

Colestasis neonatal por toxoplasmosis congénita. A propósito de un caso clínico

Neonatal cholestasis due to congenital toxoplasmosis. Case report

Dra. Luciana Robino^a, Dra. Karina Machado^a y Dra. Alicia Montano^a

RESUMEN

La colestasis neonatal es la forma de presentación de diversas enfermedades; es necesario un diagnóstico etiológico temprano, ya que el tratamiento antes de los 60 días de vida cambia el pronóstico en los niños que presentan atresia biliar.

La toxoplasmosis congénita puede ser asintomática en el recién nacido, o presentar fundamentalmente alteraciones neurológicas, oftalmológicas y hepáticas (hepatomegalia, ictericia no colestásica). La colestasis neonatal secundaria a toxoplasmosis congénita no es una situación informada con frecuencia.

Se presenta el caso de un lactante con colestasis neonatal cuya etiología responde a una toxoplasmosis congénita, con el objetivo de discutir las dificultades en establecer el diagnóstico etiológico y las indicaciones de realizar estudios invasivos, como la biopsia hepática, en estas situaciones.

Palabras clave: colestasis neonatal, toxoplasmosis, ictericia neonatal, atresia biliar.

SUMMARY

Neonatal cholestasis is the manifestation of many different diseases. Its early etiological diagnosis is crucial, since treatment before 60 days of life changes the prognosis in children with biliary atresia.

Congenital toxoplasmosis can be asymptomatic in the newborn, or have mainly neurological, ophthalmological or gastrointestinal symptoms (hepatomegaly, cholestatic jaundice). Neonatal cholestasis secondary to congenital toxoplasmosis is not a situation frequently reported.

We report the case of an infant with neonatal cholestasis due to a congenital toxoplasmosis, in order to discuss the difficulties in establishing the etiological diagnosis and to review the indications of invasive studies such as liver biopsy in these situations.

Key words: neonatal cholestasis, toxoplasmosis, neonatal jaundice, biliary atresia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.e105>

INTRODUCCIÓN

La colestasis neonatal es una forma de manifestación de diversas enfermedades médicas o quirúrgicas. Su incidencia es de 1:2500 a 1:5000 recién nacidos vivos.¹

a. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina UDELAR. Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:

Dra. Luciana Robino: lurobino@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-4-2013

Aceptado: 17-6-2013

Se define como una alteración en el flujo biliar y su presentación clínica se caracteriza por ictericia, acolia y coluria. Se determina por valores de bilirrubina conjugada (BD) mayores del 20% del total de bilirrubina, cuando esta es mayor de 5 mg/dL.²

Se puede clasificar en: colestasis obstructiva extrahepática (atresia biliar, quiste del colédoco), intrahepática (síndrome de Alagille, fibrosis quística, colangitis esclerosante neonatal) y colestasis hepatocelular (infecciones virales o bacterianas, hepatitis neonatal idiopática, trastornos genéticos/metabólicos o tóxicos, nutrición parenteral total).^{2,3}

Entre las causas infecciosas se destacan las infecciones bacterianas (sepsis, infección urinaria) y las infecciones neonatales por *Treponema pallidum*, citomegalovirus, herpesvirus, *Toxoplasma gondii*, *Listeria* y virus de la hepatitis B.²

La toxoplasmosis es una de las zoonosis parasitarias de mayor prevalencia en el mundo, con más de un tercio de la población infectada. La transmisión de la infección por *Toxoplasma gondii* de la madre al hijo ocurre durante la primoinfección en el transcurso del embarazo. Si bien puede manifestarse con ictericia, es una causa infrecuente de colestasis neonatal.⁴

Se presenta el caso de un lactante con colestasis neonatal cuya etiología responde a una toxoplasmosis congénita, con el objetivo de analizar las dificultades para establecer el diagnóstico etiológico.

CASO CLÍNICO

Varón de un mes y medio, producto de un embarazo sin complicaciones, sin controles ni estudios para toxoplasmosis. Nació a término, por parto vaginal, con un peso de 3045 g, circunferencia craneal 36 cm, vigoroso. Presentó ictericia en las primeras horas de vida, que se interpretó como fisiológica. Al mes y medio fue llevado a la consulta por presentar persistencia de la ictericia, orinas oscuras e hipocolia. Se constató buen estado general, afebril, ictericia verdínica, hepatomegalia de consistencia firme, polo de bazo palpable.

El hepatograma evidenció: BT 12,7 mg/dL, BD 9,57 mg/dL, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) 209 UI/L, transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) 74 UI/L, gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) 75 UI/L (*Tabla 1*). Tiempo de protrombina 89%. Hemograma: glóbulos blancos 10 600/mm³, hemoglobina 10,8 g/dL, plaquetas 241 000/mm³. Examen de orina con bilirrubinuria. Velocidad de eritrosedimentación 95 mm/h. Ecografía abdominal normal, sin elementos sugestivos de atresia biliar. TSH normal.

Se realizó: urocultivo negativo, serología para hepatitis A, B, C; citomegalovirus y VDRL no reactivos. Serología para toxoplasmosis, por aglutinación directa: IgG reactivo mayor de 6000 UI/mL, IgM e IgA reactivos. Con diagnóstico de toxoplasmosis congénita se solicitó: serología a la madre (no se realizó), ecografía transfontanelar: normal, y fondo de ojo con lesiones sugestivas de coriorretinitis bilateral.

Se inició tratamiento etiológico con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico; prednisona, por la toxoplasmosis ocular;⁵ vitaminas liposolubles y ácido ursodesoxicólico,² con buena tolerancia.

Persistió icterico, con hipocolia. El hepatograma a las 48 horas del ingreso y a los 10 días no mostró mejoría de la colestasis (*Tabla 1*). Se realizó una biopsia hepática a los 55 días de vida que informó, a nivel de los espacios porta, infiltrado mononuclear en el estroma. Conductos biliares y estructuras vasculares normales. Lobulillo: desarreglo, células gigantes multinucleadas, colestasis hepatocítica, focos de hematopoyesis y necrosis hepatocítica focal, así como células de Kupffer hiperplásicas, hallazgos compatibles con hepatitis neonatal.

Se indicó tratamiento por un año, con control a los 3 meses de iniciado, sin constatación de ictericia.

DISCUSIÓN

La ictericia patológica es aquella que aparece en las primeras 24 hs de vida o luego de los 5 días, o que persiste más de 7 a 10 días en el recién nacido de término. Se caracteriza por un aumento de la bilirrubina total mayor de 5 mg/dL/día.⁶

En este paciente el diagnóstico de colestasis neonatal surgió por la persistencia de la ictericia, acompañada de coluria, hipocolia y hepatomegalia, junto con un valor de BD mayor del 20% de la BT.^{2,7}

La ictericia a las dos semanas de vida es un signo que se observa en 2,4% a 15% de los recién nacidos.³ La mayoría se debe a bilirrubina indirecta en los niños alimentados con pecho. La Sociedad Estadounidense de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda la determinación de BD en todo recién nacido con ictericia que persiste más de dos semanas.³

El diagnóstico etiológico es complejo. El 20% al 30% corresponde a atresia biliar y el 15%, a hepatitis neonatal idiopática.⁷ Le siguen en frecuencia el déficit de α_1 -antitripsina (7% a 10%), síndromes de colestasis intrahepática (20%), sepsis (2%), infección por citomegalovirus (3% a 5%), y 1% causas endocrinológicas, galactosemia, infección por rubéola y herpes.⁷ En un estudio multicéntrico realizado en Uruguay, las etiologías más frecuentes fueron hepatitis neonatal idiopática, atresia biliar, déficit de α_1 -antitripsina y síndrome de Alagille.⁸

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de la atresia biliar, antes del mes y medio de vida, se asocian a un mejor pronóstico.^{3,9}

La toxoplasmosis congénita es una causa rara de colestasis neonatal. La infección congénita se produce después de una infección primaria materna; con mayor riesgo de transmisión en el tercer trimestre, pero mayor riesgo de infección congénita grave cuando la transmisión es entre las 10 y las 24 semanas de gestación.¹⁰

Tabla 1. Resultados del hepatograma antes del inicio del tratamiento (día 0) y en la evolución (día 2, día 10)

Día (de iniciado el tratamiento)	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	GGT (UI/L)	Proteínas (mg/dL)	Albúmina (mg/dL)
Día 0	12,7	9,57	209	74	75	6,4	3,4
Día 2	9,59	9,57	180	72	80	6,7	3,4
Día 10	10,55	8,82	168	65	86	6,6	3,3

BT: bilirrubina total. BD: bilirrubina directa. TGO: transaminasa glutámico oxalacética. TGP: transaminasa glutámico pirúvica. GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.

Las manifestaciones clínicas son variadas, con síntomas y signos inespecíficos.¹⁰ En una revisión de 300 casos que presentaron manifestaciones clínicas en los primeros 5 meses de vida, 58% presentaron daño neurológico, 55% hidrocefalia o microcefalia, 38% calcificaciones intracraneales, 71% alteraciones oftalmológicas, 27% ictericia y 18% hepatoesplenomegalia.¹¹

Según otras series, 75% de los recién nacidos infectados fueron asintomáticos. En los neonatos sintomáticos, 40% presentaron hiperbilirrubinemia y 60%, hepatomegalia.¹²

Su prevención se realiza con la investigación de anticuerpos en la embarazada desde el primer trimestre. El tratamiento se instaura con la intención de reducir la tasa de transmisión, la infección del feto y las secuelas en el niño, estimándose que, en ausencia de tratamiento, en el 72% se produce la transmisión.⁴

En el caso analizado, el diagnóstico de toxoplasmosis se realizó en el período posnatal y la única manifestación clínica fue la ictericia. La ausencia de datos serológicos maternos retrasó el diagnóstico. La interpretación de las pruebas serológicas puede resultar dificultosa si sólo se consideran los valores de IgG. La presencia de IgG, junto con anticuerpos IgM, IgA o IgE en el suero de un recién nacido, es específica para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita, y aumenta su rendimiento después de los 10 días de vida,⁵ como en el caso de este paciente.

Si bien la toxoplasmosis puede manifestarse con ictericia, es una causa poco frecuente de colestasis neonatal. En el caso clínico analizado, la persistencia de la colestasis hizo sospechar otras etiologías. Se ha informado sobre la concomitancia de atresia biliar con toxoplasmosis congénita, infección hepática por citomegalovirus, reovirus y rubéola, déficit de α_1 -antitripsina y galactosemia.¹²

Por lo tanto, si hay una etiología identificada de colestasis neonatal distinta de la atresia biliar, como en este paciente, ¿hasta qué punto este diagnóstico explica la sintomatología?; ¿de qué forma, antes de la biopsia hepática, es posible distinguir la atresia biliar de otras causas de hepatitis neonatal?; ¿en qué situaciones es necesario realizar igualmente un estudio anatomopatológico para descartar el diagnóstico de atresia biliar?

Diversos trabajos han intentado determinar el valor predictivo de la presentación clínica y diferentes técnicas para el diagnóstico etiológico de colestasis.^{3,13,14} La instalación de la ictericia en las primeras dos semanas, la persistencia

de materias hipocólicas, los valores de BT mayores de 12 mg/dLy de BD mayores de 6,8 mg/dL presentaron buena sensibilidad para el diagnóstico de atresia biliar, pero baja especificidad (50% a 60%).¹³ La hipocolia fue el signo con mayor sensibilidad (86%) y especificidad (76%).^{13,14} El ser pequeño para la edad gestacional presentó mayor asociación con la hepatitis neonatal.^{13,14}

La ecografía abdominal tiene baja sensibilidad, por lo que no permite descartar el diagnóstico de atresia biliar cuando su resultado es normal.^{3,13,14}

La GGT se eleva en casos de obstrucción de la vía biliar, pero carece de especificidad.³

El estudio histológico por biopsia hepática es el método diagnóstico de mayor sensibilidad (99%) y especificidad (92%) para el diagnóstico de atresia biliar^{3,13,14} y se recomienda en todos los niños con colestasis sin diagnóstico etiológico.³ La complicación más grave es la hemorragia intensa (1:2500-1:10 000 biopsias).¹⁵

Por lo tanto, a pesar de que las causas de colestasis neonatal pueden ser muchas, ante su persistencia siempre se debe sospechar y descartar la atresia biliar. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Balistreri WF, Becerra JA, Cansen P, et al. Intrahepatic Cholestasis. *Hepatology* 2005;42:222-35.
- Giachetto G, Pérez W, Prego J, Saráchaga MJ, coord. Colestasis neonatal. En: Atención Pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 7 ed. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2008. Págs.133-38.
- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
- Durlach R, Kaufer F, Carral L, Freuler C, et al. Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita. *Medicina* (Buenos Aires) 2008;68:75-87.
- McAuley J, Boyer KM, Remington J, McLeod R. Toxoplasmosis. En: Feijin R, Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. Págs.2954-71.
- Parodi V. Ictericia Neonatal. En: Aldao J, Hernández C. Temas de Neonatología. Montevideo, Oficina del Libro FEFMUR; 2005. Págs.103-14.
- McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. En: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 4 ed. Ontario: Decker; 2004. Págs.1079-93.
- Méndez V, Burastero M, El Cuadro M, Casamayou L, et al. Colestasis neonatal: evolución de los pacientes diagnosticados entre 1983 y 2000 en dos servicios gastroenterológicos de referencia de Montevideo. *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(3): 210-21.
- Hung PY, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(2):190-5.
- Montoya J, Kovacs J, Remington J. *Toxoplasma gondii*. En: Mandell G, Dolin R, Bennett J. Enfermedades infeccio-

- sas. Principios y práctica. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2006. Págs.3170-97.
11. Boyer K, Marcinak J, McLeod RL. *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmosis). In: Long S, Pickering L and Prober C. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3 ed. Churchill Livingstone; Elsevier; 2008. Págs.1267-87.
 12. Glassman MS, Dellalzedah S, Beneck D, Seashore JH. Coincidence of congenital toxoplasmosis and biliary atresia in an infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13(3):298-300.
 13. Poddar U, Thapa B, Das A, Bhattacharya A, et al. Neonatal Cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in developing countries. *Acta Paediatrica* 2009;98:1260-64.
 14. Donia AE, Ibrahim SM, Kader MS, Saleh AM, et al. Predictive Value of Assessment of Different Modalities in The Diagnosis of Infantile Cholestasis. *J Int Med Res* 2010;38:2100-16.
 15. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.