéutico por su amplio diagnóstico diferencial
- Es de gran importancia la instauración de un tratamiento precoz para evitar la irreversibilidad del cuadro con el desarrollo de cirrosis hepática
- Destacar la necesidad de un manejo multidisciplinar, bien coordinado, para lograr un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado del caso.

# Bibliografía

1. Hondal-Álvarez N, Silverio-García C, Núñez-Quintana A, Ayllón-Valdés L. Colestasis del recién nacido y del lactante. Rev Cubana Pediatr. 2010; 82: 49-61
2. De la Vega A, Frauca-Remacha E. Síndrome colestásico. Actitud diagnóstico-terapéutica. Pediatr Integral. 2015; 19: 168-79
3. Wehrman A, Loomes KM. Cause of colestasis in neonates and young infants. Uptodate [en línea] [fecha de consulta: 29-IX-2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants?search=&source=history\\_widget&graphicRef=64995#graphicRef64995](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants?search=&source=history_widget&graphicRef=64995#graphicRef64995)
4. Alejo Lujan E, Moro Serrano M. Trombocitopenia neonatal. En: Moro M, Vento M. De guardia en Neonatología. 3<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 642-49
5. Álvarez F, Errázuriz G, Godoy J. Hepatitis aloinmune Fetal. Rev Med Clin Condes. 2015; 26: 487-94