

“Hiperbilirrubinemia neonatal y colestasis”

Héctor Aguilar

Puerto Montt, 9 de septiembre, 2021

Presentación del caso

- Recien nacido de sexo masculino, parto vaginal a las 29 SDG, peso de nacimiento 1490g, hijo de madre primigesta de 22 años
- Sin factores de riesgo maternos identificados. Laboratorio prenatal negativo
 - Serología estreptococo grupo B desconocido, sin profilaxis antibiótica intraparto o uso de betametasona por parto precipitado
- APGAR 8-9, examen físico normal con algunas retracciones
- Es intubado para administración de surfactante, se inicia ATB de amplio espectro y se inicia alimentación parenteral total → Extubado al día siguiente
- Examen ecocardiográfico sin alteraciones estructurales mayores
- Continúa alimentación parenteral total y alimentación oral parcial hasta los 18 días de vida → Comienza a tener episodios de regurgitación sanguinolenta

- Mintjens, S., Lala, R., & Pollack, R. (2021, September). Neonatal Hyperbilirubinemia and Cholestasis. *NeoReviews*, 55–59. Recuperado septiembre 10, 2021

- Sospecha de enterocolitis necrotizante (NEC) → se inician ATB de amplio espectro, se suspende alimentación. Se reinicia alimentación, con resolución de NEC
- Al mes de vida se pesquisa edema generalizado con hipoalbuminemia de 3.1g/dL → tratada con dieta alta en proteínas y furosemida
- Se pesquisa anemia (Hcto 28%) → recibe 3 dosis de transfusión
 - Desarrolla celulitis, tratada con vancomicina
- Se constatan niveles de Bili total y directa de 5.41mg/dL y 0.4mg/dL respectivamente, sin presencia de heces acolicas u orina oscura
- Debido a hiperbilirrubinemia de predominio directo se realiza ultrasonografía abdominal → Evidencia hepatoesplenomegalia y vesícula biliar normal

- Aumento de niveles de bilirrubina total y directa; 6.21mg/dL y 2.8mg d/L
- Se plantea posible diagnóstico de hiperbili por nutrición parenteral total
- Se inicia ácido ursodeoxicólico, sin disminución de niveles de bilirrubina
- Se constata elevación de enzimas hepáticas → se solicitan exámenes complementarios

Table 1. Bilirubin Values of the Infant

Total Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	Direct Bilirubin, mg/dL (μmol/L)
7.03 (120.2)	0.5 (8.5)
6.22 (106.3)	0.6 (10.2)
5.69 (97.3)	1.4 (23.9)
6.21 (106.2)	2.8 (47.8)
5.64 (96.4)	3.8 (65)
5.6 (95.7)	4.0 (68.4)

Laboratory Test	Patient Result
White blood cell count	8,950/μL ($8.95 \times 10^9/L$)
Hemoglobin	11.0 g/dL (110 g/L)
Hematocrit	35.8%
Platelets	$189 \times 10^3/\mu L$ ($189 \times 10^9/L$)
Neutrophils	13.5%
Lymphocytes	51.5%
Monocytes	25.8%
Eosinophils	4.7%
Basophils	1%
Bands	3.5%

- Se solicita serología de hepatitis B, C, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y virus herpes
- Mientras es evaluado se solicita niveles de acilcarnitina, ácido úrico, aminoácidos, alfa 1 antitripsina en rangos normales con elevación inespecífica de ácido glutámico
- Solicitan perfil tiroideo; TSH 1.91 uIU/mL y T4 libre 1.2ng/dL
- **Finalmente:**
 - PCR Citomegalovirus: 45700 IU/mL
 - Panel de TORCH; IgM CMV 70.8 AU/ml
 - PCR CMV en leche materna con resultado positivo
- Se inicia tratamiento con ganciclovir, se mantiene ácido ursodesoxicólico y se inician vitaminas ADEK

Pero...

- **Bilirrubina directa no disminuye con el uso de ganciclovir y ácido ursodesoxicólico**
- Ante sospecha de atresia de vía biliar, se realiza colecistografía hepatobiliar con ácido aminodiacético → No se observa captación del radioisótopo en la vesícula o excreción en intestino
- Paciente es trasladado a centro terciario para realizar colangiografía intraoperatoria y biopsia hepática
- Se pesquisa vesícula delgada, con captación de marcador en árbol biliar intrahepático, conducto biliar común y conducto cístico
- Biopsia revela colestasis lobar y canalicular, hematopoyesis extramedular, escasez de conductos biliares nativos con proliferación de conductos biliares extrahepáticos, sin signos típicos de atresia biliar

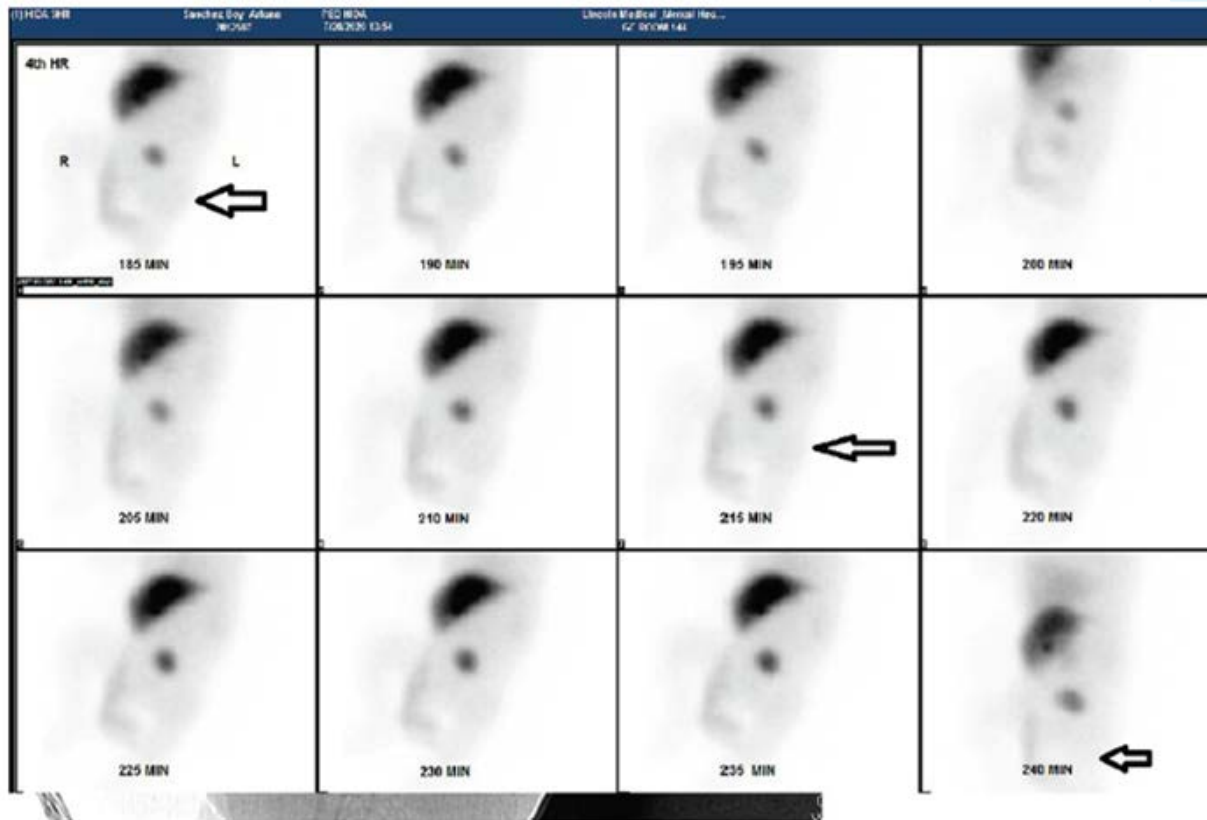


Figure 1. Hepatobiliary scintigraphy scan showing no uptake of radioisotope or excretion into the gut.

Diagnósticos diferenciales

- Colestasis secundaria a alimentación parenteral total
- Quiste de colédoco
- Atresia Biliar
- Sepsis
- Infecciones TORCH
- Hipotiroidismo
- Acidemias metabólicas
- Déficit de alfa 1 antitripsina
- Síndromes genéticos



Discusión

- La hiperbilirrubinemia directa puede ser :
 - Causas extrahepáticas: Obstrucción del flujo biliar
 - Causas intrahepáticas, causando injuria hepatocelular
- Colestasis neonatal es vista en 1/2500 neonatos
- Hiperbilirrubinemia directa $> 1.0\text{mg/dL}$ o mayor al 15% de la bili total **nunca es fisiológica, debe ser investigada**
- Síntomas más comunes son: ictericia, heces acolicas, orina oscura, pobre aumento de peso.
- En algunos casos los recién nacidos pueden tener déficit de vitaminas liposolubles, coagulopatías, encefalopatía por hiperamonemia, esplenomegalia y signos de hipertensión portal

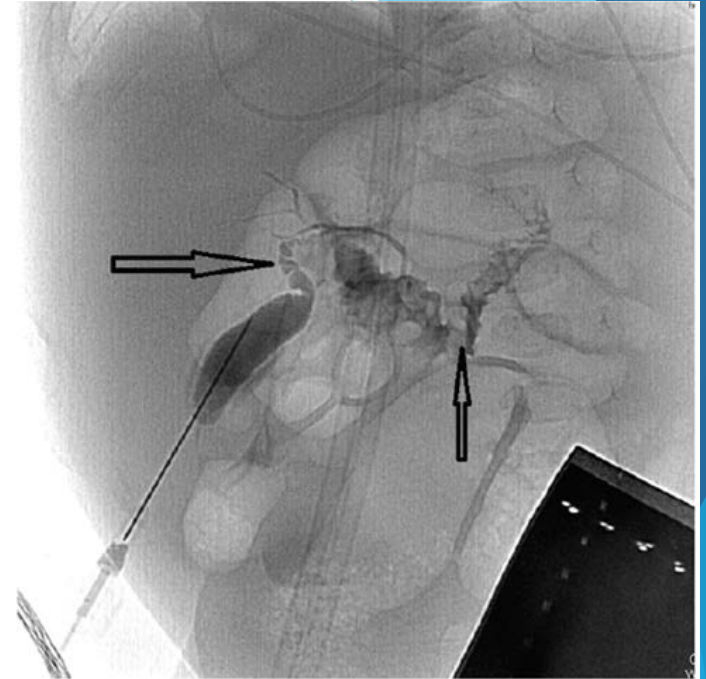


Figure 2. Cholangiogram showing tracer in the intrahepatic biliary tree, bile duct, and cystic duct.

Estudio de laboratorio

- Se sugiere iniciar estudio de ictericia con niveles de bilirrubina
- Ante niveles de bilirrubina directa aumentadas → solicitar transaminasas
 - Pruebas de coagulación
 - GGT
 - Panel metabólico completo
 - Albuminemia
 - Conteo sanguíneo + marcadores inflamatorios
 - Sedimento urinario



Descarte de sepsis o ITU

Imágenes

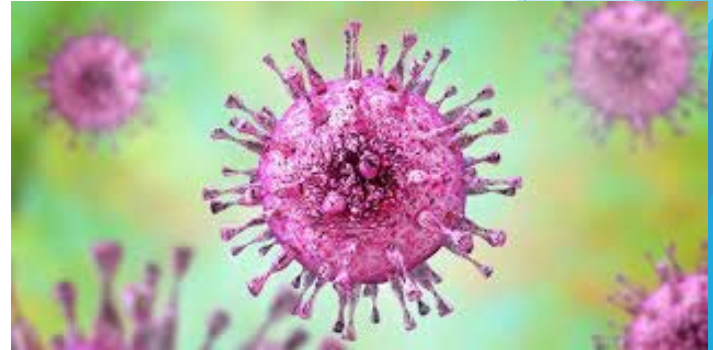
- Ultrasonografía abdominal → puede identificar alteraciones anatómicas o lesiones obstructivas
 - Útil como screening de hipertensión portal al pesquisar hepatoesplenomegalia
- Si exámenes de laboratorio e imágenes se encuentran normales → Solicitar prueba serológica para TORCH
 - No descartar realizar estudio genético para JAG1 en síndrome de Alagille y transportador de membrana CFTR en fibrosis quística
- Colecistografía hepatobiliar con ácido aminodiacético (HIDA) → útil en detección de conductos biliares intra y extrahepáticos
- Si HIDA no es concluyente → biopsia hepática y colangiografía intraoperatoria
 - Si se constata atresia de vía biliar, la resolución es quirúrgica

Hepatitis postnatal secundaria a CMV

- Este caso presentó varias de las posibles causas de hiperbili directa:
 - Alimentación parenteral total por al menos 4 semanas → colestasia es vista hasta 18-25% en este régimen de alimentación
 - Paciente fue tratado por NEC poco antes de la colestasis y cursó con celulitis al momento de la pesquisa de esta
 - Marcadores para infección por CMV dieron positivos, sugiriendo una infección postnatal mediante consumo de leche materna
 - HIDA fue sugerente de atresia de vía biliar con vesícula biliar no vista en 24 horas + falta de excreción del radioisótopo al intestino
- Biopsia descarta atresia de vía biliar, pero es vista disminución de conductos biliares
 - Diagnóstico final: **Hepatitis secundaria a infección por CMV**

Infección por CMV

- Puede ser:
 - Congénita
 - neonatal
 - postnatal
- Síntomas:
 - Anormalidades encefálicas
 - Pérdida neurosensorial de la audición
 - RCIU
 - Rash
 - Coriorretinitis
 - Hepatoesplenomegalia
 - trombocitopenia



- El mecanismo postnatal por leche materna es más frecuente en prematuros (38%) por seroconversión materna y por ausencia de anticuerpos maternos contra CMV
 - La mitad de estos infantes van a ser sintomáticos
 - 12% va a desarrollar un cuadro tipo sepsis
- Otra posible causa de infección postnatal por CMV son las transfusiones y la transmisión horizontal → Raro
- Infección postnatal por CMV puede causar enfermedad severa incluyendo la neumonitis, hepatitis, coriorretinitis, falla multiorgánica, retraso del desarrollo y pérdida auditiva
- CMV puede presentarse solo como hepatitis colestásica, a pesar de esto, se debe realizar imágenes cerebrales, control por oftalmología y pruebas auditivas

Tratamiento

- Idealmente prevención con lavado de manos y buen manejo de la leche materna
- Ganciclovir es iniciado en casos más severos
 - Efectos secundarios: neutropenia y daño renal → debe monitorizarse
- Uso de ácido ursodesoxicólico para aumentar la excreción de bilirrubina

Evolución del paciente

- Paciente evoluciona en buenas condiciones, manteniendo tratamiento con ganciclovir y ácido ursodesoxicólico
- Es alimentado con fórmula a base de ácidos grasos de cadena media y es suplementado con vitaminas A,D,E,K
- Paciente es dado de alta con niveles de bilirrubina total y directa 7.4mg/dL y 5.1mg/dL respectivamente
- Se mantiene en seguimiento por equipo de gastroenterología e infectología
- Los resultados de las pruebas auditivas e imágenes cerebrales resultaron normales. Seguimiento por oftalmología no evidencia retinitis
- Debe repetirse evaluación por posible retraso del desarrollo

Conclusiones

- La pesquisa de ictericia temprana al nacimiento, sumado a altos niveles de bilirrubina antes de las 24 horas es siempre patológico y debe ser estudiado
- El hallazgo de hiperbilirrubinemia de predominio directo es patológico
 - Sumado a alza de niveles de transaminasas → se debe solicitar estudio serológico para TORCH
 - CMV tiene alta afinidad por hepatocitos
- Siempre agotar diagnósticos diferenciales

Muchas gracias por su atención



Bibliografía

- Mintjens, S., Lala, R., & Pollack, R. (2021, September). Neonatal Hyperbilirubinemia and Cholestasis. *NeoReviews*, 55–59. Recuperado septiembre 10, 2021
- de ictericia neonatal son múlti-, L. C. (n.d.). *de la bilirrubina*. Neopuertomontt.Com. Recuperado septiembre 8, 2021, de [http://www.neopuertomontt.com/USS/Pasada Neonatologia/Modulos Neonatologia/Modulo %20 Gastroenterologia/Ictericia neonatal.pdf](http://www.neopuertomontt.com/USS/Pasada_Neonatologia/Modulos_Neonatologia/Modulo_%20Gastroenterologia/Ictericia_neonatal.pdf)
- C., D. I. B. (n.d.). *GUIA PARA EL MANEJO DE LA HIPERBILIRUBINEMIA EN EL NEONATO*. Neopuertomontt.Com. Recuperado septiembre 8, 2021, from [http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias San Jose/GuiasSanJose_26.pdf](http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/GuiasSanJose_26.pdf)