

# Síndrome colestásico

## Cholestatic syndrome

Flora Elva Zárate-Mondragón,<sup>1</sup> Lucía Casas-Guzik,<sup>2</sup> Ana Gabriela Ayala-Germán<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

#### Definición

La ictericia (coloración amarillenta de la piel y las mucosas), resulta de la acumulación de pigmentos biliares, con concentración de bilirrubina total mayor de 2.5-3 mg/dL.<sup>1,2</sup> El síndrome colestásico es la elevación de bilirrubina directa mayor de 1 mg/dL (17 mmol/L), cuando la bilirrubina total es menor de 5 mg/dL o bilirrubina directa mayor de 20%, si la bilirrubina total es mayor de 5 mg/dL.<sup>1-3</sup> Cuando persiste más de dos semanas, en los primeros tres meses de vida, se denomina síndrome colestásico neonatal prolongado.<sup>3,4</sup>

#### Fisiopatología

Puede originarse por trastornos en la excreción y afectación hepatocelular, o por alteraciones en el flujo biliar; secundario a afección del canalículo, vía biliar extrahepática o hepatocelular por disfunción metabólica, incluso por alteración del transporte o la embriogénesis. Resulta en retención de sales biliares, bilirrubina y lípidos en el hígado.<sup>2,5,6</sup>

#### Epidemiología

Afecta de 1:2500 recién nacidos y debe sospecharse en todo lactante con ictericia posterior a la segunda semana de vida o si existe acolia, coluria o hepatomegalia.<sup>2,7,8,9</sup> **Cuadro 1<sup>2</sup>**

#### Etiología

Puede iniciar por causas intrahepáticas (infecciones, malformaciones de la vía biliar, endocrinopatías, trastornos genéticos/metabólicos, toxinas, exposición a drogas) y extrahepáticas (atresia de vías biliares y quiste de colédoco). Las causas más comunes incluyen: atresia de vías biliares (25-55%), alteraciones genéticas monogénicas (10-20%), infecciones (12%), enfermedades metabólicas (4.4%), entre otras.<sup>2,7,10,11</sup> La colestasis neonatal idiopática comprende las causas no determinadas.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición.

<sup>2</sup> Residentes de quinto año de Gastroenterología y Nutrición.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 12 de marzo 2021

**Aceptado:** 6 de septiembre 2021

#### Correspondencia

Flora E. Zárate Mondragón  
florazarate@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Zárate-Mondragón FE, Casas-Guzik L, Ayala-Germán AG. Síndrome colestásico. Acta Pediatr Mex 2021; 42 (5):

**Cuadro 1.** Hallazgos en pacientes con síndrome colestásico<sup>2</sup>

<b>Antecedentes heredofamiliares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endogamia y consanguinidad</li> <li>• Colestasis neonatal en padres o hermanos</li> <li>• Abortos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades autosómicas recesivas</li> <li>- Fibrosis quística, deficiencia de alfa 1-antitripsina, colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Alagille</li> <li>- Enfermedad aloinmunitaria gestacional</li> </ul>
<b>Antecedentes perinatales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía prenatal</li> <li>• Colestasis gestacional</li> <li>• Infecciones maternas</li> <li>• Edad gestacional</li> <li>• Pequeño para la edad gestacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quiste de colédoco, colelitiasis</li> <li>- En heterocigotos con mutaciones, en genes que provocan colestasis intrahepática familiar progresiva</li> <li>- Infecciones correspondientes al acrónimo TORCH</li> <li>- Prematurez: riesgo de hepatitis neonatal</li> <li>- Aumento del riesgo de colestasis neonatal e infecciones congénitas</li> </ul>
<b>Antecedentes personales patológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones</li> <li>• Metabolopatías</li> <li>• Ceguera</li> <li>• Sordera</li> <li>• Cirugía abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vías urinarias, sepsis, sífilis, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana</li> <li>- Panhipopituitarismo, galactosemia, defectos de la oxidación de ácidos grasos, intolerancia a la fructosa hereditaria, colestasis asociada con nutrición parenteral</li> <li>- Displasia septo-óptica</li> <li>- Colestasis intrahepática familiar tipo 1</li> <li>- Enterocolitis necrosante, atresia intestinal</li> </ul>
<b>Exploración física</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apariencia general</li> <li>• Dismorfias</li> <li>• Examen ocular</li> <li>• Cardiovascular</li> <li>• Abdomen</li> <li>• Evacuaciones y uresis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterada: infección, enfermedad metabólica</li> <li>- No alterada: atresia de vías biliares</li> <li>- Síndrome de Alagille después de los 6 meses de edad</li> <li>- Displasia septo-óptica, enfermedades de depósito, embriotoxón posterior, cataratas</li> <li>- Cardiopatías congénitas asociadas con síndrome de Alagille y atresia de vías biliares.</li> <li>- Ascitis, red venosa colateral, tamaño y consistencia del hígado y bazo, masas, hernia umbilical</li> <li>- Acolia, hipocolia, coluria sugieren obstrucción de la vía biliar</li> </ul>

## Diagnóstico

Interrogar acerca de endogamia, consanguinidad, abortos, antecedentes heredofamiliares (herencia autosómica recesiva), nutrición parenteral total, consumo de fármacos durante el embarazo, tamiz metabólico (daño hepatocelular), edad gestacional e infecciones perinatales (subdesarrollo de las vías biliares).<sup>2,10</sup> En cuanto a la ictericia, investigar cuándo inició e identificar alteraciones concomitantes (acolia, hipocolia o coluria).<sup>2</sup> **Figura 1**

Es importante la exploración de alteraciones del crecimiento, dermatosis, dismorfias, embriotoxón posterior, cataratas, depósitos retinianos,

cardiopatías, neumopatías y datos sugerentes de hepatopatía (red venosa colateral y hepatoesplenomegalia).<sup>2</sup> **Cuadro 1**

El estudio inicial para confirmar el diagnóstico de síndrome colestásico consiste en la determinación de la concentración de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta. Posteriormente, complementar con perfil hepático, incluidas las pruebas de marcadores de inflamación: aspartato aminotransferasa (AST) y aspartato alaninotransferasa (ALT);<sup>3</sup> excreción: gammaglutamil transpeptidasa (GGT) que indica daño canalicular y fosfatasa alcalina y síntesis: tiempo de protrombina, albúmina e índice internacional normalizado (INR).<sup>2,4,10,12</sup>

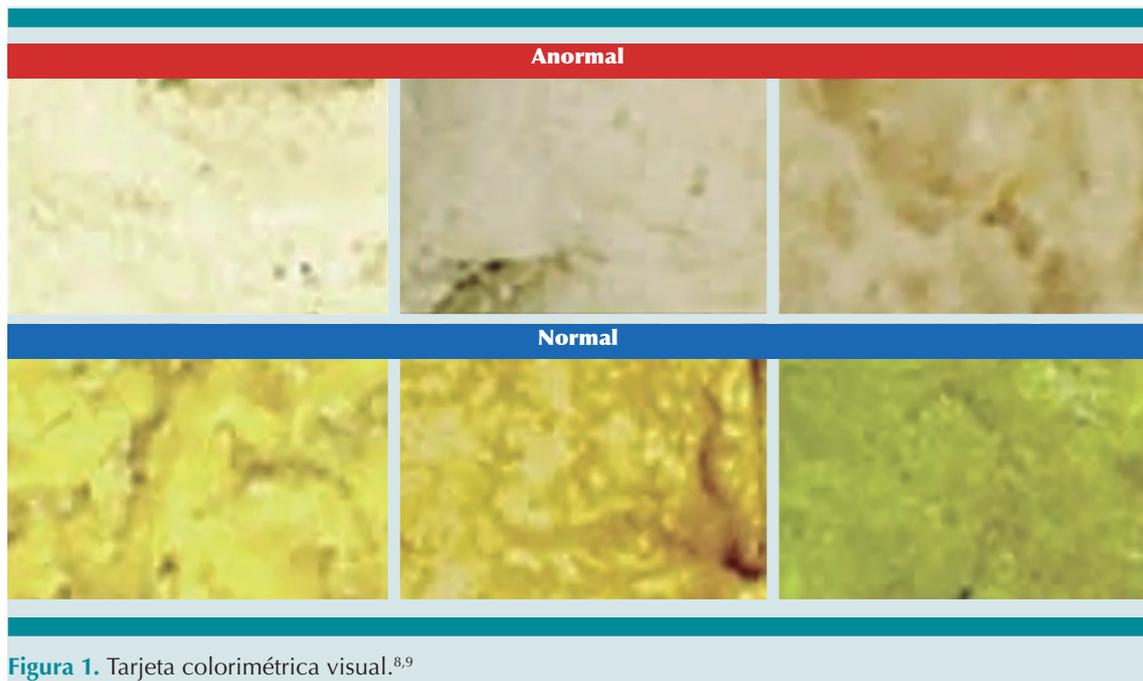


Figura 1. Tarjeta colorimétrica visual.<sup>8,9</sup>

Por frecuencia, la principal causa a descartar es la atresia de vías biliares, caracterizada por acolia, GGT elevada y vesícula biliar pequeña o ausente.<sup>2</sup> Después de descartar estas alteraciones, deben identificarse infecciones del acrónimo TORCH, hepatitis B, hepatitis C, bacterias y hongos.<sup>2,5</sup> Para descartar los trastornos metabólicos, genéticos y mitocondriales es importante la determinación de las concentraciones de amonio, perfil tiroideo, tamiz metabólico ampliado, aminoácidos séricos, ácidos orgánicos, succinil-acetona y sustancias reductoras en orina, acilcarnitina, ácidos biliares séricos y lactato.<sup>5</sup> Previa a la determinación de ácidos biliares séricos se sugiere descartar la deficiencia de alfa 1-antitripsina o lipasa ácida, fibrosis quística y enfermedades de atesoramiento (glucogenosis, Wolman, Gaucher).<sup>2,13</sup> Si se sospecha autoinmunidad, solicitar inmunoglobulina G, anticuerpos antinucleares (ANA) anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y biopsia hepática (estudio de referencia).<sup>5</sup> Cuando se sospecha enfermedad de Wilson deberán solicitarse: ceruloplasmina sérica y cobre en orina de 24 horas, evaluación

oftalmológica y biopsia hepática.<sup>5</sup> Por último, secuenciación genética para etiologías poco frecuentes (colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Alagille, colangitis esclerosante, entre otras).<sup>10,14</sup>

El estudio de imagen inicial es la ecografía hepática y de vías biliares.<sup>15</sup> Permite visualizar lesiones, quistes de colédoco y datos sugerentes (no diagnósticos) de atresia de vías biliares; ascitis; tamaño, posición y composición del parénquima hepático, además de características del bazo.<sup>2,10</sup> Los hallazgos sugerentes de atresia de vías biliares (**Cuadro 2**),<sup>3,5,12</sup> en conjunto con alteraciones de la vesícula biliar, tienen una sensibilidad del 95%.<sup>15</sup> Si la ecografía no muestra alteraciones, no descarta el diagnóstico de atresia de vías biliares.<sup>2,6</sup> Cuando se sospecha síndrome de Alagille, la radiografía de columna vertebral es útil para detectar vértebras en alas de mariposa.<sup>16</sup>

El gammagrama de excreción con ácido diisopropil iminodiacético marcado con Tecnecio-99 evalúa la permeabilidad de la vía biliar al excre-

**Cuadro 2.** Hallazgos ultrasonográficos sugerentes de atresia de vías biliares<sup>3,5,12</sup>

- Signo del cordón triangular.
- Deficiencia de contracción posterior a la alimentación de la vía biliar.
- Vía biliar pequeña (<1.5-2 cm) o ausente.
- Flujo subcapsular hepático.
- Aumento de la arteria hepática (>1.5 mm) en relación con la porta derecha.
- Falta de visualización del conducto biliar común

tarse al duodeno. El daño hepatocelular puede cursar con disminución o ausencia de flujo biliar. La especificidad para identificar la atresia de vías biliares es baja (68.5-72.2%) y su sensibilidad incrementa (83-100%) con la premedicación con fenobarbital (5 mg/kg/día) 3-5 días antes del estudio.<sup>2,6,10,15</sup>

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica tiene alta sensibilidad (86-100%), especificidad (87-94%), valor predictivo positivo (88-96%) y valor predictivo negativo (100%) para establecer el diagnóstico de atresia de vías biliares; sin embargo, requiere de un endoscopista adiestrado y equipo endoscópico pediátrico.<sup>1,2</sup>

La biopsia hepática establece el diagnóstico certero en 90-95% de los casos, cuando lo lleva a cabo un patólogo experimentado.<sup>2</sup> Los datos histopatológicos sugerentes de obstrucción incluyen: proliferación de conductos biliares interlobulares y de colangiolos, tapones biliares en los conductos interlobales, transformación gigantocelular, edema y fibrosis portal o peri-

lobular, con preservación de la arquitectura lobular hepática.<sup>2,17,18</sup> Las enfermedades con hallazgos similares incluyen: colestasis asociada con nutrición parenteral total, fibrosis quística y deficiencia de alfa 1-antitripsina.<sup>2</sup> El daño por atresia de vías biliares y síndrome de Alagille es progresivo, por lo que si se obtiene muy tempranamente, podría ser normal.<sup>2,6</sup> Entre las alteraciones con hallazgos no obstructivos se encuentran las enfermedades por atesoramiento, principalmente la glucogenosis, enfermedad de Wolman y enfermedad de Gaucher.<sup>18</sup> Además, brinda información pronóstica: grado de fibrosis antes y después de la intervención quirúrgica en pacientes con atresia de vías biliares. El procedimiento de elección consiste en biopsia guiada por ultrasonido, debido a su seguridad, efectividad y baja tasa de complicaciones (1.7-4.6%).<sup>2</sup>

La colangiografía intraoperatoria se realiza cuando se sospecha enfermedad obstructiva, sobre todo en pacientes con atresia de vías biliares, al confirmar la ausencia de la vía biliar extrahepática, lo que permite llevar a cabo la porto-enteroanastomosis (Kasai) inmediata.<sup>1,2</sup>

La integración de hallazgos en el interrogatorio, exploración física, estudios de laboratorio, imagen e histopatología, suponen un diagnóstico certero de atresia de vías biliares del 95%, con sensibilidad del 89-99% y especificidad del 82-98%.<sup>15</sup> En caso de descartar la enfermedad, es necesario establecer el diagnóstico diferencial con alteraciones anatómicas (**Cuadro 3**), metabólicas (**Cuadro 4**) y genéticas. **Cuadro 5**

**Cuadro 3.** Diagnóstico diferencial, anatómico e infeccioso, de síndrome colestásico<sup>2</sup>

<b>Quiste de colédoco</b>	Segundo diagnóstico más frecuente, después de la atresia de vías biliares. Se confirma con la identificación de quistes o dilatación de los conductos biliares por ecografía.
<b>Infecciones</b>	Destaca CMV por ser la infección congénita más común. Se confirma mediante cultivo o PCR de nasofaringe, saliva, sangre u orina. Los virus hepatitis A, B y C son menos frecuentes. Sífilis, rubéola, toxoplasmosis y virus herpes pueden asociarse con coagulopatía y restricción del crecimiento. Por lo general manifiestan ictericia en las primeras 24 horas de vida.

CMV: citomegalovirus, PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

**Cuadro 4.** Diagnóstico diferencial de síndrome colestásico asociado con enfermedades metabólicas<sup>2,3,5,19,20,21</sup>

<b>Endocrinopatías</b>	El hipotiroidismo congénito y panhipopituitarismo provocan síndrome colestásico, pues las hormonas hipofisarias participan en la síntesis y excreción de bilis. Se asocia con hipoglucemia, displasia septo-óptica y choque por insuficiencia suprarrenal. La evaluación incluye la determinación de TSH, T4 total, T4 libre, cortisol matutino y resonancia magnética cerebral. Se cura con suplementación hormonal exógena.
<b>Errores innatos del metabolismo</b>	Galactosemia, trastorno autosómico recesivo con incidencia de 1:50,000 recién nacidos, debido a deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, resulta en metabolismo defectuoso de la galactosa. Clínicamente se acompaña de retraso del crecimiento, vómito, diarrea, cataratas en gota de aceite, septicemia por <i>Escherichia coli</i> , hepatomegalia, ascitis e hipoglucemia. El tratamiento incluye restricción de galactosa y lactosa. Los lactantes con tirosinemia suelen tener coagulopatía desproporcionada con otras anomalías bioquímicas. Ante la sospecha, el examen incluye la determinación de gases en sangre, electrolitos séricos, glucosa sérica, amonio, ácido úrico, láctico y pirúvico, cuerpos cetónicos en orina, sustancias reductoras, acilglicinas y pH.
<b>Colestasis secundaria a nutrición parenteral total</b>	Afección cada vez más común, característica de pacientes prematuros de bajo peso al nacer, con nutrición parenteral total por más de 2 semanas (18-67%). Puede prevenirse iniciando la alimentación enteral temprana para estimular el flujo biliar, contracción de vesícula biliar y motilidad intestinal.
<b>Enfermedad aloinmunitaria gestacional</b>	Caracterizada por siderosis neonatal sistémica, secundaria a la exposición de la embarazada a un antígeno fetal que produce sensibilización y producción de IgG, lo que afectará al feto por vía transplacentaria. En la mayoría de los casos la afección hepática será grave, usualmente acompañada de afección pancreática, miocárdica, pulmonar, tiroidea y de glándulas salivales. El pronóstico es malo, porque los pacientes requieren trasplante hepático y administración de quelantes de hierro.

**Cuadro 5.** Diagnósticos diferenciales genéticos de síndrome colestásico<sup>2,16,20,22,23</sup>

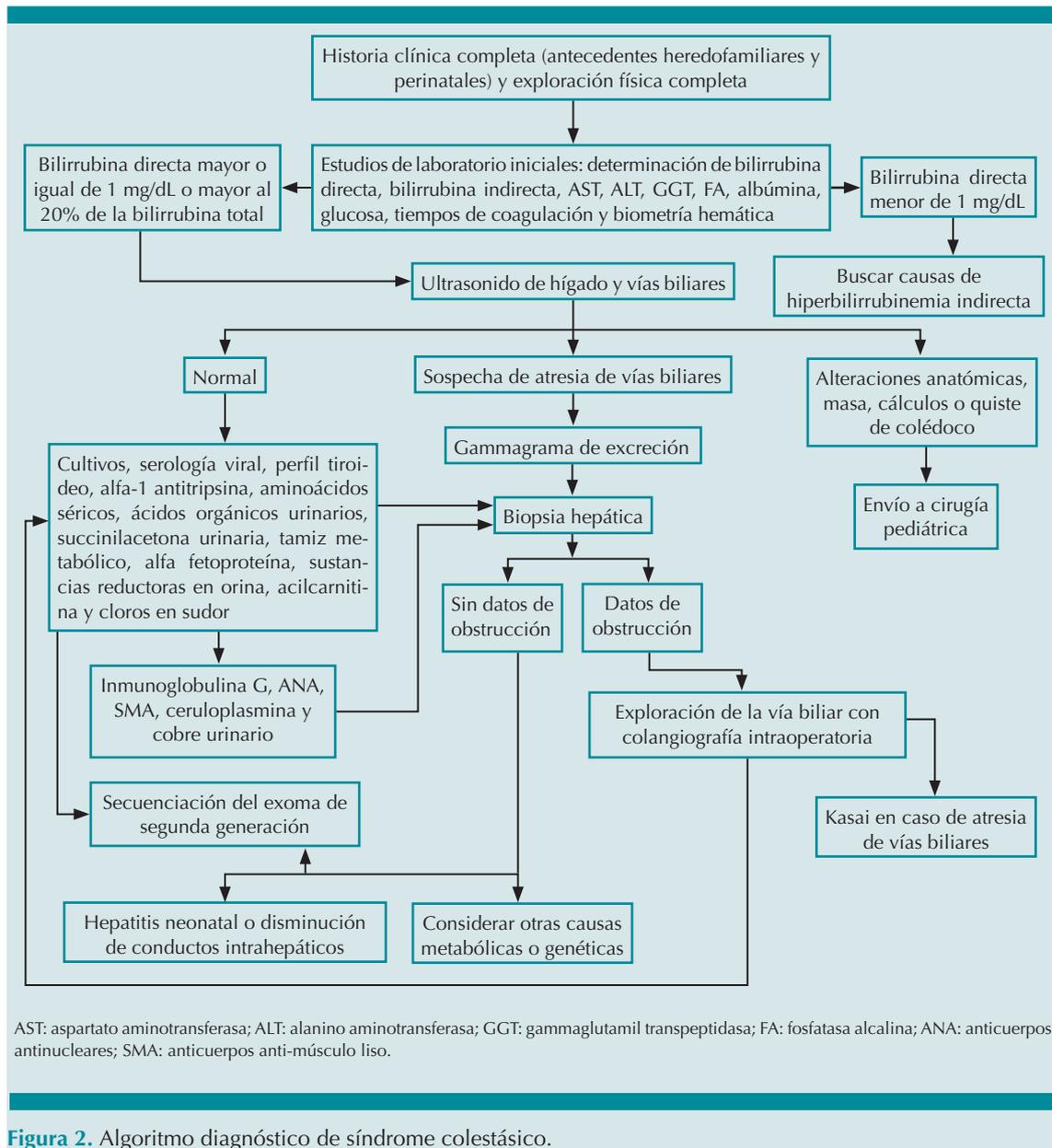
<b>Síndrome de Alagille</b>	Enfermedad hereditaria autosómica dominante, con incidencia de 1:30,000-70,000 recién nacidos. Se caracteriza por escasez progresiva de conductos interlobulillares. Se sospecha clínicamente (ictericia, acolia, xantomias, talla baja, frente ancha, mentón puntiagudo, vértebras en alas de mariposa, embriotoxón posterior, enfermedad renal, malformaciones cardíacas, especialmente estenosis pulmonar periférica y tetralogía de Fallot), bioquímicamente (hipercolesterolemia, elevación de ALT, bilirrubina directa y ácidos biliares, con GGT desproporcionadamente elevada) e histológicamente (escasez de conductos biliares). Se confirma con secuenciación JAG1 y NOTCH2, mutados en 95 y 5% de los pacientes, respectivamente. El 20-50% requiere trasplante hepático.
<b>Fibrosis quística</b>	Enfermedad multisistémica autosómica recesiva, que causa obstrucción de la vía biliar y, a su vez, enfermedad hepática en 5-7% de los casos. El tamizaje se realiza con la medición de tripsinógeno inmunorreactivo y se confirma mediante secuenciación del gen del <i>CFTR</i> o con cloros en sudor positivos (>60 mmol/L). El tratamiento multidisciplinario disminuye las complicaciones y mejora el pronóstico pulmonar, principal causa de muerte.

<b>Colestasis intrahepática familiar Progresiva (CIFP)</b>	Grupo de trastornos monogénicos autosómicos recesivos, cuya mutación genética propicia alteración en el transporte hepatobiliar canalicular, lo que resulta en colestasis progresiva y daño hepático. Destacan el tipo 1 y 2 ( <i>ATP8B1</i> y <i>ABCB11</i> respectivamente), en las que la GGT es normal, desproporcionada al grado de colestasis, y se asocia con concentraciones normales o bajas de colesterol. La tipo 3 ( <i>ABCB4</i> ) muestra elevación significativa de GGT y ácidos biliares séricos, con colestasis variable que, generalmente, empeora con la edad. Se sospecha por elevación de ácidos biliares en sangre y se confirma mediante el estudio molecular. Suele provocar prurito intenso e intratable, especialmente el tipo 1 y 2, por lo que los pacientes requieren derivación biliar o trasplante hepático en la primera década de la vida.
<b>Deficiencia de alfa 1-antitripsina</b>	Trastorno autosómico recesivo, con incidencia de 1:2000 recién nacidos en Europa del Norte, de los que 10-15% manifiestan colestasis severa, con obstrucción hepatocelular y lesión inflamatoria. Aunque pueden padecer cirrosis desde el inicio, la ictericia desaparece en la mayoría después de los 4 meses de edad. El diagnóstico se establece con el fenotipo. La determinación de la concentración sérica de alfa 1-antitripsina no es suficiente para establecer el diagnóstico, pues por tratarse de un reactante de fase aguda puede estar elevado en diversas situaciones, dando falsos negativos. Histopatológicamente puede observarse hepatitis de células gigantes, con proliferación de conductos biliares al inicio y posteriormente escasez de conductos biliares interlobulillares e inclusiones resistentes a diastasa-ácido periódico de Schiff positivo. El trasplante hepático es curativo para quienes progresan a cirrosis.
<b>Trastornos de la síntesis de ácidos biliares</b>	Enfermedades raras que afectan la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol. Generalmente muestran concentraciones normales o bajas de GGT y ácidos biliares séricos bajos, a diferencia de otros trastornos colestásicos. Es posible diagnosticarlos a partir del análisis de ácidos biliares en orina y, posteriormente, con técnicas moleculares para identificar la mutación específica. El tratamiento es el producto final de la síntesis de ácidos biliares: ácido cólico y ácido quenodesoxicólico.

## CONCLUSIÓN

La identificación temprana de síndrome colestásico (acolia, coluria, hepatomegalia e ictericia después de la segunda semana de vida) es decisiva para diagnosticar enfermedades cuyo pronóstico depende de la rapidez de la intervención terapéutica. Existen múltiples

alteraciones asociadas con síndrome colestásico; sin embargo, la atresia de vías biliares es la más frecuente y principal a descartar. La identificación de otras enfermedades es extensa y minuciosa; no obstante, podrá encontrarse la causa en la mayoría de los casos, mientras se cuente con los recursos necesarios para llevar a cabo el estudio. **Figura 2**



## REFERENCIAS

1. Andrianov MG, Azzam RK. Cholestasis in infancy. *Pediatr Ann.* 2016; 45 (12): e414-9. doi: 10.3928/19382359-20161118-01
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (1): 154-68. doi: 10.1097/MPG.0000000000001334
3. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* 2018; 12: 1-6. doi: 10.1177/1179556518805412
4. Corcuera CT, Ridaura C, Zárate FE. Atresia biliar perinatal (colangiopatía obliterante inflamatoria progresiva).

- siva) no corregible tipo III. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39 (4): 328-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-39No4pp328-3371642>
5. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19 (1): 1-11. doi: 10.5223/pghn.2016.19.1.1
  6. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64 (3): 621-39. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.006
  7. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 (6): 346-60. doi: 10.1038/s41575-019-0132-z
  8. Matsui A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33 (12): 1305-13. doi: 10.1007/s00383-017-4175-3
  9. Reyes A, Flores J, Villasis M, Chávez JA, Delgado EE. Uso de la tarjeta colorimétrica visual para la detección oportuna de atresia de vías biliares. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018; 75 (3): 160-5. <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000023>
  10. Ghoshal B, Das A, Mondal T. A Rare Case of Neonatal Cholestasis. *J Clin Neonatol* 2017; 6: 34-6. doi: 10.4103/2249-4847.199759
  11. Girard M, Lacaille F. Diagnosis of Neonatal Cholestasis. *Ann Nestlé.* 2008; 66: 109-20. <https://doi.org/10.1159/000147408>
  12. Jagadisan B, Srivastava A. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate? *Indian J Pediatr.* 2016; 83 (11): 1311-20. doi: 10.1007/s12098-016-2058-6
  13. Vázquez R, García JE, Valencia PF, Castro GE, et al. Mexican consensus on lysosomal acid lipase deficiency diagnosis. *Rev Gastroenterol México.* 2018; 83 (1): 51-61. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.08.001
  14. Karpen SJ. Pediatric Cholestasis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *Clin Liver Dis.* 2020; 15 (3): 115-19. doi: 10.1002/cld.895
  15. Abbey P, Devasenathipathy K, Naranje P. Neonatal Jaundice. *Indian J Pediatr.* 2019; 86: 830-41. doi: 10.1007/s12098-019-02856-0
  16. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018; 22 (4): 625-41. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.001
  17. Cho SJ, Kim GE. A practical approach to the pathology of neonatal cholestatic liver disease. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36 (6): 375-88 doi: 10.1053/j.semmp.2019.07.004
  18. Ridaura C. La biopsia hepática. *Acta Pediatr Mex.* 2008; 29 (4): 216-26. <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/viewFile/267/267>
  19. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Digestive and Liver Disease.* 2016; 48: 215-22. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.003
  20. Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017; 16: 87-93. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.010
  21. Whittington PF. Gestational Alloimmune Liver Disease And Neonatal Hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2012; 32: 325-32. doi: 10.1055/s-0032-1329901
  22. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Clin Liver Dis.* 2018; 22 (4): 671-87. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.006
  23. Dursun F, Gerenli N, Kirmizibekmez H. Cholestasis and hypercalcemia secondary to panhypopituitarism in a newborn. *Turkish J Pediatr.* 2017; 59: 100-3. doi: 10.24953/turkped.2017.01.020