



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME COLESTÁSICO NEONATAL
PROLONGADO SECUNDARIO
A PANHIPOPITUITARISMO, REPORTE
DE UN CASO Y REVISIÓN
DE LA LITERATURA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA
ERICK MANUEL TORO MONJARAZ

TUTOR:
DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN



MÉXICO, D.F.

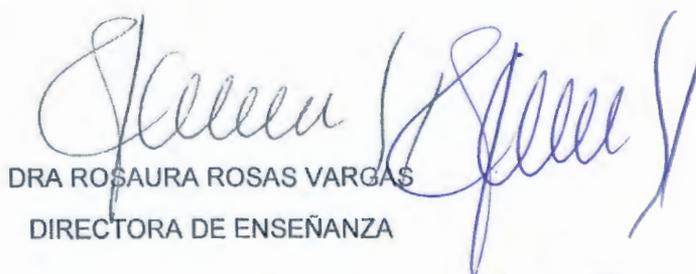


SÍNDROME COLESTÁSICO NEONATAL PROLONGADO SECUNDARIO A
PANHIPOPITUITARISMO, REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA
LITERATURA.

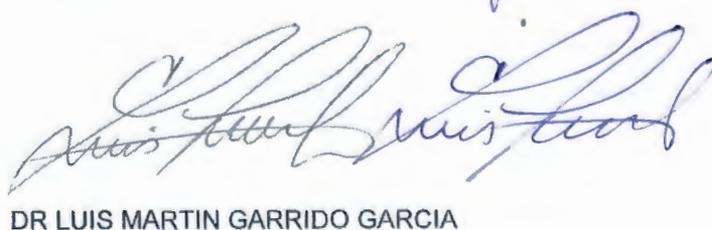


DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP

PROFESOR TITULAR EL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA.



DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA FLORA ZARATE MONDRAGON
TUTOR DE TESIS



Síndrome colestásico neonatal prolongado secundario a panhipopituitarismo,
reporte de un caso y revisión de la literatura.

Resumen:

El síndrome colestásico neonatal prolongado, tiene diversas etiologías, una de ellas las causas endocrinológicas, dentro de ellas el panhipopituitarismo resulta poco frecuente, su incidencia real no se conoce, se han reportado casos aislados en la literatura. Presentamos el caso de un masculino de 28 días de vida, que ingreso a nuestro servicio con colestasis e hipoglucemias, encontrando deficiencia de hormonas hipofisarias, iniciándose el manejo médico adecuado remitiendo la sintomatología. La causa de colestasis por panhipopituitarismo no está clara, sin embargo se cree que el déficit de hormona del crecimiento puede alterar la función hepática reduciendo la síntesis de sales biliares y alterando la estructura del canalículo biliar

INTRODUCCIÓN

El síndrome colestásico neonatal prolongado, se define de forma fisiológica como la disminución del flujo biliar, patológicamente como la presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, clínicamente como la acumulación en sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias normalmente excretadas en la bilis (bilirrubinas, ácidos biliares y colesterol), y de forma bioquímica como la elevación de más de 2mg/dl de la bilirrubina directa o que esta represente más del 20% de la bilirrubina total. Estas características deben de presentarse durante 14 días, los primeros 90 días de vida. (1)

La incidencia se ha reportado de 1 en 2500 nacidos vivos. La hepatitis neonatal idiopática se consideraba la causa más frecuente, sin embargo con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos se han logrado identificar nuevas etiologías principalmente del tipo de errores innatos del metabolismo, así como deficiencias hormonales. (2)

La etiología de esta enfermedad es muy variada y se puede clasificar en grandes grupos: Hepatitis neonatal, obstrucción de conductos biliares, síndromes colestásicos familiares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cromosómicas y enfermedades metabólicas, dentro de estas últimas se incluyen: endocrinopatías, alteraciones de los aminoácidos, enfermedades lisosomales, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, enfermedades mitocondriales, defectos en la síntesis de ácidos biliares y defectos en la síntesis de colesterol. (1)

En cuanto a las endocrinopatías la que más frecuentemente se asocia a colestasis neonatal es el hipotiroidismo congénito, incluso puede ser el signo inicial de esta enfermedad, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes con hipotiroidismo congénito se presentan con síndrome colestásico neonatal prolongado. (1)

El hipopituitarismo, representa una causa rara de síndrome colestásico neonatal prolongando, esta asociación se describió por primera vez en 1956 por De Morsier, en relación a la displasia septo-óptica, caracterizada por alteración de estructuras de la línea media, especialmente ausencia o hipoplasia del septum pellucidum e hipoplasia de los nervios ópticos (11). La incidencia real de la asociación de colestasis y panhipopituitarismo no se conoce, existen 2 series de casos reportadas en la literatura; en Australia un estudio de 7 casos en 20 años (3), y en Alemania un estudio de 9 casos en 25 años (4). Por esta razón es importante describir y reportar este caso, por la trascendencia del mismo

PRESENTACIÓN DE CASO

Presentamos el caso de un recién nacido de 28 días a su ingreso a nuestro hospital, producto de la gesta 1 de madre de 31 años al momento del embarazo, adecuado control prenatal, presentó infección de vías urinarias al tercer mes, recibió tratamiento antibiótico no especificado. Se obtiene a las 38 semanas de gestación, vía abdominal por presentación pélvica, Peso: 2790gr, Talla: 49cm, se desconoce Apgar, aunque lloro y respiró al nacer. Madre Grupo O Rh+ Producto B Rh+.

Su padecimiento lo inicia desde el nacimiento con ictericia, recibiendo triple fototerapia, acompañado de hipoglucemias de 0, 10 y 26 mg/dl por lo que se decide su alimentación cada 2 horas con fórmula de inicio. Al 5to día de vida presenta vómitos asociados a hipoglucemias. Permanece hospitalizado 9 días por hiperbilirrubinemia. Egresado del hospital de origen con diagnóstico de hiperbilirrubinemia por incompatibilidad ABO. A la tercera semana de vida incrementa el tinte icterico, la madre lo lleva a médico particular quién solicita bilirrubinas, encontrando bilirrubina total (BT) en 23.9mg/dl, bilirrubina indirecta (BI) en 16.4mg/dl y bilirrubina directa (BD) en 7.5mg/dl, acudiendo al Instituto Nacional de Pediatría para continuar su atención medica. Se valora por Gastroenterología y se ingresa con el diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado. La exploración física a su ingreso, peso 2790 gr, talla 49cm, perímetro cefálico de 34 cm, hipoactivo, tinte icterico en conjuntivas y de forma generalizada, fontanela anterior de 3x2cm, fontanela posterior de 0.5 cm, ruidos cardiacos rítmicos con soplo sistólico grado III/VI, abdomen con hígado de 5cm por percusión total, no se palpa bazo, genitales con Tanner 1.

Laboratorio: Pruebas de función hepático: BT 19.6mg/dl, BI 14.8mg/dl, BD 4.8mg/dl, Proteínas totales 5.1g/dl, Albumina 3.0mg/ml, Colesterol total 118, Deshidrogenasa láctica (DHL) 225mg/dl, Fosfatasa alcalina 252mU/ml, Alanin aminotransferasa (ALT) 18mU/ml, Aspartato aminotransferasa (AST) 37mu/ml, Gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) 142mU/ml. Perfil Tiroideo: Hormona estimulante de tiroides (TSH): 7.31UI/ml, Tetraiodotironina libre (T4L): 0.7mcg/ml, Triiodotironina libre (T3L): 1.8pg/dl, Triiodotironina (T3): 74 ng/dl. Alfa 1 antitripsina: 205 mg/dl.

Ante la sospecha de sepsis por la colestasis y presencia de hipoglucemias se realizan hemocultivos y perfil viral (TORCH) reportándose negativo

Gabinete: ultrasonido de hígado y vías biliares: Hígado con ecogenicidad y tamaño normal, vía biliar intra y extrahepática normal.

Se solicita valoración al servicio de Endocrinología, por perfil tiroideo alterado, quienes consideran que se trata de síndrome de tiroides del paciente en estado crítico y se inicia tratamiento con levotiroxina 4mcg/kg/día. Durante su estancia hospitalaria el paciente presenta hipoglucemias y crisis convulsivas tónico clónico generalizadas secundarias, por lo que requiere aporte de almidón crudo (Maicena) 3gr/kg/día.

Debido a la persistencia de hipoglucemias se sospecha en una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, como galactosemia o glucogénesis, se realizándose prueba de azúcares reductores en orina (Clinitest), el cual se reporta negativo y posteriormente tamiz metabólico ampliado, el cual no muestra alteraciones.

Por la asociación entre síndrome colestásico, persistencia de hipoglucemias y la alteración en el perfil tiroideo, se toma perfil hormonal para evaluar eje hipotálamo-hipófisis, reportándose cortisol de 1.2mcg/dl, Factor de crecimiento similar a la insulina 1(IGF1) 26.7ng/ml, Proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFB) 1ng/ml, Hormona adrenocorticotropa (ACTH) 10pcg/ml, además de resonancia magnética de cerebro en donde se visualiza hipoplasia de adenohipófisis y ectopia de neurohipófisis. Se inicia tratamiento con hidrocortisona 26 mg/m²sc/dl y hormona de crecimiento 0.59 UI/Kgsemana.

Durante su internamiento se le realiza ecocardiograma el cual muestra persistencia de conducto arterioso, se inicia manejo con digoxina 4mcg/kg/día, furosemide 0.5mg/kg/do, espironolactona 2mg/kg/d y captopril 0.25mg/kg/do.

Biopsia hepática: Hepatitis neonatal de células gigantes con fibrosis portal moderada

Actualmente el paciente con adecuada evolución. En tratamiento con prednisolona 8.5mg/m²sc/d, levotiroxina 43.75mcg/kg/día y hormona de crecimiento 1.4 U/día, con buena evolución. El conducto arterioso presentó cierre espontaneo ya sin tratamiento con diuréticos

DISCUSION.

Cuando se presenta cualquier paciente que cumple los criterios de síndrome colestásico neonatal prolongado, es imperativo realizar un abordaje diagnóstico escalonado y completo, descartando las causas obstructivas, de primera instancia ya que esto representa una urgencia medico quirúrgica. En este caso se descarta por el cuadro clínico, los hallazgos del Ultrasonido de hígado y vías biliares, la biopsia hepática y la colangiografía transoperatoria.

La incidencia de hipopituitarismo congénito es de 1 a 42 casos nuevos por millón de habitantes por año, con una prevalencia de 300-455 por millón de habitantes.

(5)

La síntesis alterada de las hormonas de la hipófisis anterior y posterior resulta de factores genéticos hereditarios, inflamación, daño vascular y alteraciones anatómicas.

Dentro de las alteraciones anatómicas en el desarrollo de la hipófisis se encuentran la aplasia, hipoplasia y ectopia de la hipófisis.

El hipopituitarismo congénito corresponde a la deficiencia de al menos una hormona adenohipofisiaria, con expresión clínica variable, pudiéndose llamar deficiencia múltiple de hormonas adenohipofisarias o deficiencia completa de hormonas adenohipofisarias. (6)

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de hipoglucemias, talla baja, síndrome colestásico, criptorquidia, nistagmus y micropene. En una revisión de casos de panhipopituitarismo en Chile, ninguno de los pacientes presentó colestasis al nacimiento. (5) En nuestro paciente los datos clínicos que presentaban eran la colestasis e hipoglucemia, este último dato es constante en todos los pacientes que presentan hipopituitarismo. En nuestro paciente los genitales eran normales para la edad y no presentaba alteraciones a nivel ocular. Sheehan describe 4 casos, en donde un paciente presentaba hernia umbilical y fontanela amplia y otro displasia de nervio óptico. (14)

El diagnóstico se confirma por la detección de cifras bajas de cortisol, TSH y T4, aunque la función tiroidea puede estar normal. (10)

Es importante dejar constancia de este caso, ya que el panhipopituitarismo como causa de síndrome colestásico no es frecuente. Revisando la literatura podemos encontrar muy pocos reportes de casos, Binder, reporta 9 casos en 25 años, en un hospital en Alemania (3). En nuestro paciente a su ingreso fue obligado realizar diagnósticos diferenciales, como sepsis, errores innatos del metabolismo de los carbohidratos (glucogenosis y galactosemia) e incluso hipotiroidismo primario, sin

embargo se descartaron, la sepsis por la ausencia de alteraciones hematológicas y la falta de clínica propia de esta enfermedad. En cuanto a los errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, la glucogenosis que se asocia a colestasis es la tipo IV, sin embargo estos pacientes tienen hepatomegalia importante, ausente en nuestro paciente. En cuanto a la galactosemia, los pacientes que debutan en la etapa neonatal generalmente lo hacen con falla hepática fulminante, además de la ausencia de datos clínicos la falta de hallazgos en los estudios preclínicos, descartan este diagnóstico. (1)

La causa de la colestasis en estos pacientes no está del todo clara, sin embargo se cree que el déficit de hormona del crecimiento puede alterar la función hepática reduciendo la síntesis de sales biliares y alterando la estructura del canalículo biliar, así mismo hay una disminución en las enzimas necesarias para el metabolismo de los ácidos biliares, que requieren cortisol, tiroxina y hormona del crecimiento. También se cree que el cortisol influye en la formación de bilis y la hormona tiroidea influye en la formación de bilis y secreción biliar. (7 y 14).

La hipoglucemia se debe al déficit de hormonas contrarreguladoras, que protegen de descenso de glucosa, durante los periodos interprandiales (6)

El cuadro clínico de nuestro paciente concuerda con lo reportado con la literatura, en donde se menciona que la gran mayoría de los pacientes presentan hiperbilirrubinemia al nacimiento, tratados con fototerapia, aun no se ha aclarado la razón de este hallazgo aunque se cree es por inmadurez metabólica del hígado. (7) Nuestro paciente fue tratado en su hospital de nacimiento, diagnosticado como incompatibilidad a grupo, recibiendo fototerapia. Desde ese momento ya presentaba hipoglucemias, lo que obligo a ampliar el abordaje diagnóstico.

Dentro del abordaje del síndrome colestásico, la obtención de biopsias hepáticas, resulta fundamental ya que nos puede orientar al diagnóstico. El hallazgo típico es hepatitis de células gigantes, con colestasis y puede presentarse dilatación de canalículos y biliares y necrosis hepatocelular. En la literatura, en la serie de casos reportados por Binder, (4) las biopsias de los pacientes reportaron colestasis canalicular e infiltrado eosinofílico, sin datos de proliferación ductal o transformación de células gigantes. Sin embargo en el reportado por De Salvo (16), la biopsia mostro inflamación periportal, disminución de los conductos biliares y colestasis. Las características histológicas concuerdan con lo reportado en nuestro paciente, en donde se observa fibrosis periportal y transformación de células gigantes.

El pronóstico de los pacientes con panhipopituitarismo congénito, depende del momento en el que se haya iniciado la sustitución hormonal, en el caso de nuestro paciente, su desarrollo intelectual y físico va de acuerdo a su edad cronológica. Las pruebas de función hepática normalizaron una vez iniciada la sustitución hormonal. Existe un caso publicado de un paciente con hipopituitarismo congénito no tratado que a los 25 años desarrollo cirrosis (9)

CONCLUSION.

No obstante que el abordaje de los pacientes con colestasis debe de ser sistematizado y tratar de orientarlo según la clínica, en un paciente con síndrome colestásico, con hipoglucemia que no responde a medidas convencionales, detención de crecimiento y/o desnutrición una posibilidad diagnóstica que se debe de buscar intencionadamente es un hipopituitarismo. El diagnóstico temprano de esta entidad va en relación directa con el pronóstico de vida y función.

BIBLIOGRAFIA:

1. Suchy FJ, Approach to the infant with cholestasis, En Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Liver disease in children, Cambridge Medicine, 3era edición, 2007, pp 179-89
2. 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.
3. Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S, Donaghue KC, Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. J Paediatr Child Health. 1995 Feb;31(1):51-3.
4. Binder G, Martin DD, Kanther J, Schwarze CP, Ranke MB, The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency, J Pediatr Endocrinol Metab, 2007; 20:695-701.
5. Lammoglia JJ, Eyzaguirrea F, Unanue N, Román R, Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos, Rev Méd Chile 2008; 136: 996-1006.
6. Rosenbloom AL, Lancon E, Hypopituitarism and Other Disorders of the Growth Hormone–Insulin-Like Growth Factor-I Axis. En: Lifshitz F., Pediatric Endocrinology, Informa Healthcare, 5th edition, 2007, Vol 2, p 65-89.

7. Karnsakul W, Sawathiparnich P, Nimkarn S, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Aanpreung P, Anterior pituitary hormone effects on hepatic function in infants with congenital hypopituitarism, *Annals of Hepatology*, 6(2) 2007; 97-103.
8. Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984;59:787-9.
9. Nuyt A., Kochar N., Adult cirrhosis due to untreated congenital hypopituitarism, *J R Soc Med* 2005;98:316–17.
10. Roberts E, The Jaundice Baby. En: Kelly D., *Disease of the Biliary System in Children*, Wiley Blackwell, 3era edición, p 57.92
11. De Morsier G: Etudes sur les dysraphies cranioencephaliques III: agenesie du septum pellucidum avec malformations du tractus optiques. La dysplasia septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1956; 77: 267-92.
12. Herman SP, Bagnstoss AH, Clouthier MD, Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism, *J Pediatr* 1975; 87:892-5.
13. Leblanc A, Odievre M, Hadchouel M, Gendrel D, Chaussain JL, Rappaport R, Neonatal cholestasis and hypoglycemia: possible role of cortisol deficiency, *J Pediatr* 1981; 99:577-80.

14. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14(4):426-30.
15. Kraehe J, Huaffa BP, Wollmann HA, Kaeser H. Transient elevation of urinary catecholamine excretion and cholestatic liver disease in a neonate with hypopituitarism, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992; 14 (153-9).
16. DeSalvo D, Pohl JF, Wilson DP, Bryant W, Easley D, Greene J, Santiago J. Cholestasis Secondary to Panhypopituitarism in an Infant, *J Natl Med Assoc*. 2008 Mar;100(3):342-4.