

Colestase Neonatal: Contribuição da Clínica e dos Exames Complementares para o Diagnóstico Diferencial (Dez Anos de Experiência)

ANA P. SIMÕES, M.^a CONCEIÇÃO SANTOS, ANA NUNES, MENA MARTINS, M.^a ANJOS BISPO, J. MARTINS PALMINHA

*Serviço de Pediatria
Hospital S. Francisco Xavier*

Resumo

Os autores apresentam o estudo retrospectivo de 25 casos de colestase neonatal, avaliando a contribuição dos exames complementares, particularmente da cintigrafia hepatobiliar, para o diagnóstico nos diversos grupos etiológicos e sua orientação clínica. Foram encontrados seis grupos etiológicos: Grupo I: Transitória multifactorial, secundária a prematuridade e/ou alimentação parentérica, sépsis e medicamentos (10 casos, 40%); Grupo II: Atresia das vias biliares extra-hepáticas (4 casos, 16%); Grupo III: Hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas (3 casos, 12%); Grupo IV: Hepatite neonatal (3 casos, 12%); Grupo V: Doenças metabólicas (3 casos, 12%); Grupo VI: Outras etiologias (2 casos, 8%). Verificou-se um claro predomínio da colestase transitória multifactorial, sendo esta, hoje em dia, a etiologia mais frequente nas unidades de cuidados intensivos neonatais. Neste grupo a média das idades gestacionais foi de 33 semanas, com um peso médio à nascença de 1802 gr, sendo 20% das crianças simultaneamente leves para a idade gestacional. Noventa por cento (90%) dos recém-nascidos deste grupo efectuou alimentação parentérica prolongada e 70% teve sépsis neonatal tardia. A grande maioria não teve nem acolia nem colúria. A evolução foi favorável, sem sequelas hepáticas. No grupo da atresia das vias biliares, a totalidade dos recém-nascidos era de termo, sem complicações no período neonatal, todos adequados à idade gestacional. A grande maioria dos doentes teve acolia e colúria. A cintigrafia hepática demonstrou ausência de excreção de contraste para o intestino no grupo da atresia das vias biliares extra-hepáticas (grupo II) e no da hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas (grupo III). No grupo da colestase transitória multifactorial (grupo I), a totalidade dos casos evidenciou um atraso na excreção de contraste. Este exame revelou-se de extrema importância na selecção de doentes para a biópsia hepática, a qual confirmou o diagnóstico nos grupos II, III e V, não tendo sido realizada em nenhum doente das restantes etiologias (grupos I, IV e VI). Na abordagem da colestase neonatal é muito importante a história

perinatal, a condição do recém-nascido (pré-termo, LIG, noxas), o exame físico e a observação cuidadosa da cor das fezes para orientação diagnóstica e selecção criteriosa dos exames complementares a efectuar. É fundamental o reconhecimento desta nova entidade, em que a colestase é o resultado da própria condição de prematuridade associada a factores iatrogénicos. A sua evolução é, habitualmente, favorável e o diagnóstico não deve passar pela realização de biópsia hepática.

Palavras-Chave: Colestase neonatal, prematuridade, cintigrafia hepatobiliar.

Summary

Neonatal Cholestasis: Contribution of Clinics and Investigations for the Differential Diagnosis (Ten Years of Experience)

The authors present the retrospective study of 25 neonatal cholestasis cases and assess the contribution of the complementary examinations, particularly of the hepatobiliary scintigraphy, for the diagnosis of the various aetiological groups and their clinical orientation. Six aetiological groups were found: Group I: multifactorial transitory secondary to prematurity and/or parenteric feeding, sepsis and medicines (10 cases, 40%); Group II: Atresia of the extra-hepatic bile ducts (4 cases, 16%); Group III: Hypoplasia of the intra-hepatic bile ducts (3 cases, 12%); Group IV: Neonatal hepatitis (3 cases, 12%); Group V: Metabolic disorders (3 cases, 12%); Group VI: Other aetiologies (2 cases, 8%).

A clear predominance of multifactorial transitory cholestasis was noted which, today, is one of the most frequent aetiologies in neonatal intensive care units. In this group, the gestational age average was 33 weeks, with an average at birth of 1802 gr and 20% of the newborn were simultaneously small for dates. 90% of the newborn in this group had prolonged parenteric feeding and 70% had delayed neonatal sepsis. The great majority had no acholic stools or dark urine. The evolution was favourable, without hepatic sequels. In the bile duct atresia group, all the newborn were term born without complications in the neonatal period, all AGA. Most patients had acholic stools and dark urine. Hepatic scintigraphy showed the absence of intestinal excretion in the extra-hepatic bile

Correspondência: Ana Paula Simões
Serviço de Pediatria – Hospital S. Francisco Xavier
Estrada do Forte do Alto do Duque
1495 Lisboa Codex
Tel.: 21 301 73 50

Aceite para publicação em 27/10/99.
Entregue para publicação em 02/10/98.

duct atresia group (II) and in the intra-hepatic bile duct hypoplasia group (III). In the multifactorial transitory cholestasis group (I), all the cases showed delay of gut excretion. This examination proved to be highly important in the selection of patients for hepatic biopsy, which confirmed the diagnosis in groups II, III and V. No biopsy was conducted in patients of the other aetiologies (groups, I, IV and VI). In the approach to neonatal cholestasis perinatal history is very important, the neonatal condition (pre-term, small for dates, perinatal insults), the physical examination and the careful examination of the faeces colour for diagnosis orientation and prudent selection of complementary examinations to be carried out. The cognition of this new entity is fundamental, where cholestasis is the result of the premature condition itself associated with iatrogenic factors. Normally, the evolution is favourable and the diagnosis must not call for hepatic biopsy.

Key-Words: Neonatal cholestasis, prematurity, hepatobiliary scintigraphy.

Introdução

A hepatite neonatal e a atresia das vias biliares extra-hepáticas eram, até há poucos anos, as causas mais frequentes de colestase neonatal ^(1, 2, 3, 4). Hoje, nas unidades de cuidados intensivos neonatais, a realidade é outra destacando-se, essencialmente, a colestase de etiologia multifactorial secundária à prematuridade, sépsis, acidose, alimentação parentérica e medicamentos ^(5, 6, 7). Sem dúvida que o suporte da vida aplicado aos grandes pré-termo (recém-nascidos de muito e muitíssimo baixo peso) influenciou decisivamente os resultados e impôs uma nova visão relativamente à síndrome em questão.

Define-se a colestase como a acumulação no soro de substâncias normalmente excretadas na biliar, como a bilirrubina, o colesterol, os ácidos biliares e oligoelementos. É secundária a doenças infecciosas, malformativas, metabólicas que causam obstrução mecânica do fluxo biliar ou comprometem a capacidade excretora hepática e secretória biliar ^(1, 6, 8, 9, 10, 11).

Perante o diagnóstico de colestase é necessária uma análise criteriosa do quadro clínico e uma selecção cuidadosa dos exames complementares a efectuar. Assim, há situações que exigem um diagnóstico urgente e preciso, confirmado pela biópsia hepática, com intervenção cirúrgica precoce ^(2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16), em contraste com outras, como a colestase multifactorial, em que a evolução clínica é normalmente favorável, não sendo necessária a realização da biópsia hepática.

O objectivo deste trabalho foi o de obter a casuística da colestase neonatal nos últimos dez anos, avaliando ainda a contribuição dos exames complementares, particularmente da cintigrafia hepatobiliar, para o diagnóstico nos diversos grupos etiológicos e sua orientação clínica.

Material e Métodos

Neste trabalho analisaram-se os casos de colestase neonatal ocorridos num período de dez anos, compreendido entre Maio de 87 e Maio de 97 no Serviço de Pediatria do Hospital S. Francisco Xavier, tendo-se procedido a um estudo retrospectivo. Diagnosticaram-se 25 casos de colestase neonatal, 23 dos quais no período neonatal e dois para além deste.

Foram estudados os seguintes parâmetros: sexo, raça, idade gestacional, peso ao nascer, relação entre peso e idade gestacional (para definição do tipo de recém-nascidos), situações clínicas (asfixia, SDR, hipóxia, acidose, sépsis e NEC) e terapêuticas (alimentação parentérica, medicamentos e ventilação assistida) no período neonatal, sinais clínicos de colestase, início e fim do quadro clínico. Dos exames complementares foram considerados os valores máximos de bilirrubina total e directa durante a evolução da doença, valores máximos das transaminases e a realização de ecografia abdominal, cintigrafia hepática e biópsia hepática. Definiu-se colestase como uma hiperbilirrubinémia directa igual ou superior a 1.5 mg/dL ou excedendo 15% do valor da bilirrubina total ⁽⁵⁾.

Foram considerados como normais os seguintes valores de transaminases: TGO < 35 UI/ml e TGP < 40 UI/ml (valores de referência do Serviço de Patologia Clínica).

A cintigrafia hepática foi efectuada com technetium-99m, e todas as crianças a ela submetidas efectuaram tratamento prévio, durante 5 dias, com fenobarbital (na dose de 5 mg/Kg/dia).

Os recém-nascidos foram classificados em AIG, LIG e GIG, tendo em conta a relação entre peso e idade gestacional, de acordo com a tabela de Lubchenko ⁽¹²⁾.

Os recém-nascidos foram seguidos na Consulta de Seguimento após a alta hospitalar.

Foram por nós definidos os seguintes grupos etiológicos da colestase neonatal, tendo em conta a classificação de Oski ⁽¹²⁾:

- Grupo I:** Transitória multifactorial, secundária a prematuridade e/ou alimentação parentérica, sépsis e medicamentos.
- Grupo II:** Atresia das vias biliares extra-hepáticas.
- Grupo III:** Hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas.
- Grupo IV:** Hepatite neonatal secundária a infecções do grupo TORCHS.
- Grupo V:** Doenças metabólicas.
- Grupo VI:** Outras etiologias.

Os resultados foram analisados pelo método estatístico de Mann-Whitney.

Resultados

Quanto à etiologia da colestase obtiveram-se os seguintes resultados:

Grupo I: **Transitória multifactorial**, secundária a prematuridade e/ou alimentação parentérica, sépsis e medicamentos – 10 casos, **40%**;

Grupo II: **Atresia das vias biliares extra-hepáticas** – 4 casos, **16%**;

Grupo III: **Hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas** – 3 casos, **12%**.

Nestes dois últimos grupos (II e III) o diagnóstico foi confirmado por biópsia hepática em todos os casos (7 em 7).

Grupo IV: **Hepatite neonatal**. Neste grupo foram incluídas duas crianças com sífilis congénita (com VDRL+ com títulos de 1/32 e de 1/320) e outra com infecção congénita a CMV (com virúria positiva) – 3 casos, **12%**;

Grupo V: **Doenças metabólicas**: uma criança com doença de Refsum infantil, outra com hemocromatose congénita neonatal e ainda um RN com défice de alfa 1 anti-tripsina (fenótipo SZ) – 3 casos, **12%**;

Todos os casos foram confirmados por biópsia hepática.

Grupo VI: **Outras etiologias**: uma síndrome de bÍlis espessa e um caso sem diagnóstico etiológico não se enquadrando nos grupos precedentes – 2 casos, **8%**. Neste último caso a colestase foi muito breve e a criança não teve qualquer outra patologia associada.

Para a totalidade dos casos, o sexo masculino foi predominante (73%), com claro predomínio no grupo I (9 rapazes e 1 rapariga) e no grupo V (3 rapazes). A maioria das crianças era de raça caucasiana (69%), embora os negros predominassem no grupo II (3 negros e 1 caucasiano).

No grupo I, predominaram os pré-termo (90%), com uma média de idade gestacional de 33 semanas e um peso médio à nascença de 1802 gr. No grupo II todos os recém-nascidos foram de termo com uma média de idades gestacionais de 39 semanas e peso médio à nascença de 3191 gr.

A média das idades gestacionais, o peso médio ao nascer e a relação do peso com a idade gestacional dos restantes grupos estão representados no quadro I.

Existe significado estatístico entre a média do peso e a média da IG do grupo I e II, em que p é, respectivamente, 0,019 e 0,024.

Nos quadros II e III estão registadas, respectivamente, as situações clínicas (asfixia, SDR, hipóxia, acidose, sépsis e NEC) e terapêuticas (medicamentos, alimentação parentérica e ventilação assistida) no período neonatal, nos diferentes grupos. Os números indicam as situações encontradas.

QUADRO I

Média da idade gestacional e peso à nascença nos diferentes grupos

	IDADE GESTACIONAL	PESO À NASCENÇA	%AIG	%LIG	%GIG
GRUPO I	33,6s +/-3,43 (28-40)	1802 gr +/- 893,5 (876-3835)	70	20	10
GRUPO II	39s +/-0,82 (38-40)	3191,3 gr +/- 72,8 (3125-3290)	100	0	0
GRUPO III	35,3s +/-5 (30-40)	1626 gr +/- 985,2 (630-2600)	0	100	0
GRUPO IV	38,6s +/-2 (35-40)	2571 gr +/- 1120 (1450-4100)	33,3	33,3	33,3
GRUPO V	36,6s +/-3,3 (32-39)	2447 gr +/- 362 (1950-2800)	100	0	0
GRUPO VI	39,5s +/-0,7 (38-40)	3345 gr +/- 645 (2700-3990)	0	50	50

Nota: entre parentesis vão indicados os limites para cada grupo.

AIG - adequado à idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional; GIG - grande para a idade gestacional.

QUADRO II

Patologia no período neonatal

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V	GRUPO VI
ASFIXIA	3	0	1	0	0	1
SDR	7	0	2	1	1	0
HIPÓXIA	3	0	0	0	1	0
ACIDOSE	6	0	0	0	1	0
SÉPSIS	7	0	0	1	1	0
NEC	7	0	0	0	1	0

SDR - síndrome de dificuldade respiratória; NEC - enterocolite necrozante.

QUADRO III

Terapêutica no período neonatal

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V	GRUPO VI
VANCOMICINA	7	0	0	1	1	1
METRONIDAZOL	6	0	0	0	1	0
OUTROS MEDICAMENTOS	9	1	1	2	2	0
ALIMENTAÇÃO PARENTÉRICA	9	0	0	0	1	0
VENTILAÇÃO	7	0	1	0	1	0

Nota: outros medicamentos utilizados incluem a ampicilina, gentamicina e cefalosporinas de 3.ª geração.

Verifica-se, assim, que no grupo I (colestase transitória multifactorial) a maioria dos recém-nascidos esteve sujeita a múltiplos factores de risco, nomeadamente alimentação parentérica, sépsis, acidose e medicamentos, o que não aconteceu nos outros grupos. No grupo I todas as sépsis foram tardias, sendo o agente mais frequentemente isolado o *Staphylococcus aureus*. A alimentação parentérica neste grupo foi iniciada, em média, aos 5,7 dias de vida e a sua duração média foi de 16,7 dias.

Em relação aos parâmetros clínicos estudados, só 30% (3 em 10) dos doentes com colestase transitória multifactorial teve acolia e 10% (1 em 10) teve colúria. No grupo II (atrésia das vias biliares extra-hepáticas) 75% dos doentes (3 em 4) teve acolia e todos tiveram colúria (4 em 4). No grupo III a acolia esteve presente em todos os doentes (3 em 3). A hepatomegália esteve presente, na maioria dos casos, em todos os grupos. No grupo I (transitória multifactorial) a colestase manifestou-se, em média aos 22,6 dias de vida e a sua duração média foi de 23 +/- 12,9 (3-52) dias. Nos restantes grupos o início da colestase foi, em média, o seguinte: grupo II: 5,8 dias; grupo III: 20,8 dias; grupo IV: 2,7 dias; grupo V: 24 dias; grupo VI: 6 dias.

Os valores médios da bilirrubina total e directa atingidos pelos vários grupos encontram-se registados no quadro IV.

QUADRO IV

Média dos valores de bilirrubina total e directa

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V	GRUPO VI
BILIRRUBINA TOTAL	13,2	14,7	15,4	16,2	18,9	19,8
BILIRRUBINA DIRECTA	6,3	7,7	8,9	12	9,1	10,6

Nota: sem diferenças significativas entre os diferentes grupos.

No grupo I (transitória multifactorial) as transaminases mantiveram-se dentro dos valores normais em 40% dos doentes; aumentaram entre 2 a 3 vezes relativamente ao valor de referência em 30% dos casos, foram superiores a 3 vezes em 20%. Nos restantes grupos as transaminases mantiveram-se dentro dos valores normais em 6% dos doentes; aumentaram entre 2 a 3 vezes face ao valor de referência em 25% e foram superiores a 3 vezes o valor em 50% dos casos.

A ecografia abdominal foi realizada em 80% do total dos doentes. No quadro V encontra-se registado o número de doentes que realizaram este exame nos diferentes grupos, bem como os resultados encontrados.

QUADRO V
Resultados da Ecografia Abdominal

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V	GRUPO VI
ECOGRAFIAS REALIZADAS	7	4	3	2	3	1
NORMAIS	4	1	2	1	1	1
HEPATOMEGÁLIA	2	3	1	1	2	0
EXTASIA DAS VB	1	1	0	0	0	0

Nota: em relação ao grupo II, um dos doentes tinha, simultaneamente, hepatomegália e ectasia das vias biliares.
VB - vias biliares

A realização de cintigrafia hepática e os respectivos resultados nos diferentes grupos encontram-se registados no quadro VI. A cintigrafia hepática foi efectuada em 40% (4 em 10) dos doentes com colestase transitória multifactorial (grupo I), registando-se na totalidade destes casos um atraso na excreção do contraste (4 em 4). Foi realizada em 75% dos casos (3 em 4) do grupo II e em todos os doentes do grupo III. Nestes dois últimos grupos não houve excreção de contraste para o intestino.

QUADRO VI

Resultados da Cintigrafia Hepática

	N.º RN	N.º RN QUE FIZERAM CINTIGRAFIA	NORMAL	ATRASSO NA EXCREÇÃO	SEM EXCREÇÃO
GRUPO I	10	4	0	4	0
GRUPO II	4	3	0	0	3
GRUPO III	3	3	0	0	3
GRUPO IV	3	1	1	0	0
GRUPO V	3	2	0	0	1
GRUPO VI	2	1	1	0	0

A biópsia hepática confirmou o diagnóstico no grupo da atrésia das vias biliares extra-hepáticas, no da hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas, respectivamente, grupos II e III. Não foi efectuada nos grupos da transitória multifactorial, da hepatite neonatal nem no grupo VI (outras etiologias).

Dos lactentes com atrésia das vias biliares extra-hepáticas, dois foram sujeitos a portoenterostomia de Kasai, restabelecendo o fluxo biliar, outro foi submetido a transplante hepático estando clinicamente bem e finalmente num outro, enviado do país de origem aos 4 meses de vida, já não foi possível realizar cirurgia de Kasai estando a aguardar transplante hepático.

Das crianças do grupo I (colestase transitória multifactorial) foram revistas seis (60%) na consulta de seguimento, não mostrando qualquer sequela hepática.

Discussão

A colestase neonatal pode ter múltiplas etiologias, nomeadamente doenças infecciosas, doenças metabólicas ou alterações anatómicas, mas, hoje em dia, nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais predomina a colestase do recém-nascido pré-termo, sendo esta multifactorial e transitória, representando um grupo completamente diferente em relação ao recém-nascido de termo^(5, 6). Num significativo número dos casos é secundária a sépsis, a alimentação parentérica e a medicamentos, um conjunto de factos que ocorreu em 40% da totalidade dos casos estudados. Neste grupo a média das IG foi de 33 semanas, e o peso médio à nascença de 1802 gr, sendo 20% dos RN simultaneamente LIGs. É de salientar que 90% dos recém-nascidos deste grupo efectuou ainda alimentação parentérica prolongada e 70% teve sépsis neonatal tardia. A grande maioria não teve nem acolia nem urina escura. A evolução foi favorável, sem sequelas hepáticas, conforme se provou no seguimento.

A maior tendência para a colestase no recém-nascido é atribuível à imaturidade da função excretora hepática e à inerente susceptibilidade a agressões virais e/ou tóxicas, associada ainda a uma resposta estereotipada do hepatócito imaturo à agressão⁽²⁾.

Devido à diminuída concentração de sais biliares no recém-nascido, os quais são importantes para a solubilização da bilirrubina, a formação de precipitados de bilirrubina e rolhões biliares pode ser o mecanismo final na variedade de agentes tóxicos que causam colestase, uma vez que interferem com a delicada solubilidade ductular da bilirrubina⁽⁵⁾.

Há dois estudos^(17, 18) que relacionam a alimentação parentérica com colestase e neles foi encontrada uma correlação entre a idade gestacional e o aparecimento desta complicação.

Desconhece-se o mecanismo fisiopatológico que explique tal associação, mas pensa-se que a alimentação parentérica seja, só por si, hepatotóxica⁽¹⁸⁾. Cohen e col.⁽⁸⁾ mostraram que as soluções hidrolizadas e quatro aminoácidos (glicina, leucina, treonina e isoleucina) levam a alterações na actividade das transaminases, sugerindo que estas soluções e precisamente estes aminoácidos possam causar lesão hepática. Estes autores admitem haver rotura das membranas excretórias dos hepatócitos pelos aminoácidos, o que poderia explicar a hepatotoxicidade.

Outros autores⁽¹⁹⁾ levantam a hipótese, baseada em trabalhos experimentais, de o mecanismo etiológico ser a falta de estimulação entérica das hormonas intestinais, levando à diminuição da motilidade intestinal, favorecendo a estase e a proliferação bacteriana, com posterior formação de ácidos biliares secundários tóxicos⁽⁶⁾.

Hamilton e col.⁽²⁰⁾ descreveram a associação de sépsis com colestase, sugerindo que existe inicialmente um processo hemolítico que, posteriormente, leva a estase biliar. Por outro lado, os produtos bacterianos podem produzir lesão tóxica no sistema excretório hepatocelular⁽¹²⁾.

Jacquemim e col.⁽²¹⁾ sugeriram que a colestase no grupo de doentes pré-termo e sujeitos a hipóxia pode ser explicada pela agressão canalicular, devida à libertação de radicais livres tóxicos, que ocorre durante a isquémia/reperfusão hepática. Este factor associado ainda à imaturidade da secreção biliar pode ser responsável pela colestase em recém-nascidos pré-termo. A NEC é admitida também como factor de risco para a colestase, mas é possível que o choque e a hipóxia que levam à isquémia intestinal possam contribuir para a lesão hepática.

O metronidazol é um derivado nitroimidazólico que actua exclusivamente sobre protozoários e bactérias que se desenvolvem em meio anaeróbio. A maior parte do metronidazol absorvido é oxidado no fígado e os seus metabolitos são eliminados pelo rim. Na insuficiência hepática há acumulação desta substância. Hestin e col. descreveram a reversibilidade da colestase 15 dias após a interrupção do fármaco. Do total dos doentes do grupo I, verificámos que 60% (6/10) tinham feito terapêutica com este fármaco.

A complexa série de noxas que afectam estes recém-nascidos (hipóxia, hipoperfusão, sépsis, medicamentos e diminuição da estimulação das hormonas entéricas por impossibilidade de alimentação) podem pois combinar-se e provocar assim uma alteração importante na função excretora hepática.

A persistência de hiperbilirrubinémia conjugada não está, necessariamente, associada com a manutenção da colestase. Com a colestase prolongada, a bilirrubina conjugada liga-se covalentemente à albumina não sendo excretada nem na bÍlis nem na urina até a albumina ser degradada, mesmo quando já está restabelecido o fluxo biliar intra e extra hepático. Por outro lado, os rolhões biliares intra-hepáticos prolongam a colestase mesmo quando a agressão inicial já está resolvida⁽⁵⁾.

As características da população do grupo I contrastam com as do grupo da atresia das vias biliares, em que a totalidade dos recém-nascidos era de termo, sem complicações no período neonatal, sendo todos AIG. A grande maioria dos doentes teve acolia e urina escura. Todos os recém-nascidos do grupo III (hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas) eram LIGs, o que se encontra de acordo com os dados encontrados na literatura⁽¹⁰⁾.

O início da colestase foi tardio no grupo das transitórias multifactoriais (grupo I) e no das doenças metabólicas (grupo V), enquanto que foi precoce no grupo da hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas e no da atresia das vias biliares extra-hepáticas. No nosso estudo, e em

relação a este último grupo, não se verificou o descrito intervalo de duas semanas entre o fim da icterícia fisiológica e o início da colestase, como vem assinalado na literatura ^(1, 3, 5). Isto deve-se ao facto de duas crianças terem tido critérios para o diagnóstico de colestase logo desde o 2.º dia de vida, o que influenciou, seguramente, os resultados (2 em 4 crianças do grupo).

Verificámos também que os valores máximos de bilirrubina total e directa atingidos não tiveram variações significativas entre os vários grupos. É de salientar que na colestase transitória multifactorial (grupo I), 40% das crianças manteve as transaminases dentro dos valores normais, enquanto que na globalidade dos outros grupos este dado só se verificou em 6% dos casos. Nenhuma das nossas crianças teve associação com outras anomalias congénitas nos casos de hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas, como vem descrito na literatura ^(1, 15, 22). Nestes 10 anos não foi encontrado nenhum caso de síndrome de Alagille.

A cintigrafia hepática é considerada por muitos autores como um exame essencial para confirmar a existência de lesão anatómica, pois nestes casos não existe passagem de contraste para o intestino ^(7, 8). No entanto, se a passagem de contraste para o intestino exclui atresia das vias biliares extra-hepáticas, a ausência de passagem não indica, necessariamente, obstrução extra-hepática ⁽¹⁰⁾. O tratamento prévio, realizado em todos os nossos doentes, com fenobarbital na dose de 5 mg/kg/dia, 3 a 5 dias antes da realização da cintigrafia hepática aumenta a especificidade deste exame e reduz o número de falsos positivos, pois o fenobarbital é um potente indutor das enzimas hepáticas e acelera a excreção dos componentes biliares ^(2, 5). Neste estudo, os resultados da cintigrafia hepática demonstraram ausência de contraste no intestino no grupo das atresias das vias biliares extra-hepáticas (grupo II) e no das hipoplasias das vias biliares intra-hepáticas (grupo III). No grupo das colestases transitórias multifactoriais (grupo I), a totalidade dos casos evidenciou apenas um atraso na excreção de contraste. Os resultados dos exames complementares é, particularmente, a cintigrafia hepatobiliar devem pois ser interpretados tendo em conta as características da população em estudo. Assim, um factor muito importante na interpretação do resultado da cintigrafia é a idade gestacional e o peso à nascença. Com efeito, alguns autores ^(5, 10) referem que 50% dos RN com peso < 2.200 gr podem ter ausência de excreção do contraste. Estes autores aconselham a repetição do exame após 10 a 14 dias se houver uma elevada suspeita de atresia das vias biliares extra-hepáticas, opinião que nos permitimos discordar pelo risco de atraso no diagnóstico. É muito importante o reconhecimento do grupo de doentes suspeitos de etiologia multifactorial, nos quais a investigação etiológica não deve ser exaustiva, pois a colestase,

apesar de arrastada, é transitória e é progressivamente ultrapassada sem sequelas hepáticas quando são resolvidos os factores de agressão e é restabelecido o fluxo biliar. Tendo em conta os fundamentos teóricos da cintigrafia hepatobiliar é fácil compreender que esta população de recém-nascidos vai ter um atraso na excreção de contraste, pois existe uma imaturidade da função excretora hepática e uma inerente susceptibilidade a agressões virais e/ou tóxicas, associada a uma resposta estereotípica da hepatócito imaturo à agressão, como já foi afirmado.

A acolia esteve presente em todos os doentes dos grupos III (hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas) e em 75% dos doentes do grupo das atresias das vias biliares extra-hepáticas, enquanto que só 30% dos doentes do grupo I (multifactorial, transitória, essencialmente do grande pré-termo) teve acolia e 10% teve colúria.

A biópsia hepática, no nosso estudo, confirmou o diagnóstico nos grupos em que existia lesão anatómica que impedia o fluxo biliar (grupos II, III) e no grupo das doenças metabólicas (grupo V). Não foi realizada em nenhum doente das restantes etiologias (grupos I, IV e V), precisamente, porque o grupo I, colestase transitória multifactorial, se destaca como um todo bem individualizado (prematuridade e diversas noxas), no grupo IV se incluem as infecções do grupo TORCHS e ao Grupo VI correspondeu uma síndrome de biliar espessa secundária a hemólise por incompatibilidade Rh.

No grupo da atresia das vias biliares extra-hepáticas são urgentes tanto o diagnóstico como a intervenção cirúrgica precoce, portoenterostomia de Kasai, a qual restabelece o fluxo em 80% dos casos se for efectuada antes das 8 semanas de vida, e apenas em 20% dos casos se a intervenção for efectuada após as 12 semanas de vida ^(2, 3, 5, 7, 8, 10, 12). Nos nossos casos, três crianças foram sujeitas a intervenção cirúrgica antes das 8 semanas de vida, tendo sido restabelecido o fluxo biliar em duas delas, mas outra, apesar da precocidade da cirurgia, tal não se verificou. Esta criança foi já submetida a transplante hepático. Na criança restante já não foi possível efectuar a cirurgia de Kasai devido ao grande atraso com que foi enviada do país de origem.

Em conclusão, a história perinatal, a condição do recém-nascido (pré-termo, LIG, número de noxas), o exame físico, a observação cuidadosa da cor das fezes e o uso ponderado da cintigrafia são de extrema importância para orientação diagnóstica e decisão relativa à biópsia hepática.

O nosso estudo confirma a importância da cintigrafia hepatobiliar como um meio privilegiado na selecção de doentes que irão ser submetidos a este exame. Assim, nos doentes em que não houve passagem de radiofármaco a biópsia hepática confirmou o diagnóstico nos grupos em que existia lesão anatómica que impedia o fluxo biliar

(grupos II e III) e no grupo das doenças metabólicas (grupo V). Todas as cintigrafias realizadas no grupo das colestases transitórias multifactoriais (grupo I) mostraram atraso na excreção de contraste, facto este que permitiu que se aguardasse a evolução clínica e não fosse feita biópsia hepática a nenhum dos recém-nascidos.

Conclusões

A visão que os neonatologistas têm das colestases neonatais é, necessariamente, diferente da experiência de uma consulta e unidade de gastroenterologia infantil. A sobrevivência do grande pré-termo, sobretudo nos últimos 10 anos, tem vindo a influenciar tal visão. Sobressai agora, entre todos os casos diagnosticados, o grupo das colestases transitórias multifactoriais (40% do total dos casos) que afectou recém-nascidos pré-termo, com uma média de idades gestacionais de 33 semanas e com peso médio à nascença de 1802 gramas. Contribuíram para esta entidade, além da condição de prematuridade, também a de LIG e, fundamentalmente, o uso de alimentação parentérica, a utilização de medicamentos hepatotóxicos e a sépsis bacteriana. Neste grupo o aparecimento da colestase foi tardio (aos 22 dias de vida) e a duração foi de 23 dias, em média. Só 30% teve acolia e colúria. O grupo das atresias das vias biliares extra-hepáticas englobou apenas recém-nascidos de termo, todos AIGs, tendo a colestase surgido precocemente. A acolia foi evidenciada na maioria dos casos (75%). Quarenta por cento (40%) das crianças com colestase transitória multifactorial tiveram valores normais de transaminases, o que contrasta com todos os outros grupos (apenas 6% dos casos com valores normais). Os valores da bilirrubina total e directa não contribuíram para a diferenciação dos diversos grupos.

Na abordagem diagnóstica da colestase neonatal é muito importante a análise do quadro clínico para a selecção criteriosa dos exames complementares a efectuar. É fundamental o reconhecimento desta nova entidade, em que a colestase é o resultado da própria condição de prematuridade associada a factores iatrogénicos. A sua evolução é, habitualmente favorável e o seu diagnóstico não deve passar pela realização de biópsia hepática.

Tendo em conta os resultados deste trabalho e a revisão bibliográfica efectuada, propomos que a abordagem diagnóstica da colestase neonatal seja feita de forma distinta, consoante a história perinatal e o quadro clínico.

1 – Se estamos perante um recém-nascido pré-termo, sujeito a múltiplos factores de risco como hipóxia, alimentação parentérica, fármacos, com ou sem sépsis e no qual os exames iniciais para detecção de causas infec-

ciosas ou metabólicas foram negativos deve-se aguardar e vigiar a evolução clínica e a resolução dos problemas associados a este grupo muito particular de crianças. É fundamental, nestes casos, a monitorização da repercussão da colestase no hepatocito, com os respectivos exames complementares de diagnóstico. Se, apesar da resolução dos problemas clínicos associados, a colestase se prolonga, sem que exista uma tendência para a descida dos níveis de bilirrubina deve ser efectuada a cintigrafia hepatobiliar. A interpretação dos resultados deste exame nestes doentes também deve ser cuidadosa e várias hipóteses podem surgir:

a) Se existe excreção de radiofármaco, normal ou com atraso, está excluída a hipótese de obstrução extra-hepática e não é necessária a realização de biópsia hepática.

b) Se não existe excreção: a interpretação deste resultado da cintigrafia hepatobiliar deve ter em conta o peso do recém-nascido, porque a ausência de excreção pode não indicar, necessariamente, obstrução extra-hepática. Os recém-nascidos com peso inferior a 2.200 gr podem ter ausência de excreção do contraste, mas em alternativa à repetição do exame cintigráfico 10 a 14 dias depois, conforme o preconizado por alguns autores, será preferível realizar biópsia hepática, evitando atrasos no diagnóstico, de consequências graves.

2 – Se estamos perante um recém-nascido de termo, AIG, cujos exames iniciais para detecção de causas infecciosas ou metabólicas foram negativos, e não há factores de risco como os descritos para o grupo anterior, a cintigrafia hepatobiliar deve ser efectuada com a maior brevidade possível. Se esta não mostrar excreção para o intestino deve ser feita rapidamente a biópsia hepática, pelo elevado risco de atresia das vias biliares extra-hepáticas.

Bibliografia

1. Behrman RE, Vaughn CV. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992.
2. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; Vol. 106: 171-84.
3. Brough AJ, Berecém-nascidostein J. Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. *Pediatrics* 1969; 43(4): 519-26.
4. Zhang F, Deleuze JF, Aurias A, Dutrillaux AM, Hugon FN, Alagille D et al. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). *J Pediatr* 1990; 116: 73-7.
5. Shah HA, Spivak W. Neonatal Cholestasis: New approaches to diagnostic, evaluation and therapy. *Pediatr Clin North AM* 1994; 41(5): 943-63.
6. Oliveira A, Guimarães H, Souto A, Martins A, Mateus M, D'Orey MC e col. Colestase neonatal. Uma realidade em cuidados intensivos neonatais. *Acta Pediatr Port* 1997; 28(1): 41-4.
7. Lai MW, Chang MH, Hsu HC, Su CT, Kao CL et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis:

- a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 121-27.
8. Nadel HR. Hepatobiliary scintigraphy in children. *Semin Nucl Med* 1996; 26(1): 25-42.
 9. Tarr PI; Haas JE, Christie DL. Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral. *Pediatrics* 1996; 97(6): 828-31.
 10. Spivak W, Sarkar S, Winter D et al. Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with 99m Tc-DISIDA in neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1987; 110: 855-61.
 11. Alagille D, Estrada A, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.
 12. Avery GB, Fletcher MA, Macdonald G. Pathophysiology and management of the newborn. 4th ed. Philadelphia, JB Lipincott Company, 1994.
 13. Muwat AP. Extrahepatic biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts presenting in infancy. In: Liver disorders in childhood, 3rd ed. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1994; 79-96.
 14. Kobayashi A, Itabashi F, Ohbe Y. Long-term prognosis in biliary atresia after hepatic portoenterostomy: analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. *J Pediatr* 1984; 105: 243-5.
 15. Houwen RHJ, Zwierstra RP, Severijnen RSVM, Bouquet J, Madern G, Vos A et al. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 214-8.
 16. Michael OH, Hobeldin M, Chen T, Thomas DW, Atkinson JB. The Kasai procedure in the treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1995; 30(7): 1077-81.
 17. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64: 342-47.
 18. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg* 1993; 28(10): 1270-5.
 19. Macedo IJ, Oliveira ME, Nunes A, Bispo MA, Palminha JM. Alimentação parentérica em neonatologia. Casuística de 27 meses de uma UCI. *Acta Pediatr Port* 1995; 26(1): 7-16.
 20. Hamilton JR, Sass-korstak A: Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr* 1963; 63: 121-3.
 21. Jacquemin E, Maurage C, Borderon J CL, Gold F, Laugier J, Rolland JC. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: A possible consequence of shock and hypoxia. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 259-61.
 22. Hicks BA; Altman RP. The jaundiced newborn. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(6): 1161-75.
 23. Talty MR, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996; 174: 8-15.
 24. Miguel N, Marcelino F, Ferreira P, Pereira F, Vilarinho A. Colestase neonatal associada à alimentação parentérica total. *Acta Pediatr Port* 1996; 27(4): 681-4.
 25. Steele MI, Marshall CM, Lloyd RE, Randolph ME. Reovirus 3 not detected by reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction analysis of preserved tissue from infants with cholestatic liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 697-702.
 26. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
 27. Whitingion P F, Freese DK, Alonso ME, Schwatzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and Biochemical Findings in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 134-41.
 28. Cardona J, Houssin D, Gauthier F, Devictor D, Losay J, Hadchouel M et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome – a study of twelve cases. *Transplantation* 1995; 60(4): 339-42.
 29. Escobedo MB, Barton LL, Marchall RE, Zarkowsky H. The frequency of jaundice in neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr* 1974; 13(8): 656-7.
 30. Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J, Ziegler M, Roth K, Jacobowski D. Hyperalimentation-induced cholestasis. *Am J Dis Child* 1981; 135: 842-5.