

Colestase Neonatal (Revisão de 50 Casos)

ERMELINDA SANTOS SILVA *, ESMERALDA MARTINS *, FREDERICO SILVESTRE **, MARGARIDA MEDINA *

* *Consulta de Hepatologia / Serviço de Pediatria – Hospital de Crianças Maria Pia*

** *Serviço de Anatomia Patológica – Hospital Geral de Santo António*

Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de 50 casos de colestase neonatal referentes a um período aproximado de 12 anos (01/01/85 a 31/10/96) cuja investigação e seguimento foram da sua inteira responsabilidade.

Analizam as patologias e o prognóstico dos doentes afectados por esta entidade. Analisam também parâmetros clínicos e laboratoriais registados na admissão com o objectivo de determinar o seu valor na orientação diagnóstica.

O défice de α -1-antitripsina e a atresia das vias biliares extrahepáticas foram responsáveis por 42% dos diagnósticos. Apenas quatro casos ficaram sem diagnóstico etiológico dos quais três evoluíram para a cura sem sequelas hepáticas. A mortalidade foi de 26% e a morbilidade de 34%. Crianças criticamente doentes na admissão (7/50) apresentavam sobretudo doenças toxicometabólicas e infecciosas (6/7). A acolia fecal registou-se em 11/50 doentes (8/9 atresia das vias biliares extrahepáticas, 1/3 quisto do colédoco, 2/3 hepatite neonatal de células gigantes). O valor de γ GT na admissão (n=40) foi superior a dez vezes o valor normal em 20 casos (7/9 doenças das vias biliares, 8/12 défice de α -1-antitripsina, cinco distribuídos pelas outras patologias).

Os autores definem critérios de urgência na investigação destes doentes e apontam alguns parâmetros clínicos e laboratoriais a ter em conta na orientação do estudo e na selecção dos exames complementares a utilizar.

Palavras-Chave: Colestase neonatal; atresia das vias biliares extrahepáticas; défice- α -1-antitripsina; acolia fecal.

Summary

Neonatal Cholestasis

The authors report their experience on 50 cases of neonatal cholestasis through a period of almost 12 years (01/01/85 to 31/10/96).

They analyze at admission clinical and biochemical parameters with value in diagnostic approach, and they also analyze the etiology and the outcome of these patients.

The alpha-1-antitrypsin deficiency and the extrahepatic biliary atresia accounted for 42% of the diagnosis. Only four cases remained without known etiology of which three cured without liver sequelae. The mortality rate was 26% and the morbidity rate 34%. Children critically ill at admission (7/50) were affected mostly by toxicometabolic and infectious diseases (6/7). Acholic stools were seen in 11/50 patients (8/9 extrahepatic biliary atresia, 1/3 choledochal cyst, 2/3 idiopathic neonatal hepatitis). γ GT serum activity level at admission (n=40) was raised 10 times normal in 20 cases (7/9 biliary diseases, 8/12 alpha-1-antitrypsin deficiency, five with other etiologies).

The authors establish urgency in the investigation of these patients and point some clinical and biochemical parameters to have in mind in diagnostic approach.

Key-Words: Neonatal cholestasis; extrahepatic biliary atresia; alpha-1-antitrypsin deficiency; acholic stools.

Introdução

A colestase neonatal é uma patologia não rara em Pediatria. Define-se como uma elevação da bilirrubina conjugada superior a 15% da bilirrubina total ou superior a 1.5 mg/dL incidindo no lactente até aos quatro meses ⁽¹⁾.

O bom estado geral inicial do lactente com colestase, a falta de repercussão precoce no ganho ponderal, e por vezes o carácter discreto e flutuante da icterícia fazem com que frequentemente a colestase seja interpretada pelo médico ou enfermeiro como uma icterícia fisiológica ou do aleitamento materno.

Correspondência: Ermelinda Santos Silva
Consulta de Hepatologia / Serviço de Pediatria
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050 Porto

Aceite para publicação em 20/09/99.
Entregue para publicação em 13/01/99.

A observação da coloração das fezes e a pesquisa de bilirrubina em amostra de urina deveriam ser a regra em todos os lactentes ictericos permitindo assim a suspeita precoce de colestase e a sua rápida orientação.

Uma vez confirmada a colestase é importante iniciar a avaliação do doente na tentativa de obtenção de um diagnóstico etiológico, que numa boa parte das situações é urgente (atrésia das vias biliares extrahepáticas, sépsis, patologias com apresentação de insuficiência hepatocelular, e doenças do metabolismo susceptíveis de tratamento médico adequado e eficaz).

A grande diversidade de situações podendo condicionar colestase ^(1, 2, 3, 4), a inespecificidade clínica e laboratorial da maioria dos quadros, a expoliação a que sujeitamos o recém-nascido e o lactente mesmo com o uso de micrométodos, e a invasividade e custo de muitos exames tornam obrigatória a exploração minuciosa dos dados da história clínica e exame objectivo procurando elementos orientadores.

Descrevemos um estudo retrospectivo de 50 casos de colestase neonatal cuja avaliação inicial, planificação do estudo e seguimento (em internamento ou ambulatório) foram da responsabilidade dos autores e por isso efectuados segundo uma orientação única.

Os objectivos deste estudo foram: 1) analisar as patologias responsáveis e o prognóstico dos doentes afectados por esta entidade. 2) analisar parâmetros clínicos e laboratoriais registados na admissão tentando determinar o seu valor na orientação diagnóstica.

Material e Métodos

Foram incluídos neste estudo todos os doentes com colestase neonatal admitidos no Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António de 01/01/85 a 31/12/90 ⁽⁵⁾ e na Consulta de Hepatologia do Hospital de Crianças Maria Pia de 01/01/91 a 31/10/96 (período aproximado de 12 anos).

A avaliação inicial destes doentes, a planificação do seu estudo e o seu seguimento (ambulatório e/ou internamento) foram da responsabilidade dos autores.

Foram definidos critérios de urgência na investigação: o doente que se encontrava clinicamente «mal» com sinais de sépsis (febre, vómitos, letargia, irritabilidade) ou de insuficiência hepatocelular (coagulopatia, ascite), o doente com acolia fecal, e o doente com suspeita de erro inato do metabolismo susceptível de tratamento médico adequado e eficaz. Estes casos foram estudados em regime de internamento em contraponto aos outros que o foram maioritariamente em regime ambulatório.

Foram registados os diagnósticos etiológicos e a evolução dos doentes e foram analisados retrospectivamente parâmetros clínicos e analíticos na admissão.

A análise estatística dos dados foi efectuada considerando, sempre que necessário, os seguintes grupos de patologias: doenças das vias biliares, doenças metabólicas, doenças infecciosas, síndromes dismórficas, hepatite neonatal de células gigantes, e ausência de diagnóstico. Esta análise foi submetida a testes estatísticos adequados (teste A-NOVA, teste de Fisher e teste do Qui²) sempre que considerado oportuno.

Resultados

Foram registados 50 casos de colestase neonatal sendo 25 do sexo feminino e 25 do sexo masculino.

A atrésia das vias biliares extrahepáticas (AVBEH) e o défice de α -1-antitripsina foram responsáveis por 42% dos diagnósticos (Quadro I). Apenas quatro doentes ficaram sem diagnóstico etiológico (8%). Destes, um apresentou-se com insuficiência hepatocelular grave tendo falecido após investigação exaustiva. Os outros três evoluíram para a cura sem sequelas hepáticas pelo que o seu estudo não foi tão aprofundado, tendo ficado a impressão clínica de se tratarem de infecções congénitas a vírus.

QUADRO I
Diagnóstico Etiológico (n=50)

- Doenças das Vias Biliares (n=13)
AVBEH (9), Quisto do colédoco (3), Colangite esclerosante (1)
- Doenças Metabólicas (n=16)
Défice α -1-antitripsina (12), Galactosemia (3), S. Zellweger (1)
- Doenças Infecciosas (n=8)
CMV (2), Sífilis (1); Hepatite B (2); ITU a E.coli (2), Herpes tipo I (1)
- Síndromes Dismórficas (n=4)
S. Alagille (3), S. Down (1)
- Hepatite Neonatal de Células Gigantes (n=3)
- Síndrome de Bile Espessa (n=1)
- Nutrição Parentérica Total (n=1)
- Sem diagnóstico (n=4)

A evolução foi desfavorável em 42% dos casos (falecidos, transplantados ou inscritos para transplante hepático (Quadro II). Oito destas crianças eram portadoras de AVBEH (8/9).

A mortalidade foi de 26% e a morbilidade 34%. Da análise dos 13 óbitos verificamos o seguinte: uma criança com síndrome de Alagille faleceu no pós-operatório ime-

diato de transplante hepático e cinco crianças faleceram em lista de espera para transplante: (AVBEH (2), quisto do colédoco ⁽¹⁾ hepatite neonatal de células gigantes ⁽¹⁾ défice de α -1-antitripsina ⁽¹⁾).

QUADRO II
Prognóstico (n=50)

<p>* Evolução Desfavorável (n=21)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Óbito (n=13) <li style="padding-left: 20px;">AVBEH (4), S. Alagille (2), Hepatite Neonatal Células Gigantes (2), Défice α-1-antitripsina (1), S. Zellweger (1), Herpes tipo I (1), Quisto do colédoco (1), Sem diagnóstico (1) - Transplante Hepático (n=7) <li style="padding-left: 20px;">AVBEH (4), Défice α-1-antitripsina (2), Colangite esclerosante (1) <p>* Evolução Favorável (n=29)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doença Crónica Indolente (n=9) <li style="padding-left: 20px;">Défice α-1-antitripsina (6), AVBEH (1), S. Alagille (1), Hepatite Neonatal Células Gigantes (1) - Cura / Normalização clínica e laboratorial (n=20) <li style="padding-left: 20px;">Galactosemia (3), Hepatite B (2), CMV (2), ITU a E.coli (2), Défice α-1-antitripsina (2), Quisto do colédoco (2), Sífilis (1), S. Down (1), S. Bile espessa (1), APT (1), Sem diagnóstico (3)
--

Dos restantes sete óbitos registam-se quatro crianças falecidas com infecções bacterianas, uma com infecção vírica (Herpes tipo I), uma com síndrome de Zellweger, e uma sem diagnóstico etiológico após estudo exaustivo.

Da análise dos dados clínicos presentes na admissão verificou-se que a história familiar continha elementos orientadores em seis casos (12%).

Um lactente portador de galactosemia era filho de pais consanguíneos (primos em primeiro grau), havendo história de um abortamento anterior e de três irmãos falecidos no primeiro ano de vida. Os pais do lactente com síndrome de Zellweger também eram consanguíneos e tinham tido um filho falecido aos quatro meses com quadro clínico idêntico. Os pais da lactente falecida com colestase e insuficiência hepatocelular grave, sem diagnóstico, eram primos em primeiro grau.

O doente com colangite esclerosante neonatal tinha uma irmã de seis anos de idade, com antecedentes de colestase neonatal com fezes pigmentadas, submetida a colecistojejunostomia aos três meses pelo diagnóstico de AVBEH e evolução para cirrose biliar com hipertensão portal. Após o nascimento do irmão o seu caso foi revisto tendo sido efectuado o diagnóstico de colangite esclerosante em ambos os irmãos.

O pai de um dos doentes com hepatite B aguda era toxicodependente e teve hepatite B aguda no 3.º trimestre

de gestação do filho. A mãe teve hepatite B aguda na segunda semana de puerpério e, apesar da imunoprofilaxia correctamente efectuada ao nascer, o filho apresentou hepatite B aguda com colestase e transaminases elevadas aos 2.5 meses de idade, tendo evoluído para a cura com estabelecimento de imunidade antes dos seis meses.

O pai e a irmã da criança com infecção por vírus Herpes tipo I eram portadores de herpes labial activo.

O exame objectivo também forneceu dados importantes em alguns casos. Cinco das crianças tinham estigmas físicos anormais que foram orientadores do diagnóstico: síndrome de Alagille (3), síndrome de Down (1) e síndrome de Zellweger (1). Os doentes com síndrome de Alagille apresentavam anomalias cardiovasculares para além do fácies característico (uma tetralogia de Fallot e duas estenoses periféricas múltiplas da artéria pulmonar).

O atraso de crescimento intrauterino (n=38) registou-se em 10 casos: défice de α -1-antitripsina (3), síndrome de Alagille (2), síndrome de Zellweger (1), infecção intra-uterina a Citomegalovírus (2), curados sem diagnóstico (2).

Em relação ao peso ao nascer (n=38) não se observaram diferenças significativas entre os grupos de patologias considerados, excepto entre o grupo dos doentes curados sem diagnóstico versus outros grupos de doenças (p<0.05).

A acolia fecal (observação de fezes não pigmentadas durante cinco dias, por observador experimentado) ocorreu em 11 casos: AVBEH (8/9), quisto do colédoco (1/3), hepatite neonatal de células gigantes (2/3), sendo muito significativa a diferença verificada entre o grupo das doenças das vias biliares versus outras patologias (p<0.001).

Sete doentes (14%) encontravam-se muito instáveis na admissão apresentando sinais/sintomas de sépsis (febre, prostração, irritabilidade) e/ou de insuficiência hepatocelular (coagulopatia/ascite): galactosémia (3), infecção urinária a E. coli (1), infecção a Herpes tipo I (1), síndrome de Alagille + meningite bacteriana (1), sem diagnóstico (1). A diferença foi muito significativa entre o grupo das doenças infecciosas + doenças toxicometabólicas quando comparado com os outros grupos de patologias (p<0.001). Três destas crianças faleceram.

O valor máximo de bilirrubina directa na admissão (n=38) foi mais baixo nos grupos das doenças das vias biliares e das doenças infecciosas versus outros grupos (p<0.05).

Os valores de TGP na admissão (n=39) foram mais baixos no grupo das doenças das vias biliares e no grupo dos doentes com défice de α -1-antitripsina versus grupo das outras doenças (p<0.05).

Os valores de γ GT na admissão ($n=40$) foram mais elevados nos grupos das doenças das vias biliares e no grupo dos doentes com défice de α -1-antitripsina versus grupo das outras doenças ($p<0.001$) (Fig. 1).

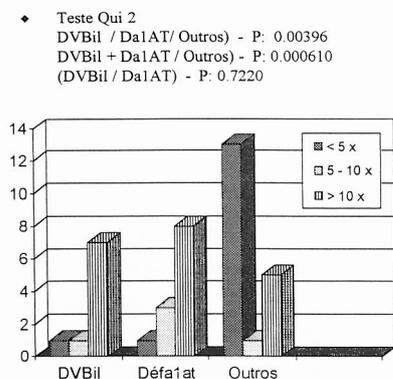


FIG. 1 - γ GT na admissão - os grupos das doenças das vias biliares e dos doentes com défice de α -1-antitripsina apresentaram valores de γ GT significativamente superiores aos doentes com outras patologias ($p<0.001$).

Discussão

Todos os casos englobados nesta casuística foram estudados e seguidos pelos autores, tendo sido por isso abordados com idêntica metodologia.

Neste estudo foi possível estabelecer a etiologia da colestase em 46 dos 50 casos (92%) o que está ao nível dos melhores resultados apontados na literatura actual ⁽¹¹⁾ que apresentam um assinalável progresso em relação a um passado não muito distante em que a percentagem de hepatite neonatal idiopática atingia os 35-40% ⁽⁶⁾.

Para este progresso contribuíram fundamentalmente a disponibilidade de novos meios auxiliares de diagnóstico ^(7,8) bem como identificação de novas entidades como causas de colestase neonatal nestes últimos anos ^(8,9).

O défice de α -1-antitripsina e a AVBEH foram responsáveis por 42% dos diagnósticos, resultados concordantes com outras séries publicadas ^(1,6).

A elevada mortalidade (24%) e morbilidade (36%) relembram bem a gravidade de que se reveste esta entidade e o prognóstico reservado que lhe cabe, apesar dos progressos obtidos no tratamento (médico ou cirúrgico) de muitas das doenças que lhe dão origem. O tratamento de suporte da colestase, incluindo suplementos dietéticos, vitamínicos e de oligoelementos apropriados ⁽¹⁰⁾, dietas especiais para doenças do metabolismo ⁽¹¹⁾, bem como fármacos coleréticos como o ácido ursodesoxicólico ^(1,4), veio melhorar o prognóstico destes doentes.

A grande diminuição da mortalidade neste grupo de doentes deve-se ao transplante hepático ⁽¹²⁾. Para além das complicações médicas e cirúrgicas desta técnica, a

escassez de órgãos, as listas de espera cada vez mais longas mercê do aumento do número de candidatos condicionado pelo melhor nível de cuidados, e a fragilidade destes pequenos doentes com menos de um ano de idade, são as limitações mais sérias e preocupantes do transplante hepático, obviadas parcialmente pelas técnicas de redução do fígado e de «split» ⁽¹³⁾ bem como pelo recurso ao dador vivo ⁽¹⁴⁾.

Sete das 50 crianças desta série estão vivas com transplante hepático e uma encontra-se em lista de espera. Entre os óbitos regista-se uma criança falecida no pós-transplante imediato devido a uma complicação vascular e quatro falecidas em lista de espera (Quadro II).

Em alguns casos a anamnese, especialmente a história familiar, e o exame físico, foram orientadores do diagnóstico constituindo aspectos fundamentais na orientação do estudo destes doentes.

A consanguinidade parental ou a história de irmãos afectados orientou para doenças do metabolismo. O atraso de crescimento intrauterino associou-se a infecções pelo grupo TORCH ou síndromes dismórficas.

Num caso, uma história de infecção pelo vírus da hepatite B nos pais, e noutro caso, herpes labial activo em familiares próximos orientou para infecção pelo mesmo agente no doente.

A presença concomitante de acolia fecal sugeriu doenças das vias biliares, particularmente das vias biliares extrahepáticas, tendo surgido também em doenças condicionando colestase intrahepática grave, nesta série num caso de hepatite neonatal de células gigantes.

Observámos também que as crianças criticamente doentes na admissão devem ser prioritariamente investigados no campo das doenças toxicometabólicas e infecciosas.

Nos nossos doentes tiveram importância na orientação diagnóstica as seguintes alterações do exame objectivo: fácies particular (síndromes de Alagille, Zellweger e Down), de sinais/sintomas neurológicos como convulsões, nistagmo, hipotonia, (síndrome de Zellweger, infecção vírica com meningoencefalite), anomalias na auscultação cardíaca (cardiopatias congénitas nos síndromes de Alagille e Down), alterações no fundo ocular (coriorretinite nas infecções congénitas, «embriotoxon» posterior no síndrome de Alagille).

Considerados exames de primeira linha, para além dos testes de função hepática, foram todos os exames não invasivos, de rápida execução e não dispendiosos como por exemplo, doseamento sérico de α -1-antitripsina, serologias para grupo TORCH, vírus da hepatite B e sífilis, pesquisa de substâncias redutoras urinárias, urocultura e a ecografia abdominal. Estes exames em complemento da anamnese e exame físico permitiram efectuar ou suspeitar a maioria dos diagnósticos.

Outros exames de maior invasividade, mais difícil execução ou relacionados com patologias mais raras, foram reservados para casos seleccionados.

Neste estudo revelou-se ser de pouca utilidade a realização de cintigrafia hepatobiliar nas situações de suspeita de atresia biliar por não nos dar informação superior à obtida com a observação das características das fezes. A dificuldade acrescida que advém de este exame não se efectuar no nosso hospital e o facto de muitas vezes não estar disponível em tempo útil, levou-nos a que poucas vezes fosse efectuado. Em caso de dúvida a colangiografia peroperatória tem sido a abordagem que mais recentemente temos adoptado ⁽¹⁾.

A data da realização de biópsia hepática dependeu muito da suspeita clínica. Optamos desde há alguns anos (excepto nos casos em que a investigação é urgente) por protelar a sua realização para depois dos 4 meses de idade por pensarmos obter uma melhor definição do quadro histológico, quer pela diminuição da resposta hepática inespecífica quer pela instalação de histologia típica de algumas situações; deste modo poderemos obter mais informação em relação ao prognóstico.

A análise dos resultados dos exames complementares considerados de primeira linha e como tal efectuados à totalidade dos doentes e disponíveis na sua maioria revelou o seguinte: as variações registadas nos valores de TGP e de bilirrubina directa na admissão, de um modo geral, não foram muito significativas; em relação à γ GT verificamos que valores superiores a dez vezes o normal orientaram para os diagnósticos de doenças das vias biliares ou défice de α -1-antitripsina. A elevação da γ GT é um índice fiável de lesão dos ductos biliares ⁽¹⁵⁾.

Concluimos que a avaliação e o tratamento da colestase neonatal constituem um dos mais difíceis desafios em Pediatria, e que estes doentes beneficiam largamente se forem estudados em centros de referência com grande experiência clínica acumulada.

Bibliografia

1. Shah HA, Spivak W. Neonatal Cholestasis – new approaches to diagnostic evaluation and therapy. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 943-65.
2. Balistreri W. Neonatal Cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-84.
3. Sokal E, Buts JP. Cholestase Néonatale – diagnostic et prise en charge. *Louvain Med* 1990; 109: 175-84.
4. Whittington PF. Chronic Cholestasis of Infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 1-25.
5. Carreira L, Quelhas I, Duarte C, Medina M. Colestase Neonatal – Casuística de 6 anos. *Nascer Crescer* 1993; 1: 31-4.
6. Moyer MS, Balistreri F: Prolonged Neonatal Obstructive Jaundice. In Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease – pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia, B.c. Decker Inc, 1991: 835-48.
7. Allendorph M, Werlin SL, Geenen JE, Hogan WJ, Venu RP, Stewart ET, Blank EL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr* 1987; 110: 206-11.
8. Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3β -hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/ isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-84.
9. Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987; 111: 225-9.
10. Ramirez RO, Sokol RJ: Medical management of cholestasis. In Suchy FJ, ed. *Liver disease in children*. St. Louis, Mosby, 1994: 356-86.
11. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The molecular and molecular bases of inherited disease*. New York, McGraw-Hill Inc., 1995.
12. Sokal EM, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, Moulin D, van Hoorebeeck N, Alberti D et al. Liver transplantation in children less than 1 year of age. *J Pediatr* 1990; 117: 205-10.
13. Otte JB, de Ville de Goyet J, Sokal EM, Alberti D, Moulin D, Hemptinne B, et al. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 1990; 211: 146-58.
14. Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X, Gundlach M, Knoefel WT, Langwieler T, et al. Living Donor for Liver Transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 49S-55S.
15. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Diagnostic value of serum γ -glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 21-6.