

Hidropisia Fetal e Colestase Neonatal

Caso Clínico

Ariana Afonso¹, Ana Margarida Alexandrino¹, Ermelinda Santos Silva², Alexandra Almeida¹, Gilberta Neves Santos¹

RESUMO

As possíveis etiologias associadas a hidropisia fetal não imune e colestase neonatal são numerosas. A investigação destas situações, mesmo quando exaustiva, nem sempre permite estabelecer um diagnóstico etiológico.

A abordagem clínica deverá assentar na exploração minuciosa dos dados da anamnese e do exame objectivo. A realização de exames complementares deve ser orientada pela clínica, tendo por objectivo identificar rapidamente os casos graves e as patologias potencialmente tratáveis.

Os autores descrevem a abordagem diagnóstica e terapêutica de um recém-nascido admitido numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais ao nascimento por hidropisia fetal e prematuridade, que desenvolveu um quadro de colestase a partir do 2º dia de vida.

Palavras-chave: Hidropisia fetal, colestase neonatal, icterícia

Nascer e Crescer 2010; 19(3): 161-165

INTRODUÇÃO

A hidropisia fetal (HF) resulta de um excesso de acumulação de líquido no feto, condicionando elevada morbilidade e mortalidade neonatal¹. O seu diagnóstico baseia-se na avaliação ecográfica pré-natal, na qual deverão estar presentes duas ou mais das seguintes alterações: edema cutâneo, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite ou polihidrâmnios¹. De acordo com a sua etiologia, subdivi-

de-se em dois grandes grupos: hidropisia fetal imune (HFI) e hidropisia fetal não imune (HFNI)². As situações imuno-mediadas resultam de anemia fetal grave condicionada pela destruição dos eritrócitos fetais por anticorpos maternos de tipo IgG. As causas de HFNI são múltiplas e variadas (Quadro 1), sendo, actualmente, responsáveis por cerca de 90% dos casos¹. Nas causas de HFNI inclui-se a colestase neonatal.

A colestase é resultante da redução da excreção hepatocitária ou de um bloqueio do fluxo ao nível das vias biliares (intra ou extra-hepáticas) dos componentes biliares para o intestino delgado³⁻⁴, traduzindo-se por hiperbilirrubinemia directa. Esta define-se por um doseamento sérico de bilirrubina directa (conjugada) superior a 20% da bilirrubina total, quando o valor de bilirrubina total é superior a 5mg/dL, ou por um doseamento sérico de bilirrubina directa superior a 1mg/dL, se o valor de bilirrubina total é inferior a 5mg/dL⁵. Constitui a principal manifestação de doença hepatobiliar³, com uma incidência estimada de 1:2500 recém-nascidos vivos^{3,5}.

Dada a multiplicidade de etiologias que podem determinar colestase neonatal (Quadro 2), a abordagem destes casos torna-se, por vezes, bastante difícil.

Em séries mais antigas⁶⁻⁸ a hepatite neonatal idiopática aparecia como responsável por cerca de 70-80% dos casos. Os avanços na investigação permitiram reduzir os casos sem diagnóstico etiológico. Num estudo retrospectivo de 50 casos de *E. Santos Silva et al (1999)*⁹ a atresia das vias biliares extra-hepáticas e o défice de alfa-1-antitripsina foram responsáveis por 42% dos diagnósticos, as doenças infecciosas (citomegalovírus, sífilis, hepatite B, infecção urinária a *E. coli*,

vírus herpes simples tipo 1) por 16%, e as síndromes dismórficas (*S. Alagille*, *S. Down*) por 8%, a hepatite neonatal idiopática 6%, e sem diagnóstico 8%. Em séries mais recentes⁵ a alimentação parentérica e a colestase multifactorial transitória são responsáveis por um número significativo de diagnósticos.

A abordagem dos quadros de colestase neonatal deverá ter em vista identificar atempadamente as situações graves, em que o doente corre risco de vida, bem como os casos potencialmente tratáveis cuja instituição precoce de tratamento (médico ou cirúrgico) pode ser determinante para a vida futura do doente¹⁰. Da mesma forma, é importante o estabelecimento de um diagnóstico em caso de doença hereditária, de modo a proporcionar aconselhamento genético adequado. Por outro lado, é importante reduzir a investigação ao estritamente necessário e diferir o esclarecimento das patologias não urgentes, sobretudo nos recém-nascidos e lactentes gravemente doentes¹⁰.

Os autores descrevem a abordagem diagnóstica e terapêutica de um recém-nascido admitido numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais ao nascimento por hidropisia fetal e prematuridade, que desenvolveu um quadro de colestase a partir do 2º dia de vida.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido (RN) do sexo masculino, admitido na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais da Maternidade de Júlio Dinis na 1ª hora de vida por hidropisia fetal e prematuridade. Filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Antecedentes familiares irrelevantes. Mãe sem hábitos tabágicos, sem história de contacto com doenças infecto-contagiosas e sinais/sintomas de infecção genital

¹ Serviço de Neonatologia - Maternidade Júlio Dinis, CHPorto

² Serviço de Pediatria - Hospital de Crianças Maria Pia, CHPorto

Quadro 1 – Causas de hidropisia fetal não imune

Cardiovascular	Anomalia cardíaca estrutural Arritmias Anomalia vascular Neuroblastoma Anomalia placentar Corioangioma Hemangioma do cordão umbilical
Metabólica	Doença de Gaucher Doença de Niemann-Pick Doença de Farber Mucopolissacaridose Gangliosidose Deficiência de carnitina Hemocromatose neonatal
Hematológica	Hemorragia intra-uterina Transfusão feto-materna Défice de glicose-6-fosfato desidrogenase Talassemia
Gastrointestinal	Malrotação intestinal Duplicação intestinal Peritonite meconial Tumor/quisto hepático Malformação vascular hepática Coolestase
Urinária	Estenose/atresia uretral Válvulas da uretra posterior Síndrome de prune-belly
Anomalia torácica	Malformação adenomatóide quística congénita Quisto broncogénico Hérnia diafragmática Massa intratorácica Sequestro pulmonar Quilotórax
Cromossómica	Monossomia X Trissomia 21 Trissomia 13 Trissomia 18 Trissomia 12
Condrodisplasias e outras anomalias genéticas	
Infecciosa	Vírus VIH Citomegalovírus Herpes vírus Parvovírus B19 Ecovírus Adenovírus Vírus coxsackie Bactérias Sífilis Protozoários Toxoplasma

(Adaptado de *Speer ME. Postnatal care of hydrops fetalis.*
In: *UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2009*)

durante a gravidez. Gestação vigiada, com as seguintes serologias maternas: toxoplasmose não imune, VDRL negativo, AgHBs negativo, anti-VHC negativo, anti-VIH negativo. Ecografias fetais do 1º e 2º trimestres descritas como normais. A ecografia fetal às 32 semanas evidenciou polihidrâmnos e ascite, levantando-se a suspeita de hipoplasia pulmonar/atresia traqueal. Foi efectuada cesariana emergente às 32 semanas por descolamento de placenta/placenta prévia. Ruptura de membranas peri-parto, com líquido amniótico hemático. Verificou-se necessidade de reanimação, com índice de Apgar 3/5/7 e intubação endotraqueal ao 1º minuto.

Ao nascimento, o RN apresentava edema generalizado e ascite volumosa, sem dismorfias aparentes, com hipotonia global ligeira e dificuldade respiratória moderada; a auscultação cardio-pulmonar era normal. O estudo analítico revelou anemia (12g/dL), trombocitopenia (35 000/uL) e hipoalbuminemia (1.8g/L), com função renal e hepática normais. A radiografia de tórax não mostrou alterações. Foi efectuada transfusão de plaquetas e albumina humana, com boa resposta. O ecocardiograma excluiu patologia cardíaca estrutural. Iniciou antibioterapia com ampicilina e gentamicina por risco infeccioso. Na ecografia transfontanelar em D1 de vida foi notada hiperecogenicidade peri-ventricular, sem outras alterações de relevo. Foi extubado antes de completar 24 horas de vida, tendo-se mantido posteriormente em CPAP nasal, necessitando de oxigenoterapia suplementar nos primeiros 2 dias de vida. Desde então manteve-se sempre em ventilação espontânea, sem necessidade de oxigénio suplementar.

Ocorreu regressão progressiva do edema generalizado e da ascite, tendo-se mantido hemodinamicamente estável, sem necessidade de suporte inotrópico.

Em D2 foi evidenciada icterícia colestática, sem atingimento da função de síntese hepática (normoglicemia, transaminases e provas de coagulação sempre normais). Verificou-se agravamento progressivo da colestase até D6, altura em que iniciou ácido ursodesoxicólico e suplemento de vitaminas lipossolúveis, com melhoria progressiva. Hepatomegalia

detectada em D6. Noção de colúria, sem acolia fecal.

Em D5 foram notadas lesões cutâneas dispersas, inicialmente interpretadas como petéquias, que foram coalescendo, adquirindo relevo e tonalidade acastanhada.

Foi administrada alimentação parentérica de D3 a D7 de vida, com aumento progressivo do aporte entérico por sonda de declive, com óptima tolerância. Em D9 desenvolveu quadro compatível com enterocolite necrotizante, tendo suspenso alimentação entérica e reiniciado alimentação parentérica total. Completou 10 dias de antibioterapia com metronidazol e 16 dias de vancomicina e cefotaxima, tendo-se verificado melhoria progressiva. Reiniciou alimentação entérica em D18, com aumento progressivo e boa tolerância.

Procedeu-se a um estudo complementar exaustivo, tendo em vista identificar a causa da hidropisia fetal/colestase neonatal.

O teste de Coombs directo foi negativo, assim como o teste de Kleihauer-Betke (mãe). A electroforese de hemoglobina e cinética do ferro não revelaram alterações, apresentando anisopoiquilose no esfregaço de sangue periférico. O doseamento de glicose-6-fosfato desidrogenase foi normal.

O estudo virológico (serologia para citomegalovírus, vírus Epstein Barr, enterovírus, vírus coxsackie, adenovírus, vírus herpes simples tipo 1 e 2, parvovírus B19 e PCR para CMV no cartão de Guthrie) foi negativo, tal como a cultura de citomegalovírus na urina. A ecografia reno-pélvica não revelou alterações. A eco-

grafia abdominal mostrou hepatomegalia moderada, tendo sido visualizada vesícula biliar. A avaliação oftalmológica foi normal, permitindo excluir coriorretinite, catarata e mancha vermelho-cereja. Do restante estudo destaca-se: pesquisa de substâncias redutoras urinárias e teste de Guthrie negativos; alfa-1-antitripsina normal; ácido homovanílico, ácido vanilmandélico e catecolaminas urinárias normais; alfa-fetoproteína normal; perfil lipídico normal e função tiroideia sem alterações. O estudo metabólico realizado (aminoácidos plasmáticos, aminoácidos e ácidos orgânicos urinários, acilcarnitinas, ácidos gordos de cadeia muito longa, transferina deficiente em hidratos de carbono, glicosaminoglicanos e oligossacarídeos urinários) não revelou alterações. Cariótipo 46,XY. Foram excluídas as mutações

Quadro 2 – Causas de colestase neonatal

Doenças das vias biliares		
Colangiopatias	Outras	
Atrésia das vias biliares extra-hepáticas Quisto do colédoco Colangite esclerosante neonatal Perfuração espontânea das vias biliares Estenose dos ductos biliares Doença de Caroli Síndrome de Alagille Paucidade canalicular não sindrômica	Síndrome de bile espessa Colelitíase Tumores/massas (intrínsecas e extrínsecas)	
Colestase hepatocelular		
Doenças metabólicas	Síndromes colestáticas	Hepatite neonatal
Déficite de alfa-1-antitripsina Aminoacidopatias (tirosinemia, ...) Doenças dos carboidratos (galactosemia, fructosemia, glicogenose tipo IV) Doenças do ciclo da ureia (argininemia, citrulinemia) Doenças dos lípidos (doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, doença de Wolman, doença dos ésteres do colesterol) Doenças dos peroxissomas (síndrome de Zellweger, doença de Refsum, ...) Defeito da síntese de sais biliares Citopatias mitocondrias Fibrose quística Hemocromatose neonatal Endocrinopatias (hipotireoidismo, hipopituitarismo)	PFIC tipos 1,2,3 BRIC (mesmo gene do PFIC 1) S. Dubin-Johnson (deficiência de MRP2) Colestase hereditária com linfedema (S. Aagaard)	Idiopática Vírica: citomegalovírus, vírus herpes simples 1 e 2, rubéola, adenovírus, enterovírus, parvovírus B19, hepatite B, VIH) Bacteriana e parasitária: sépsis bacteriana, listeriose, sífilis, tuberculose, toxoplasmose, malária Tóxica: fármacos, alimentação parentérica
Miscelânea		
Choque /Hipoperfusão Lúpus neonatal Histiocitose X Doença venooclusiva Eritroblastose fetal	Doença enxerto contra hospedeiro Síndrome de McCune-Albright Síndrome de Donahue Síndrome de Down	



Figura 1 – Ascite e lesões cutâneas

mais frequentes associadas a fibrose quística. O estudo anato-mo-patológico da placenta evidenciou edema vilositário com moderadas lesões de corionite aguda, sem outras alterações de relevo.

O RN teve alta ao 43º dia de vida, apresentando, nessa altura, anemia (8.4g/dL) e icterícia ligeira (bilirrubina total 1.8mg/dL; bilirrubina directa 0.9mg/dL), com função hepática e provas de coagulação normais. Ao exame objectivo era ainda evidente hepatomegalia ligeira e escassas lesões maculares, de tonalidade acastanhada, dispersas; o restante exame objectivo era normal.

Manteve-se em vigilância em consulta de Neonatologia e Hepatologia, sob terapêutica com ácido ursodesoxicólico e suplemento de vitaminas lipossolúveis. A evolução foi favorável, com normalização progressiva dos parâmetros analíticos: pelos oito meses de vida apresentava uma hemoglobina de 11.9g/dL e bilirrubina total de 0.2mg/dL. Aos quinze meses de idade tem uma boa evolução estaturoponderal, com desenvolvimento psicomotor adequado, sem registo de qualquer intercorrência.

DISCUSSÃO

De entre a lista de problemas associada ao caso apresentado, destacam-se a hidropisia fetal não imune (teste de Coombs directo negativo) e o quadro de colestase. Assim, e neste contexto, o estudo complementar foi orientado tendo em vista descartar as principais causas destas duas entidades (Quadros 1 e 2).

Relativamente às anomalias cardiovasculares associadas a HFNI, e embora não se tivesse constatado qualquer alteração à auscultação cardíaca, os estudos electro e ecocardiográfico permitiram ex-

cluir arritmias graves e anomalias estruturais¹, respectivamente. A existência de neuroblastoma foi igualmente descartada perante doseamentos normais de ácido homovanílico, ácido vanilmandélico e catecolaminas urinárias. O estudo anato-mo-patológico de placenta não revelou alterações compatíveis com corioangioma ou angioma do cordão umbilical.

No que diz respeito à etiologia hematológica, o teste de Kleihauer-Betke excluiu transfusão feto-materna. Da mesma forma, uma electroforese de hemoglobina sem alterações e um doseamento de glicose-6-fosfato desidrogenase normal eliminaram, respectivamente, as hipóteses de talassémia e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Do ponto de vista metabólico, foi realizado um estudo bastante alargado, o que reduz drasticamente a probabilidade de se tratar de uma afecção deste tipo. Para além disso, estas situações condicionam, regra geral, evolução desfavorável, com mau prognóstico¹, o que não se verificou neste caso. A ausência de qualquer outro tipo de manifestação habitualmente presente neste tipo de patologia, como hipoglicemia, coagulopatia ou alterações neurológicas, reforça também a convicção de não se tratar de uma doença metabólica.

A normalidade das ecografias reno-pélvica e abdominal eliminou as hipóteses de malformação urinária ou gastrointestinal. Da mesma forma, uma radiografia de tórax normal tornou pouco provável a existência de qualquer malformação torácica. Contudo, a exclusão definitiva deste tipo de patologia exigiria a realização de exames de imagem com maior resolução, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética¹.

Dada a inexistência de qualquer sinal ou sintoma sugestivo, o estudo não prosseguiu neste sentido.

Relativamente à etiologia infecciosa, as serologias foram negativas para os agentes investigados. Contudo, outros microorganismos poderiam ser considerados, pelo que esta possibilidade não pode, de todo, ser esquecida, ideia reforçada pela demonstração de lesões de corionite aguda no estudo anato-mo-patológico da placenta.

Finalmente, e relativamente às principais causas de HFNI, a ausência de dismorfias, num RN com cariótipo normal, permite descartar uma parte das cromossomopatias, assim como condrodisplasias.

Restava, finalmente, a colestase como causa de HFNI. Assim, prosseguiu-se a investigação tendo em causa as potenciais causas de colestase neonatal. A hipótese de atresia biliar foi, de imediato, afastada, perante a identificação de vesícula biliar em exame imagiológico e a inexistência de acolia fecal ou alteração das transaminases. De facto, é essencial proceder ao despiste desta patologia tão precocemente quanto possível, uma vez que o prognóstico será tanto melhor quanto mais precoce a intervenção cirúrgica⁴. Foram igualmente descartadas outras anomalias estruturais hepáticas e biliares. Da mesma forma, não foram reunidos critérios de diagnóstico de síndrome de Alagille.

A pesquisa de substâncias redutoras na urina e o teste de Guthrie foram negativos pelo que se excluiu a galactosemia. A cromatografia de aminoácidos foi normal e a pesquisa de succinil-acetona na urina não foi efectuada pelo facto de o diagnóstico de tirosinemia ser pouco

provável (colestase de instalação muito precoce e ausência de hipoglicemia e de sinais de insuficiência hepatocelular). A exclusão destas entidades é, também, de importância vital, dado existir terapêutica específica para as mesmas⁴.

Embora a evolução clínica favorável não fosse compatível com hemocromatose neonatal, a qual se apresenta, habitualmente, como insuficiência hepática fulminante⁴, foi efectuado estudo da cinética do ferro, que não revelou alterações, pelo que se colocou de parte esta doença. Apesar da apresentação de fibrose quística sob a forma de colestase ser pouco frequente⁴, foi solicitado estudo molecular do cromossoma 7, não tendo sido identificada nenhuma das principais mutações associadas a esta doença. A deficiência de alfa-1-antitripsina foi igualmente investigada e excluída.

Apesar de a toxicidade associada a fármacos e a nutrição parentérica constituírem causas frequentes de colestase neonatal, a cronologia dos acontecimentos torna pouco provável esta associação. De facto, habitualmente a icterícia surge cerca de 2 semanas após o início da alimentação parentérica⁴, ao contrário do que sucedeu no caso descrito, em que a colestase foi detectada na mesma altura em que se introduziu este tipo de alimentação. Parece, pois, tratar-se de um processo previamente instalado.

Mais uma vez, a etiologia infecciosa não pôde, em definitivo, ser excluída, pelas razões previamente apontadas.

Assim, e perante o exposto, neste caso não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo, o que acontece em cerca de 5-8% dos casos de HFNI¹. Contudo, os autores acreditam tratar-se de uma situação de hidropisia fetal não imune de causa possivelmente infecciosa, sem agente identificado, que condicionou igualmente um quadro de coles-

tase neonatal, mantida e prolongada por múltiplos factores, como a prematuridade, a administração de fármacos, a instituição de alimentação parentérica e a sobreposição de uma situação infecciosa grave como a enterocolite necrotizante. De referir, a reforçar esta hipótese, a evolução favorável, a evidência de anemia¹ (frequentemente desencadeada pelos agentes infecciosos), as alterações da placenta sugerindo um processo infeccioso pré-natal¹, a hepatomegalia¹ e as lesões cutâneas observadas (possivelmente traduzindo áreas de hematopoiese dérmica¹).

HYDROPS FETALIS AND NEONATAL CHOLESTASIS – CASE REPORT

ABSTRACT

There is a wide variety of disorders associated with non-immune hydrops fetalis and neonatal cholestasis. Besides exhaustive investigation, in some cases it is not possible to identify an etiological factor.

The approach to these entities should be supported by detailed anamnesis and a meticulous physical examination. Additional testing must be oriented by clinical manifestations and the aim is prompt identification of potential life-threatening diseases and treatable disorders.

The authors present the diagnostic and therapeutic approaches in a premature newborn with hydrops fetalis, admitted in an Intensive Care Neonatal Unit soon after birth, who developed cholestasis from the 2nd day of life.

Keywords: Hidropsis fetalis, neonatal cholestasis, jaundice

Nascer e Crescer 2010; 19(3): 161-165

BIBLIOGRAFIA

1. Speer ME. Postnatal care of hydrops fetalis. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2009.
2. Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol* 1943;46:130.
3. Ferreira AR, Roquete MLV. Colestase do lactente. Textos Científicos da Sociedade Mineira de Pediatria. Disponível em: <http://www.smp.org.br>
4. Abrams SH, Shulman RJ. Causes of neonatal cholestasis. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2009.
5. Abrams SH, Shulman RJ. Approach to neonatal cholestasis. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2009.
6. el-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):195-202.
7. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy – an epidemiological survey with 10 year follow-up. *Arch Dis Child* 1985;60(6):512-6.
8. Balistreri, WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985;106(2):171-84.
9. Santos Silva E, Martins E, Silvestre F, Medina M. Colestase Neonatal (revisão de 50 casos). *Acta Pediatr Port* 1999;30(5):397-401.
10. Santos Silva E. Colestase neonatal – como abordar. *Nascer e Crescer* 2008;17(3):127-31.

CORRESPONDÊNCIA

Ariana Afonso
ariana.afonso@gmail.com