

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

Dr. Erick Manuel Toro-Monjaraz,* Dra. Flora Zárate-Mondragón,** Dr. Roberto Cervantes-Bustamante,**
Dra. Erika Montijo-Barrios,*** Dr. Jaime Ramírez-Mayans ****

RESUMEN

El síndrome colestásico neonatal prolongado, tiene diversas etiologías, una de ellas, las endocrinológicas, entre éstas el panhipopituitarismo es infrecuente. No se conoce su frecuencia real. Se han descrito algunos casos aislados. Presentamos el caso de un niño de 28 días de vida, que ingreso a nuestro servicio con colestasis e hipoglucemia. Tenía además deficiencia de hormonas hipofisarias. Se le dio tratamiento médico con el que remitió la sintomatología. La razón de la colestasis debida a panhipopituitarismo no se conoce. Se cree que el déficit de hormona del crecimiento puede alterar la función hepática, lo que reduce la síntesis de sales biliares y altera la estructura del canalículo biliar.

Palabras clave: Colestasis, panhipopituitarismo, hipoglucemia, ictericia, hormona de crecimiento.

ABSTRACT

Prolonged neonatal cholestasis syndrome has several etiologies, some of them are endocrinological; one of these includes hypopituitarism which is infrequent and whose incidence is unknown. Although isolated cases have been reported worldwide, there are no reports in Mexico. We present the case of a 28 day-old male who was admitted to our service with cholestasis and hypoglycemia. A hypophyseal hormone deficiency was documented. Hormone replacement therapy was started, which resulted in remission of symptomatology. Physiopathology of hypopituitarism cholestasis is unclear. However, it is believed that the deficit of growth hormone may alter liver function decreasing biliary salt synthesis and altering the biliary duct structure. The importance of this case stems from the fact that this etiology should be intentionally studied in all patients with cholestasis syndrome and hypoglycemia.

Key words: Cholestasis, hypopituitarism, hypoglycemia, jaundice, growth hormone.

* Residente de 2do año del curso de Gastroenterología y Nutriología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

** Medico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

*** Jefe del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

**** Jefe del Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

Correspondencia: Dra. Flora Zárate Mondragón. Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. Insurgentes Sur 3700 C Col Insurgentes-Cuicuilco, Coyoacán, CP 04530, México D.F. email: florazarate@gmail.com Tel: 55 1084090

Recibido: diciembre, 2011. Aceptado: marzo, 2012.

Este artículo debe citarse como: Toro-Monjaraz EM, Zárate-Mondragón F, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E, Ramírez-Mayans. Síndrome colestásico neonatal prolongado secundario a panhipopituitarismo. Informe de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2012;33(3):154-157.

www.nietoeditores.com.mx

El síndrome colestásico neonatal prolongado, se define como la reducción del flujo biliar. Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por la presencia de pigmentos biliares en los hepatocitos y en los conductos biliares. Clínicamente se observa acumulación en sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias normalmente excretadas en la bilis: bilirrubinas, ácidos biliares y colesterol; existe elevación de más de 2 mg/dL de bilirrubina directa o ésta representa más del 20% de la bilirrubina total. Estas características deben presentarse durante 14 días, en el curso de los primeros 90 días de vida.¹

Se ha informado una frecuencia de 1 en 2,500 nacidos vivos. La hepatitis neonatal idiopática era considerada la causa más frecuente de colestasis; sin embargo, con los nuevos métodos diagnósticos se han identificado otras causas sobre todo errores innatos del metabolismo, así como deficiencias hormonales.²

PRESENTACIÓN DE CASO

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, quien recibió control prenatal adecuado; tuvo una infección de vías urinarias al tercer mes; se le trató con un antibiótico no especificado. El niño nació a las 38 semanas de gestación vía cesárea por presentación pélvica. Peso: 2790 g, Talla: 49 cm, se desconoce Apgar, lloró y respiró al nacer. Madre Grupo O Rh+ Producto B Rh+.

Su padecimiento se inició desde el nacimiento con ictericia, por lo cual recibió triple fototerapia. Tuvo hipoglucemias de 0, 10 y 26 mg/dL por lo que se decidió alimentarlo cada dos horas con fórmula de inicio. Al quinto día de vida tuvo vómitos, además de hipoglucemias. Estuvo hospitalizado nueve días por hiperbilirrubinemia. Había egresado del hospital de origen con diagnóstico de hiperbilirrubinemia por incompatibilidad ABO. A la tercera semana de vida aumentó el tinte icterico. Un médico particular solicitó estudio de bilirrubinas; se halló bilirrubina total (BT) en 23.9 mg/dL, bilirrubina indirecta (BI) en 16.4 mg/dL y bilirrubina directa (BD) en 7.5 mg/dL. Fue llevado al Instituto Nacional de Pediatría para continuar su atención médica. Fue valorado en el Servicio Gastroenterología y se hospitalizó con el diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado. Exploración física a su ingreso: peso, 2790 g; talla, 49 cm; perímetro cefálico, 34 cm; hipoactivo, tinte icterico en conjuntivas y de forma generalizada, fontanela anterior de 3 x 2 cm, fontanela posterior de 0.5 cm, ruidos cardiacos rítmicos; soplo sistólico, plurifocal grado III/VI; abdomen con hígado de 5 cm por percusión, no se palpa bazo, genitales con Tanner 1.

Laboratorio: Pruebas de función hepática: BT, 19.6 mg/dL; BI, 14.8 mg/dL; BD, 4.8 mg/dL; proteínas totales, 5.1 g/dL; albumina, 3.0 mg/mL; colesterol total, 118 mg/dL; deshidrogenasa láctica (DHL), 225 mg/dL; fosfatasa alcalina, 252mU/mL; alanin aminotransferasa (ALT), 18 mU/mL; aspartato aminotransferasa (AST), 37 mu/mL; gamaglutamiltranspeptidasa (GGT), 142 mU/mL. Perfil Tiroideo: hormona estimulante de tiroides (TSH), 7.31 U/ml; tetraiodotironina libre (T4L), 0.7 mcg/mL; triiodotironina libre (T3L), 1.8 pg/dL; triiodotironina (T3), 74 ng/dL. Alfa 1 antitripsina, 205 mg/dL.

Ante la sospecha de sepsis por la colestasis y debido a las hipoglucemias se realizaron hemocultivos y perfil viral (TORCH); fueron negativos.

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

Se solicitó valoración al Servicio de Endocrinología, debido al perfil tiroideo anormal. Se consideró que se trataba de un síndrome de tiroides del paciente en estado crítico (antes llamado síndrome de tiroides enferma) y se inició tratamiento con levotiroxina 4 mcg/kg/día. Durante su estancia hospitalaria el paciente tuvo hipoglucemias y crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, por lo que se le dio almidón crudo (Maicena) 3 g/kg/día.

Debido a la persistencia de las hipoglucemias se sospechó una alteración del metabolismo de los carbohidratos, como galactosemia o glucogénesis. Se hicieron prueba de azúcares reductores en orina (Clinitest), que fue negativa y un tamiz metabólico ampliado, que no mostró alteraciones.

Por la asociación entre síndrome colestásico, persistencia de hipoglucemias y la alteración en el perfil tiroideo, se hizo un perfil hormonal para evaluar eje hipotálamo-hipófisis; se halló cortisol de 1.2 mcg/dL, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) 26.7 ng/mL, proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFB), 1 ng/mL, hormona adrenocorticotropa (ACTH) 10 pcg/mL. Una resonancia magnética de cerebro reveló hipoplasia de adenohipófisis y ectopia de neurohipófisis. Se inició tratamiento con hidrocortisona 26 mg/m²sc/d y hormona de crecimiento 0.59 UI/Kg/semana.

Se realizó ecocardiograma que mostró persistencia del conducto arterial. Se le prescribió digoxina 4 mcg/kg/día, furosemide 0.5 mg/kg/do, espironolactona 2 mg/kg/d y captopril 0.25 mg/kg/do (en el expediente no se informa si había insuficiencia cardiaca).

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

El paciente tuvo una evolución favorable. Recibió tratamiento con prendisolona 8.5 mg/m²sc/d, levotiroxina 43.75 mcg/kg/día y hormona de crecimiento 1.4 U/día, con buen resultado. El conducto arterial se ocluyó espontáneamente. Se le suspendieron los diuréticos (en el expediente no se informa la razón de la suspensión de medicamentos).

ANÁLISIS

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. Entre 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

De 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 cursan con síndrome colestásico neonatal prolongado.¹

El hipopituitarismo, es una causa infrecuente de síndrome colestásico neonatal prolongando. Esta asociación se describió por primera vez en 1956 por De Morsier, quien observó 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 ópticos¹¹. La frecuencia de la asociación de colestasis y panhipopituitarismo no se conoce. Hay dos series de casos descritos: un estudio de siete casos en 20 años en Australia³, y uno en Alemania de nueve casos en 25 años⁴. Por esta razón es importante describir este caso, por la trascendencia que tiene.

Frente a un paciente con datos de síndrome colestásico neonatal prolongado, es imperativo realizar un abordaje diagnóstico escalonado y completo, para descartar inicialmente causas obstructivas, lo que representa una urgencia médico quirúrgica. En este caso dicho diagnóstico se descartó por el cuadro clínico, por los datos del ultrasonido de hígado y de vías biliares, por la biopsia hepática.

La incidencia de hipopituitarismo congénito es de uno a 42 casos nuevos por millón de habitantes por año, con una prevalencia de 300 a 455 casos por millón de habitantes.⁵

La síntesis hormonal alterada de la hipófisis anterior y posterior se debe a factores genéticos, hereditarios, a inflamación, a daño vascular y a alteraciones anatómicas. Entre estas últimas, respecto al desarrollo de la hipófisis, se encuentran la aplasia, la hipoplasia y la ectopia de la hipófisis.

Existe hipopituitarismo congénito cuando hay deficiencia de al menos una hormona adenohipofisiaria, con expresión clínica variable. Por otra parte, puede haber deficiencia múltiple de hormonas adenohipofisiarias o deficiencia completa de hormonas adenohipofisiarias.⁶

El cuadro clínico se caracteriza por hipoglucemias, talla baja, síndrome colestásico, criptorquidia, nistagmus y micropene. En una revisión de casos de panhipopituitarismo en Chile, ninguno de los pacientes tuvo colestasis al nacimiento.⁵ Nuestro paciente tenía colestasis e hipoglucemia, este último dato existe en todos los pacientes con hipopituitarismo. Nuestro paciente tenía genitales normales para la edad; no tenía alteraciones oftálmicas. Sheehan describió cuatro casos: de ellos, uno tenía hernia umbilical y fontanela amplia; otro, displasia del nervio óptico.¹⁴

El diagnóstico en nuestro caso se confirmó por la detección de cifras bajas de cortisol, TSH y T4, si bien en otros casos la función tiroidea puede ser normal.¹⁰

Es importante dejar constancia de este caso, ya que el panhipopituitarismo como causa de síndrome colestásico no es frecuente. En la literatura hay muy pocos informes sobre estos casos. En nuestro paciente 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 ausencia de alteraciones hematológicas y de datos clínicos. Respecto a los errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, la glucogenosis que se asocia a colestasis es la tipo IV, pero estos pacientes tienen marcada hepatomegalia, ausente en nuestro paciente. En cuanto a la galactosemia, los pacientes que la presentan en la etapa neonatal generalmente sufren falla hepática fulminante. Por lo demás, la ausencia de datos clínicos pertinentes y la ausencia de indicadores en los estudios preclínicos, descartan este diagnóstico.¹

La causa de la colestasis en pacientes con hipopituitarismo no se ha esclarecido. 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; asimismo, se piensa que hay disminución de las enzimas necesarias para el metabolismo de los ácidos biliares; que se 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.^{7,14}

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 descrito en la literatura: se menciona que la gran mayoría de los pacientes como el que describimos, tienen hiperbilirrubinemia al nacimiento y son tratados con fototerapia. No se ha aclarado la razón de este hecho aunque se cree que es debido a inmadurez metabólica del hígado.⁷ Nuestro paciente fue tratado en su hospital al nacer; se le diagnosticó como incompatibilidad a grupo sanguíneo, recibiendo fototerapia. Desde ese momento ya presentaba hipoglucemias, lo que obligó a ampliar el abordaje diagnóstico. En el síndrome colestásico, la obtención de biopsia hepática es fundamental para orientar al diagnóstico. Es típico el hallazgo de hepatitis de células gigantes con colestasis; puede presentarse dilatación de canalículos biliares y necrosis hepatocelular. En la serie de casos descritos por Binder,⁴ las biopsias hepáticas revelaron colestasis canalicular e infiltrado eosinofílico; no había proliferación ductal o transformación de células gigantes. Sin embargo, la biopsia del caso publicado por De Salvo¹⁶, mostro inflamación periportal, disminución de los conductos biliares y colestasis. Las características histológicas concuerdan con lo hallado en nuestro paciente, en quien había 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 van de acuerdo a su edad cronológica. Las pruebas de función hepática se normalizaron cuando recibió sustitución hormonal. Existe un caso publicado de un paciente con hipopituitarismo congénito no tratado que a los 25 años desarrolló cirrosis.⁹

CONCLUSION

No obstante que el abordaje de los pacientes con colestasis debe ser sistematizado y orientado en base a los datos clínicos, en un paciente con síndrome colestásico, hipoglucemia, detención de crecimiento, desnutrición o ambos que no responde al tratamiento convencional, se debe buscar intencionadamente un hipopituitarismo. El diagnóstico temprano de esta entidad se relaciona directamente con el pronóstico de vida y de la función, ya que al hacer un diagnóstico oportuno y dar tratamiento adecuado, la función hepática se recupera íntegramente.

BIBLIOGRAFIA

- Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children. 3era ed. UK: Cambridge Medicine; 2007. p. 179-89.
- 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.
- Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S, Donaghue KC. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J Paediatr Child Health* 1995;31(1):51-3.
- 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.
- Lammoglia JJ, Eyzaguirrea F, Unanue N, Román R. Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos. *Rev Méd Chile* 2008;136:996-1006.
- Rosenbloom AL, Lancon E. Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. En: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 65-89.
- Kamsakul W, Sawathiparnich P, Nimkam S, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Aanpreung P. Anterior pituitary hormone effects on hepatic function in infants with congenital hypopituitarism. *Annals of Hepatology* 2007;6(2):97-103.
- Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984;59:787-9.
- Nuyt A, Kochar N. Adult cirrhosis due to untreated congenital hypopituitarism. *J R Soc Med* 2005;98:316-17.
- Roberts E. The Jaundice Baby. En: Kelly D. *Disease of the Biliary System in Children*. 3era ed. UK: Wiley Blackwell; 2008. p. 57-92.
- 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.
- Herman SP, Baggstoss AH, Clouthier MD. Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism. *J Pediatr* 1975;87:892-5.
- 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.
- Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14(4):426-30.
- 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.
- 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;100(3):342-4.