

Colestase Neonatal – Como Abordar

Ermelinda Santos Silva¹

A colestase neonatal define-se como a presença de icterícia, num recém-nascido ou lactente até aos quatro meses de idade, em que a bilirrubina conjugada é superior a 20% da bilirrubina total, ou superior a 1,5 mg/dl.

É importante saber que por detrás de uma colestase neonatal pode estar uma enorme variedade de doenças, a maior parte delas doenças raras, umas mais do que outras (Quadro I).

A outra noção importante a ter é a de que a colestase neonatal não é uma entidade com prognóstico muito tranquilizador. Num estudo retrospectivo de 50 casos de E. Santos Silva e tal⁽¹⁾ podemos observar que mais de 40% dos doentes tiveram prognóstico desfavorável (óbitos 25%, transplante hepático 18%). Isto mostra bem o peso que a colestase neonatal tem, quer em termos de mortalidade quer em termos de morbilidade.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Na abordagem diagnóstica do doente com colestase neonatal temos de ter em conta que a mesma pode ter diversas formas de apresentação clínica, a saber (Quadro II):

- Icterícia prolongada (sendo a colestase de instalação precoce ou tardia)
- Icterícia fisiológica + intervalo livre + icterícia tardia
- Icterícia de aparecimento tardio

Há patologias que se manifestam predominantemente de uma forma ou de outra (ex: a galactosemia manifesta-se por uma colestase precoce, enquanto

Quadro I – Colestase neonatal (etiologias)

Doenças das vias biliares biliares

- Colangiopatias:
 - Atrésia das vias biliares extrahepáticas
 - Quisto do colédoco
 - Colangite esclerosante neonatal
 - Perfuração espontânea das vias biliares extrahepáticas
 - Estenose de ductos biliares
 - Doença de Caroli
 - Síndrome de Alagille
 - Paucidade canalicular não sindrômica
- Outras:
 - Síndrome de bile espessa
 - Colelitíase
 - Tumores/massas (intrínsecas e extrínsecas)

Colestase hepatocelular

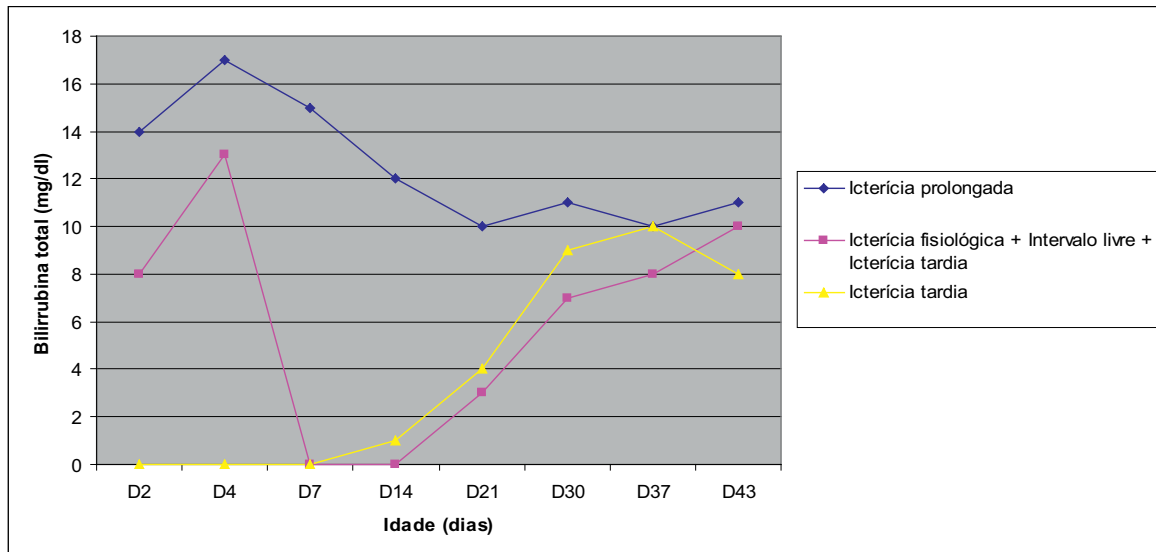
- *Doenças metabólicas:*
 - Défice de alfa-1-antitripsina
 - Aminoacidopatias (tirosinemia, ...)
 - Dças dos carboidratos (galactosemia, fructosemia, glicogenose tipo IV)
 - Dças do ciclo da ureia (argininemia, citrulinemia)
 - Doenças dos lípidos (Dça de Niemann-Pick, Dça de Gaucher; Dça de Wolman; Doença dos ésteres do colesterol)
 - Dças dos peroxissomas (S. Zellweger; Dça de Refsum, ...)
 - Defeito da síntese de sais biliares
 - CDG's
 - Citopatias mitocondriais
 - Fibrose quística
 - Hemocromatose neonatal
 - Endocrinopatias (hipotireoidismo; hipopituitarismo)
- *Síndromes colestáticas:*
 - PFIC tipos 1, 2, e 3
 - BRIC (mesmo gene do PFIC 1)
 - S. de Dubin-Johnson (deficiência de MRP2)
 - Colestase hereditária com linfedema (s. Aagaens)
- *Hepatite neonatal:*
 - Idiopática
 - Vírica (CMV, Herpes, Rubéola, Reovírus tipo 3, Adenovírus, Enterovírus, Parvovírus B19, Hepatite B, HIV)
 - Bacteriana e parasitária (Sépsis bacteriana, Listeriose, Sífilis, Tuberculose, Toxoplasmose, Malária)
 - Tóxicos: fármacos, alimentação parentérica

Miscelânea

- Choque/hipoperfusão; Lúpus neonatal; Histiocitose X; Doença veno-oclusiva; Eritroblastose fetal; Doença enxerto contra hospedeiro; Síndrome de MacCune-Albright; S. Donahue; S. Down ...

¹ Consulta de Hepatologia / Serviço de Pediatria / Centro Hospitalar do Porto

Quadro II – Colestase neonatal: formas de apresentação clínica



o déficit de alfa-1-antitripsina ou a atresia das vias biliares se manifestam por uma colestase de instalação tardia, e a tirosinemia de instalação especialmente tardia).

Considera-se uma icterícia neonatal prolongada a que se prolonga por mais de sete dias num recém-nascido de termo e mais de catorze dias num recém-nascido pré-termo.

A metodologia diagnóstica a ser usada deve assentar na exploração minuciosa dos dados da anamnese e do exame objectivo, e a realização de exames complementares deve ser orientada pela clínica.

Na anamnese é importante explorar a história familiar. A existência de consanguinidade parental ou de irmãos afectados aponta para as doenças metabólicas. A existência de pais ou conviventes íntimos com doenças infecto-contagiosas (Herpes labial activo, sífilis, hepatite B) aponta para o grupo das doenças infecciosas. A presença de pais com estigmas físicos (fácies peculiar) pode fazer suspeitar de síndrome de Alagille que é de transmissão autossómica dominante com penetração incompleta.

Nos antecedentes pessoais são importantes a idade gestacional, a somatometria ao nascer, a existência de asfíxia ou de choque perinatal, de sépsis com recurso a antibióticos ou outros fármacos

colestáticos (ex: furosemda), de cirurgia intestinal, bem como a pausa alimentar prolongada e a alimentação parentérica.

Nos recém-nascidos internados nas UCIN a colestase é na maioria das vezes de etiologia multifactorial.

Na história da doença é importante conhecer o “timing” de instalação e a evolução da icterícia (pode apontar para determinadas patologias), a cor das fezes (pigmentadas? ou acolia fecal? neste último caso sugerindo sobretudo patologia das vias biliares), a existência de distúrbios alimentares (recusa alimentar / vômitos, sobretudo nas doenças metabólicas), a evolução ponderal (é geralmente boa nas doenças das vias biliares), febre / hipotermia (na sépsis, nas doenças metabólicas), convulsões ou equivalentes (nas infecções com atingimento do SNC, como o Herpes ou a sífilis, as doenças dos peroxissomas ou as citopatias mitocondriais).

No exame objectivo é muito importante a impressão geral (“bem” ou “ar doente”), a avaliação do estado nutricional, a existência de hemorragias (petéquias, sufusões, hemorragia pelos locais de punção venosa), a existência de estigmas físicos (S. de Alagille, S. Zellweger, S. Down), de organomegalias e suas características, e da presença de ascite. É importante também registar a presença de sopros cardíacos (estenoses pulmo-

nares periféricas típicas do S. Alagille, anomalias estruturais do coração no S. Down e no S. Alagille; raramente a atresia das vias biliares está enquadrada num síndrome polimalformativo que inclui cardiopatia), a presença de anomalias oculares (catarratas, embriotoxon posterior, corioretinite, mancha cor de cereja), e de alterações neurológicas (hipotonia, nistagmo).

Faz parte do exame clínico do doente com colestase neonatal a observação das fezes (fezes frescas, não misturadas com urina).

Habitualmente a anamnese e o exame objectivo permitem formar uma primeira impressão diagnóstica, e juntamente com os exames complementares de primeira linha (Quadro III) podemos suspeitar o diagnóstico na maioria dos casos.

Na abordagem diagnóstica do doente com colestase neonatal é muito importante identificar as situações urgentes que devem ser esclarecidas rapidamente em regime de internamento e que são sobretudo, e por diferentes ordens de razões, dois grandes grupos de doentes:

- Acolia fecal (urgentes porque o prognóstico futuro depende da precocidade do diagnóstico e da intervenção terapêutica; não correm risco de vida no imediato).

- Doentes clinicamente “mal” ou instáveis (urgentes porque correm risco de vida no imediato). Estes doentes podem falecer enquanto nós estamos ocupados a pensar, a investigar, e é muito importante termos consciência deste facto.

No grupo que se apresenta com acolia fecal a urgência deve-se à necessidade de confirmação ou exclusão da atresia das vias biliares extrahepáticas e que é uma urgência cirúrgica. Estes doentes não carecem de transferência para o Serviço de Urgência, mas sim de um contacto personalizado com um Centro de Referência em tempo útil (2-3 dias), e acima de tudo requer que não se perca tempo com a realização de exames complementares de segunda linha.

O grupo dos doentes clinicamente “mal” ou instáveis é aquele em que há sinais de sépsis (letargia, irritabilidade, gemido, febre, vômitos) ou sinais de insuficiência hepatocelular (ascite, coagulopatia), e a investigação deve ser rápida e dirigida para dois grupos de patologias, e dentro destas a prioridade deve ser para as doenças tratáveis (são as urgências médicas):

- Sépsis / doenças infecciosas (sépsis bacteriana, ITU a E.coli, infecção a Herpes, sífilis, ...)
- Doenças metabólicas com tratamento médico específico e eficaz (galactosemia, tirosinemia, fructosemia, CDG tipo Ib)

Quando não é possível estabelecer um diagnóstico etiológico após esta primeira fase de investigação, a mesma deve prosseguir com exames complementares de segunda e terceira linhas em um Centro de Referência.

ABORDAGEM TERAPÉUTICA

A terapêutica destes doentes deve ser dirigida para a patologia subjacente à colestase, sempre que exista tratamento específico disponível:

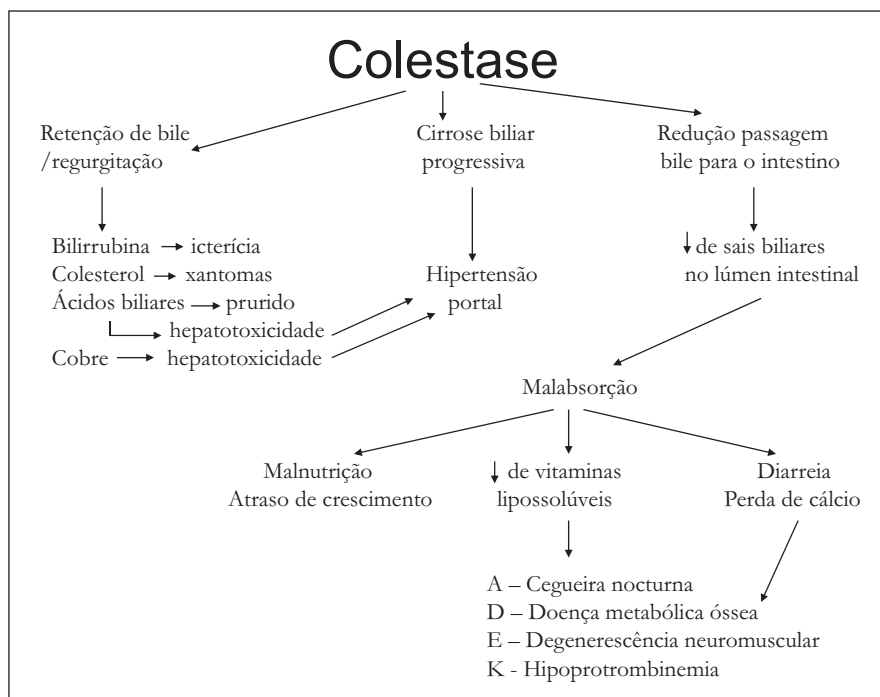
- Tratamento médico:
 - Dietas especiais (galactosemia, tirosinemia, fructosemia)
 - NTBC (tirosinemia), Manose (CDG tipo Ib)

Quadro III – Colestase Neonatal – Exames complementares 1ª linha

- BT e BD, TGO, TGP, GGT, proteinograma, colesterol total, glicose
- Hemograma com esfregaço sangue periférico
- Estudo da coagulação
- Doseamento de alfa-1-antitripsina
- Urocultura
- Pesquisa de substâncias reductoras urinárias e/ou teste de Butler (*)
- Ecografia abdominal
- Serologias do grupo TORCH, sífilis e hepatite B (na mãe)

(*) impossível se transfusão GR

Quadro IV – Consequências da colestase



Antibióticos / Antivíricos (doenças infecciosas)

- Tratamento cirúrgico:
 - Exérese de quisto do colédoco
 - Portoenterostomia de Kasai (atrésia biliar)

Mas quando um tratamento específico não está disponível e a colestase se prolonga a mesma requer tratamento de suporte até que seja possível efectuar, por exemplo, um transplante hepático.

Para melhor entender a terapêutica de suporte necessária relembrem-se as consequências da colestase no Quadro IV.

A terapêutica de suporte é dirigida para tentar minorar estas consequências:

- Alimentação (estes doentes têm dificuldades em ganhar peso devido às necessidades aumentadas, à ingestão diminuída, e a défice de absorção):
 - Leite materno ou Hidrolisado de proteínas

- Suplementos de hidratos de carbono e de triglicérides de cadeia média
 - Refeições fracionadas, por sonda nasogástrica, eventualmente a débito contínuo.
 - Suplementos vitamínicos:
 - Vitamina A 3000 U /dia oral
 - Vitamina D (25 OH) 40-60 µg/dia oral + Vitamina D3 900 U/dia oral
 - Vitamina E 10 mg/kg/mês IM (ou 100 mg 3x/semana oral)
 - Vitamina K 5-10 mg 2/2 ou 3/3 semanas IM
 - Oligoelementos (zinco 1-2 mg/kg/dia)
 - Ácido ursodesoxicólico (15-20 mg/kg/dia, 2 tomas, oral)
 - Refluxo gastroesofágico (tratamento)
 - Prurido (tratamento)
- Quando a evolução se faz para doença hepática terminal pode estar indicada a realização de um transplante hepático (são contra-indicações as doenças

multissistémicas e a doença neurológica incapacitante).

Para finalizar deixamos algumas *recomendações*:

- Investigar todos os casos de icterícia prolongada.
- Investigar imediatamente todos os casos de icterícia associada a colúria e/ou fezes despigmentadas, sinais de sépsis ou de insuficiência hepatocelular (ascite, hemorragias), organomegalias, ou estigmas dismórficos.
- Enviar para Centro de Referência sempre que os exames de 1ª linha não esclareçam o diagnóstico.
- Enviar para Centro de Referência sempre que seja diagnosticada patologia que exija abordagem especializada.
- Não esquecer a terapêutica de suporte, especialmente a suplementação vitamínica, com especial destaque para a vitamina K cujo défice é o primeiro a manifestar-se.

- Nos recém-nascidos internados nas UCIN a colestase é na maioria das vezes de etiologia multifactorial. São geralmente recém-nascidos/lactentes doentes e/ou com antecedentes de procedimentos de grande invasividade. Por este motivo recomenda-se:

- 1 - Reduzir a investigação ao estritamente necessário e diferir o esclarecimento das patologias não urgentes.
- 2 - Não esquecer suplementação dietética, vitaminas lipossolúveis e oligoelementos
- 3 - Administrar ácido ursodesoxicólico como colerético.

Nascer e Crescer 2008; 17(3): 188-191

BIBLIOGRAFIA

1. *E Santos Silva et al, Acta Pediatr Port; nº5; vol 30: 397-401*