

COLESTASE NEONATAL : EXPERIÊNCIA E CASUÍSTICA

Autores:

Israel Figueiredo Jr ^{1,2}

Gláucia M Lima ³

Rafael Del Castillo^{1,4}

Adauto D M Barbosa ^{1,5}

Antonino Barros F^o ^{1,6}

¹ Docente da Disciplina de Pediatria da UFF;

² Responsável pela Enfermaria de Lactentes HUAP-UFF;

³ Mestre em Pediatria pela UFF; Médica Assistente da Rotina da Enfermaria de Lactentes HUAP-UFF;

⁴ Responsável Setor de Gastroenterologia Pediátrica do HUAP-UFF;

⁵ Chefe do Serviço de Neonatologia e UTI Neonatal do HUAP-UFF;

⁶ Chefe do Departamento Materno-Infantil HUAP-UFF.

Unitermos: icterícia neonatal, colestase neonatal, bilirrubina conjugada, infecção, atresia biliar.

Uniterms: neonatal jaundice, neonatal cholestasis, conjugated bilirubin, infection, biliary atresia

RESUMO

Introdução: A icterícia colestática pode manifestar-se precocemente no período neonatal ou no lactente até três meses de idade. Sessenta a 70% dos casos devem-se à hepatite neonatal, sendo a atresia de vias biliares extra-hepática responsável pelos outros casos. No prematuro, entre 20 e 35% dos casos, devem-se à colestase secundária à sepse, nutrição parenteral total, acidose, e medicamentos.

Objetivo: Caracterizar o perfil clínico, de diagnóstico, e terapêutico de recém-nascidos e lactentes com colestase hospitalizados em sistema de enfermaria.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários de crianças até um ano de idade internadas no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) entre 1993 e 1999, cuja concentração de bilirrubina direta era $\geq 2\text{mg\%}$ ou $\geq 15\%$ do valor total de bilirrubina em mais de uma amostra de sangue.

Resultados: Dos 835 prontuários pesquisados, 33 casos (3,95%) de colestase foram diagnosticados. Quinze eram recém-nascidos e 18 eram lactentes. As causas intra-hepáticas predominaram (30 casos), sendo a sepsis a principal etiologia observada. Quando o grupo foi analisado em função da faixa etária, houve a constatação de sepsis (11 casos dos 15 RN) e patologias do grupo TORCH nas crianças acima de 28 dias (seis casos em 18 lactentes). Houve três casos de atresia de vias biliares extra-hepática, todos encaminhados após três meses de vida. Foram observados cinco óbitos durante o período de internação, nos 33 casos.

Conclusões : A sepse é a principal causa de icterícia colestática no período neonatal e, fora deste período, o encaminhamento tardio dos casos de atresia de vias biliares contribui para alta mortalidade que se observa nestes casos.

ABSTRACT

Introduction: Cholestatic jaundice can show it in the neonatal period or in the infant up to three months of age old. Sixty to 70% of cases are due to neonatal hepatitis, and biliary atresia responsible by 30-40% of extrahepatic cases. In the premature infant, among 20 and 35% of cases, the secondary cholestasis are due to sepsis, total parenteral nutrition, acidosis, and medicines. Asphyxia has also been incriminated as transitory causal factor of cholestasis in this period.

Objective: To characterize the clinical profile, the diagnosis, and therapeutic of newborn and infants with cholestasis admitted in infant ward system.

Methods: Retrospective search from records of newborns and infants admitted between 1993 and 1999, whose concentration of direct bilirubin was $> 2\text{mg\%}$ or $> 15\%$ of the total value of bilirubin in more than a sample of blood. Some aspects were also checked: age, gender, entrance diagnosis, semiotic signals, discharge diagnosis, and mortality.

Results: From 835 researched records, 33 cases (3,95%) of cholestasis were diagnosed. Fifteen were newborns and 18 were infants. Intrahepatic was more frequent (30 cases), being sepsis the main observed etiology. When the group was analyzed in function of age, sepsis was verified in 11 out of 15 newborns and TORCH infection in six out 18 infants. Three cases of extrahepatic biliary atresia (3/33 cases), were admitted to hospital after three months of life. Five deaths were observed during the admission period, in the 33 cases.

Conclusions: Sepsis is the main cause of cholestatic jaundice in the neonatal period and, out of this, the delay to hospitalization of biliary atresia cases increase the mortality observed in these cases.

INTRODUÇÃO

Colestase é a presença de secreção biliar nas células hepáticas e acúmulo de substâncias que normalmente são excretadas pela bile para o duodeno, nos tecidos extra-hepáticos (bilirrubina, ácidos biliares e colesterol). Ocorre por obstrução ou estase do fluxo biliar, podendo ser resultado de agressão infecciosa, metabólica, tóxica, genética, defeito anatômico, ou de causa não definida. Manifesta-se precocemente no período neonatal ou no lactente até três meses. Sessenta a 70% dos casos devem-se à hepatite neonatal (causa intra-hepática) e à atresia de vias biliares extra-hepática. No prematuro, entre 20 e 35% dos casos, devem-se a colestase secundária à sepse, nutrição parenteral total, acidose, e medicamentos^{2, 4, 5, 7, 11, 12, 13}. A asfixia tem sido incriminada também como fator causal transitório de colestase^{7, 16, 17}.

Clinicamente se traduz por icterícia, hepatomegalia, e descoloração das fezes, com hipocolia ou acolia fecal. Laboratorialmente, corresponde ao nível de bilirrubina conjugada no sangue acima 1,5 a 2mg/dl ou superior a 15 a 20% do valor total de bilirrubina, além do aumento dos níveis séricos de gama glutamil transpeptidase e ácidos biliares^{2, 5, 7, 11, 14, 15}. Para definição etiológica da hiperbilirrubinemia direta, alguns exames são solicitados rotineiramente: 1) preliminares: hemograma, bioquímica hepática, PT / PTT; 2) testes para causas infecciosas: culturas de sangue, urina e líquido (se indicada), títulos para TORCH, sorologia para hepatites; 3) investigação metabólica: substâncias redutoras na urina, nível de alfa1-antitripsina, provas de função da tireóide, teste do suor, revisão de triagem metabólica neonatal; 4) exame oftalmológico; 5) métodos de imagens: ultra-sonografia abdominal, cintilografia hepato-biliar; 6) exames invasivos: biópsia de fígado percutânea e colangiografia.

A atresia de vias biliares extra-hepática (AVBEH) necessita de diagnóstico etiológico precoce, considerando-se que 80% dos lactentes beneficiam-se com a restauração pós-operatória do fluxo biliar pela porto-enterostomia se operados antes de oito semanas de idade^{1, 2, 3, 5, 9, 11, 14,15}.

Para este diagnóstico, além da avaliação clínica, bioquímica e sorológica, deve-se definir a existência ou não de permeabilidade biliar extra-hepática, através de métodos de imagens e biópsia hepática entre outros^{2, 5, 6, 8, 9, 10, 11,12, 13}.

O tratamento clínico baseia-se no apoio nutricional, suplemento de vitaminas A, D, E e K, além das hidrossolúveis, bem como de oligoelementos. Na colestase crônica intra-hepática, o tratamento do prurido com coleréticos pode também melhorar a função hepática e, conseqüentemente, os parâmetros nutricionais^{2, 3, 5, 11, 12, 15}.

Nos lactentes com mais de três meses de idade, e com atresia de vias biliares extra-hepáticas e, nos casos de colestase intra-hepática, com progressiva insuficiência hepática, está recomendado o encaminhamento para centros de transplante hepático. Os recentes avanços com técnicas de transplantes de volumes reduzidos e intervivos, melhoram a possibilidade de sobrevida destes pacientes^{1,2,3,9,12,14,15}.

Icterícia colestática nunca é fisiológica. Trata-se de uma condição difícil e com prognóstico sombrio caso não haja identificação precoce e intervenção adequada.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil clínico, de diagnóstico, e terapêutico de recém-nascidos e lactentes com colestase hospitalizados em sistema de enfermaria.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Análise retrospectiva dos prontuários, referentes às internações de crianças até um ano de idade, na enfermaria de lactentes do HUAP, entre 1993 e 1999.

Foram destacados e analisados os casos de colestase, definidos pela presença de bilirrubina direta $> 2\text{mg\%}$ ou $> 15\%$ do valor total de bilirrubina em mais de uma amostra de sangue, a presença de sinais clínicos predominantes, bem como a terapêutica específica e coadjuvante predominante nos casos estudados.

RESULTADOS

De um total de 835 internações, foram encontrados 33 casos de colestase. A tabela 1 apresenta os dados referentes à idade, sexo e diagnóstico de internação. Os sinais clínicos de maior frequência, além da icterícia, foram hepatomegalia em 32 casos e esplenomegalia em 19 crianças. Seis apresentaram hipocolia ou acolia fecal. O diagnóstico etiológico final é destacado na tabela 2. Entre os acometimentos intra-hepáticos observamos 11 casos de sepsis, nove infecções congênicas do grupo TORCH (cinco casos de sífilis, três de citomegalovirose - CMV e um de toxoplasmose), seis casos de hepatite neonatal idiopática, dois de erro inato do metabolismo, um de fibrose hepática congênita e um de histiocitose. Somente três crianças analisadas receberam nutrição parenteral. As principais causas relacionadas à idade, são apresentadas no gráfico 1. Entre os 15 RNs a sepsis predominou, enquanto entre os 18 lactentes as infecções do grupo TORCH (três por sífilis, dois por CMV e um por Toxoplasmose) foram os mais frequentes.

Dentre os casos de AVBEH, dois lactentes tinham três meses de idade à internação e o outro, quatro meses, sendo dois casos do sexo feminino (tabela 2). A biópsia hepática foi realizada em 13 casos.

Polivitamínicos foram prescritos nos 33 casos, coleréticos em 19, antibióticos em 20 e concentrado de hemácias em 16 casos. Não houve possibilidade de tratamento cirúrgico nos casos de AVBEH. Cinco crianças evoluíram para óbito durante o período de internação (duas com AVBEH com óbitos extra-hospitalares), sendo quatro por sepsis (dois RN e dois lactentes) e uma portadora de AVBEH com cirrose grave.

DISCUSSÃO:

O Hospital Universitário Antônio Pedro, conta com serviço de Gastroenterologia Pediátrica que funciona como centro de referência para investigação e tratamento de crianças portadoras de colestase. A enfermaria de lactentes recebe também recém-nascidos externos para internação, embora venha apresentando decréscimo dos casos de icterícia internados no decorrer dos últimos anos , em função da organização de unidades de terapia intensiva neonatal em vários hospitais da rede pública da região.

Nove crianças com infecção do grupo TORCH, dentre elas, cinco casos de sífilis congênita e um de toxoplasmose diagnosticados à internação, portanto tardiamente, considerando a necessidade do tratamento imediato da gestante infectada, evidenciaram a gravidade da falha pré-natal no grupo analisado.

O encaminhamento tardio dos lactentes portadores de AVBEH, todos com mais de três meses de idade e com comprometimento hepático avançado, por falta de definição diagnóstica pós natal, limitou o tratamento apenas ao apoio clínico e nutricional. Embora alguns autores preconizem a porto-enterostomia como terapêutica pré-transplante hepático, mesmo nos casos incorrigíveis de AVBEH ^{8, 9}, esta medida é controversa, principalmente naqueles com grave comprometimento hepático ^{1, 3, 10, 14} . O transplante de fígado

infelizmente ficou apenas na expectativa em nossa casuística: um óbito dentre os casos ocorreu durante a internação, e os outros dois, fora do HUAP, conforme posterior informação de familiares, apesar do encaminhamento para centros capacitados em transplante.

A hepatite neonatal idiopática, descrita como causa freqüente de colestase intra-hepática^{2, 5, 8, 9, 11}, foi observada em seis crianças, que preenchiam os critérios de colestase neonatal transitória por insultos hipóxicos agudos e/ou crônicos^{7,16,17}.

A dificuldade no diagnóstico diferencial entre hepatite neonatal e obstrução biliar extra-hepática vem sendo descrita na literatura^{6, 8, 9, 10, 12}. Algumas vezes, o esclarecimento diagnóstico só pode ser definido através de colangiografia ou por laparotomia exploradora. Porém, a dificuldade aumenta quando se considera que a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica ou a obtenção de imagens de ressonância magnética constituem recursos complexos para o neonato^{7, 9, 10, 11}.

O resultado do exame histopatológico do material de biópsia hepática continua sendo o critério diagnóstico mais prático e quase sempre definitivo da proliferação ductular, observada principalmente nas crianças com AVBEH.. Apesar de ser também um procedimento invasivo e de análise complexa, a biópsia hepática percutânea foi realizada em 39% dos casos de colestase, possibilitando definição e tratamento das patologias tratáveis, além do apoio clínico específico imediato aos casos de pior prognóstico.

Dentre as afecções adquiridas, a sepse incidiu com a maior freqüência e gravidade, em 33% do total dos casos, tendo 36% dentre estes, evoluído para óbito. Percebe-se nitidamente uma relação causal direta com a faixa etária, maior no recém-nascido (gráfico1).

A infecção do trato urinário, também destacada dentre os casos de colestase encontra-se de acordo com a literatura^{2, 5, 6, 11}.

Ainda de acordo com alguns textos sobre o assunto^{2, 3, 6, 7, 10}, a hepatoesplenomegalia aparece associada à icterícia colestática, sobretudo o aumento do fígado.

O sexo masculino predominante, nos casos de colestase intra-hepática, e o feminino nos três casos de atresia biliar extra-hepática, estão de acordo com a literatura^{2, 8}.

Quanto à terapêutica específica e coadjuvante, utilizamos os coleréticos: tanto o fenobarbital, como estimulante da eliminação de sais biliares pelas vias hepáticas e renais, quanto a colestiramina, que é resina quelante de sais biliares e, mais recentemente, o ácido ursodeoxicólico, ácido biliar hidrofílico, que substitui os ácidos biliares endógenos foram utilizados^{2, 5, 11, 12, 13, 14}.

Os polivitamínicos, bem como os antibióticos (em função da frequência das infecções nos casos estudados), também predominaram na terapêutica.

Naqueles casos que necessitaram de hemotransfusão, provavelmente, a hemólise associada às infecções graves ocorridas, a carência nutricional prévia e ainda, os casos de discrasia sangüínea (decorrentes do estado de hipoprotrombinemia pela deficiência de vitamina K por dificuldade evolutiva crônica da absorção de gorduras no fígado doente) foram motivos suficientes para realização deste procedimento.

CONCLUSÃO

A sepse é a principal causa de icterícia colestática no período neonatal e guarda estreita relação com a sua gravidade e, fora deste período, o encaminhamento tardio dos casos de atresia de vias biliares contribui para alta mortalidade que se observa nestes casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) AZAROW, KS; SANDLER, AD; HAGERSTRAND,I. Biliary atresia: Should all patients undergo a portoenterostomy? J. Ped. Surgery. 32 (2) : 168-74 , 1997
- 2) BALISTRERI, W.F. Neonatal cholestasis – medical progress. J.Pediatr 106: 171, 1985.
- 3) BALISTRERI, WF; GRAND,R; HOOFNAGLE,JH et al Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. Hepatology, 23 (6): 1683-92 , 1996.
- 4) BEGANDUIC, N. et al Total parenteral nutrition and sepsis Arch Dis Child, 63 (1): 66-7 1988.
- 5) HALAMEK, L.P; STEVENSON,D.K: Neonatal jaundice and liver disease. In: FANAROFF,A. A .MARTIN,R.J. Neonatal-perinatal Medicine. 6ed St. Louis cap 45 v.2 p.1345-89, 1997.
- 6) HUSSAIN,M; HOWARD ,ER; MIELL, VG et al. Jaundice at 14 days of age: exclud biliary atresia. Arch. Dis. Child., 66: 1177, 1991
- 7) JACQUEMIN E; LYKAVIERIS P; CHAOUI, N et al. Transient neonatal cholestasis: Origin and outcome. J.Pediatr 133: 563-7 , 1998.
- 8) LAI, MG; CHAG, MW; HSU, SC et al . Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. J. Pediatr Gastroent. Nutr. , 18: 121-27, 1998
- 9) MOWAT, AP, DAVIDSON, LL; DICK, MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. Arch. Dis. Child, 72, 1995
- 10) SANTOS,J.L; SILVEIRA,T.R; ALMEIDA,H; CARVALHO,P.A. Histopathological diagnosis of intra and extrahepatic neonatal cholestasis.

Braz J Med Biol Res - 31 (7): 911-9 , 1998

- 11) SHAH,H.A; SPIVAK,W. Colestase neonatal: novas abordagens à avaliação diagnóstica e ao tratamento Clin Ped A Norte 5: 973-95, 1994.
- 12) SIAFAKAS, CG. Neonatal Hepatitis. In: WYLLIE, R HYAMS, JS. Pediatric Gastrointestinal Disease / Pathophysiology Diagnosis Management 2th ed W B Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania chap47, p553-67, 1999
- 13) SIMÕES, AP; SANTOS, NA; NUNES, A et al. Colestase Neonatal: Contribuição da Clínica e dos Exames Complementares para o Diagnóstico Diferencial. Acta Pediátrica Portuguesa, 30: 6 1999
- 14) SOKAL,E.M; VEYCKEMANS F; GOYET,J. Liver transplantation in children less than 1 year of age. J.Pediatr. 117: 205-10, 1990.
- 15) SOKOL,R.J. Medical management of neonatal cholestasis. In: BALISTRERI,W,F. STOKEN,J.T. Pediatric Hepatology New York, Hemisphere Publishing, p.41-76 1990.
- 16) VAJRO, P. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. Acta Paediatr , 86 (8) : 895 - 8, 1997.
- 17) VAJRO,P; PALUDETTO,R; De Curtis, M. Transient neonatal cholestasis and perinatal asphyxia J.Pediatr, 134 (6), 1999.

	Idade		Sexo		Diagnóstico à Internação		
Total de internações	<u>RN</u>	<u>LAC</u>	<u>MASC</u>	<u>FEM</u>	<u>Icterícia</u>	<u>Infecção</u>	<u>Discrasia</u>
835	15(1,8%)	18(2,15%)	21(%)	12(%)	23(2,75 %)	6 (0,72 %)	4 (0,48%)
Colestase					33(3,95 %)		
Tabela 1 : Casuística - idade, sexo e diagnóstico de admissão. HUAP/UFF/93-99							

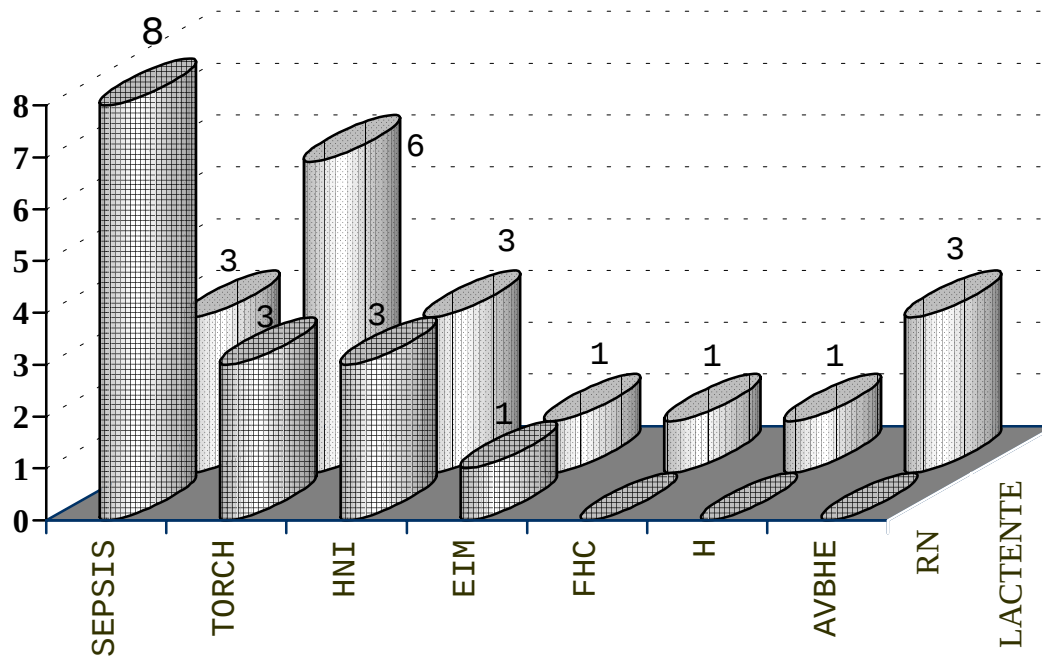


Gráfico 1 : Diagnóstico relacionado à idade – HUAP/UFF/93-99

HNI - hepatite neonatal idiopática EIM - erro inato do metabolismo

FHC - fibrose hepática congênita H - histiocitose AVBEH - atresia vias biliares extrahepática

Intra-Hepática			
Sexo	Idade	Diagnóstico Final	Nº de casos
Masc = 20 Fem = 10	RN = 15 Lac = 15	Sepsis TORCHS Hepatite idiopática Erro inato metabolismo Fibrose congênita Histiocitose	11 (33,3%) 9 (27,3%) 6 (18,2%) 2 (6,1%) 1 (3,0%) 1 (3,0%)
Extra-Hepática = 3			
Masc = 1 Fem = 2	Lac = 3	AVBEH	3 (9,1%)
Tabela 2 - Diagnóstico final ou de alta – HUAP/UFF/93-99			