DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA

A MINHA URINA É VERMELHA

Joana Gil

Serviço de Neonatologia
Diretor: Carlos Moniz
Departamento de Pediatria
Diretora: Celeste Barreto

1º Curso de Casos Interativos em Neonatologia
12-10-2017

CASO CLÍNICO

Diogo, 4 dias

Mãe 31 anos, saudável

IO 0/0/0/0, grupo sanguíneo 0Rh negativo

Gestação 40 semanas e 5 dias, vigiada, sem intercorrências

AgHBs, Anti-VIH 1 e 2 e VDRL negativos no 3º trimestre, não imune à toxoplasmose, imune à rubéola

Pesquisa de SGB no exsudado vaginal e retal negativo às 36 semanas

Ecografias pré-natais sem alterações

CASO CLÍNICO

Parto distócico (ventosa + fórceps)

RBA < 18 horas com líquido amniótico claro

RN masculino, IA 8/9/10

Peso 2995g (P10), comprimento 48cm (P10), PC 34cm (P10-50)

Grupo sangue 0Rh positivo, TAD negativo

Alojamento conjunto nos primeiros dois dias de vida.

Alta em D2 de vida sob aleitamento materno exclusivo, após realização de rastreio auditivo neonatal e vacinas BCG e anti-VHB. Rastreio neonatal alargado efetuado em D4 de vida.

CASO CLÍNICO

História da doença atual:

Aparentemente bem até **D4** de vida

Micções de urina de coloração vermelho/castanho escuro

Nega alteração do estado geral, irritabilidade/letargia, acolia, febre, vómitos e recusa alimentar

CASO CLÍNICO

À **observação** no SU:

Peso 2770g (-7,5% PN)

Bom estado geral. Fácies incaracterística.

Icterícia ligeira da face e tronco.

AC – tons rítmicos, sopro sistólico II/VI audível no bordo esquerdo do esterno

AP – murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios

Abd – RHA+. Globoso. Mole, depressível e indolor sem massas nem organomegalias

Sem outras alterações

CASO CLÍNICO

Que hipótese(s) diagnóstica(s) considera mais provável?

1) Icterícia fisiológica do recém-nascido
2) Icterícia colestática de etiologia a esclarecer
3) Infeção do trato urinário
4) 2 e 3
5) Nenhuma das anteriores

CASO CLÍNICO

Que hipótese(s) diagnóstica(s) considera mais provável?

1) Icterícia fisiológica do recém-nascido
2) Icterícia colestática de etiologia a esclarecer
3) Infeção do trato urinário
4) **2 e 3**
5) Nenhuma das anteriores

CASO CLÍNICO

Que exames complementares pediria numa primeira fase?

1) Hemograma e PCR
2) Bilirrubina total e conjugada, AST, ALT, FA e GGT
3) Glicose, albumina e INR
4) Análise sumária de urina e urocultura
5) Todas as anteriores

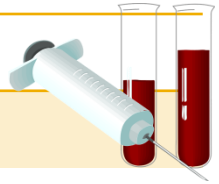
CASO CLÍNICO

Que exames complementares pediria numa primeira fase?

1) Hemograma e PCR
2) Bilirrubina total e conjugada, AST, ALT, FA e GGT
3) Glicose, albumina e INR
4) Análise sumária de urina e urocultura
5) **Todas as anteriores**

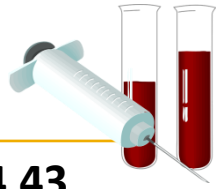
CASO CLÍNICO

Hb g/dL	13,7
Leuc /uL	12.760
Neut/Linf %	56,4 / 32,4
Plaq/uL	449.000
PCR mg/dL	0,5
BT mg/dL	**6,82**
Urina	Alaranjada Muito turva **125 leucócitos** **30 proteínas** **10 eritrócitos** **Bilirrubinúria**
Urocultura	Em curso



Internado para tratamento de suspeita de ITU

CASO CLÍNICO



Hb g/dL	12,7g	BT / BD mg/dL	**6,82** / **4,43**
Leuc /uL	12.780	AST / ALT U/L	**74** / 36
Neut/Linf %	51,9 / 35,9	FA / GGT U/L	149 / **794**
Plaq/uL	493.000	Albumina g/dL	**2,9**
PCR mg/dL	0,37	INR	0,88
Retic % / LDH U/L	2,5 / **884**	Glicose mg/dL	78

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE | HOSPITAL DE SANTA MARIA | Hospital Pulido Valente | CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Definição

1:2500 crianças

Diminuição da excreção biliar com retenção sérica dos componentes biliares (bilirrubina, ácidos biliares e/ou colesterol)

Elevação da bilirrubina conjugada é a característica predominante na maioria das causas de colestase

BC >1mg/dL se BT<5mg/dL ou BC>20% se BT>5mg/dL

Hiperbilirrubinemia conjugada não é fisiológica/normal

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

Sintomas/sinais de alarme para colestase:

- Hepatomegalia
- Diarreia
- Má progressão ponderal
- Fezes hipocólicas ou acólicas
- Colúria

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

Etiologia

Obstrutivas	Atrésia das vias biliares extra-hepáticas, quisto do colédoco, colelitíase, síndrome da bílis espessa, tumores/massas, colangite esclerosante neonatal
Infecciosas	Vírus, bactérias, parasitas
Metabólicas/ genéticas	Galactosémia, frutosémia, tirosinémia, defeitos do metabolismo lipídico, defeitos da síntese dos ácidos biliares, doenças mitocondriais Colestase intra-hepática familiar progressiva, Síndrome de *Allagile*, fibrose quística, deficiência de alfa-1-antitripsina
Endócrinas	Hipotiroidismo, pan-hipopituitarismo (displasia septo-ótica)
Tóxicas	Fármacos (furosemida, ceftriaxone, anticonvulsivantes), nutrição parentérica
Aloimune	Doença hepática gestacional aloimune (hemocromatose neonatal)
Outros	Hepatite neonatal idiopática, choque/hipoperfusão, obstrução intestinal

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE | HOSPITAL DE SANTA MARIA | Hospital Pulido Valente | CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Etiologia

Most common causes of neonatal cholestasis

Diagnosis	Proportion of young infants with conjugated hyperbilirubinemia
Extrahepatic biliary atresia	25 percent (range 2 to 55 percent)
Idiopathic neonatal hepatitis	25 percent (range 4 to 45 percent)
Infectious hepatitis (eg, CMV)	11 percent (range 3 to 38 percent)
Parenteral nutrition-associated	6 percent (range 7 to 30 percent)
Metabolic disease (eg, galactosemia)	4 percent
Alpha-1-antitrypsin deficiency	4 percent
Alagille syndrome	1 percent
Progressive familial intrahepatic cholestasis	1 percent

Causes of cholestasis in neonates and young infants. Uptodate.

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

História clínica

História familiar	• Sugestiva de doença hereditária • Consanguinidade • Irmão(s) falecido(s) no período neonatal
História obstétrica e neonatal	• Infeções congénitas • Ecografias pré-natais • Alterações da placenta • Isoimunização • Infeção neonatal
História atual	• História alimentar, má progressão ponderal • Vómitos, padrão e cor das fezes, cor da urina • Irritabilidade/letargia • Prurido • Hemorragia excessiva

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

Exame objetivo

Sinais vitais

Estado geral/sensação de doença

Somatometria

Dismorfias

Petéquias e equimoses

Sopro cardíaco

Organomegalias

Exame neurológico

CASO CLÍNICO

Que exames complementares solicitava para investigação deste caso de colestase neonatal?

1) Urocultura, serologias TORCH e virúria CMV
2) Função tiroideia
3) Doseamento de alfa-1-antitripsina
4) Ecografia abdominal
5) Todas as anteriores

CASO CLÍNICO

Que exames complementares solicitava para investigação deste caso de colestase neonatal?

1) Urocultura, serologias TORCH e virúria CMV
2) Função tiroideia
3) Doseamento de alfa-1-antitripsina
4) Ecografia abdominal
5) **Todas as anteriores**

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE | HOSPITAL DE SANTA MARIA | Hospital Pulido Valente | CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Investigação

Objetivos

1) Minimizar investigação em RN com fatores de risco conhecidos
2) Identificar os RN com sinais de alarme – RN com fezes despigmentadas ou acolia fecal → urgências cirúrgicas
3) Identificar os RN clinicamente instáveis e/ou com sinais de insuficiência hepatocelular → emergências médicas

Prioridade: doenças curáveis/tratáveis

Recém-nascido com COLESTASE

FACTORES DE RISCO PARA COLESTASE? (*)

Prematuridade, RCIU, Alimentação parentérica prolongada, Enterocolite necrotizante, Pós-operatório de cirurgia abdominal ou cardíaca, Asfixia/Choque, Fármacos

Sim → Clinicamente instável (**) e/ou com sinais de disfunção hepatocelular (***) → **Sim**

Não → Clinicamente instável (**) e/ou com sinais de disfunção hepatocelular (***) → **Sim**

Não → Clinicamente instável (**) e/ou com sinais de disfunção hepatocelular (***) → **Não** → Fezes pigmentadas?

Não → Fezes pigmentadas?

- **Sim** → **Colestase Multifactorial / Associada à APT** → EVOLUÇÃO FAVORÁVEL → **Sem necessidade de prosseguir investigação**
- **Não** → **Etiologia obstrutiva (intra ou extra-hepática?)** → **URGÊNCIA CIRÚRGICA** → Ecografia abdominal + **Referenciar Gastrenterologia / Cirurgia**

EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL (colestase persistente)

Etiologia Infecciosa: Septicemia bacteriana c/ ou s/ meningite, CMV, Herpes I e II, sífilis, hepatite B, VIH

Etiologia Metabólica: Galactosemia, Tirosinemia tipo I, Fructosemia, Argininemia, Depleção DNA mitocondrial Hemocromatose neonatal

EMERGÊNCIA MÉDICA

1ª LINHA DE INVESTIGAÇÃO:

Mãe: serologias para grupo TORCHS, AgHBs e AgHBe, VIH

Recém-nascido:

Urina: Cultura / PCR CMV, Açúcares redutores, Ácidos orgânicos

Sangue em cartão de Gutrie: rastreio neonatal "tandem mass" (succinilacetona em SOS) e galactose-1-P-uridil transferase

Sangue: Rastreio séptico, PCR Herpes e CMV (****) Gasometria com Lactato, Amónia, Aminoácidos, Ferritina, Colesterol total, CPK

Ecografia abdominal

DIETA: isenta lactose/galactose e sacarose, restrição proteica conforme o grau de disfunção hepatocelular (0,5-1,0g/kg/dia), se necessário a débito contínuo por SNG

Referenciar Doenças Metabólicas + Gastrenterologia

- **Sim** → **Etiologias infecciosas, endócrinas, metabólicas, síndromes dismórficos, e outras**

1ª LINHA DE INVESTIGAÇÃO:

- Serologias TORCHS, VIH, AgHbs e AgHbe, (**mãe**)
- Urocultura, CMV na urina, Ác. orgânicos urina
- TSH, T4 livre, cortisol, hormona crescimento
- Alfa-1-antitripsina
- Tripsina imunoreactiva (cartão Gutrie)
- Cariótipo (se estigmas dismórficos, excepto S. Alagille)
- Ecografia abdominal
- Exame fundo ocular
- Telerradiografia Tórax (vértebras)
- ECG e Eco2D

Sem diagnóstico

- **Não** → **Etiologia obstrutiva** → **URGÊNCIA CIRÚRGICA** → Ecografia abdominal + **Referenciar Gastrenterologia / Cirurgia**

Consenso Clínico Colestase Neonatal. Sociedade Portuguesa de Neonatologia. 2013.

CASO CLÍNICO

Urocultura e virúria CMV negativas

TSH e FT4 normais

Doseamento de alfa-1-antitripsina (A1AT) 43mg/dL. Repetição: 32mg/dL (VR > 100mg/dL)

Ecografia abdominal – sem alterações

Radiografia de tórax – sem cardiomegalia nem vértebras em borboleta

Ecocardiograma – sem cardiopatia estrutural

Ecografia transfontanelar – vasculopatia lenticulo-estriada

Oftalmologia – sem alterações

CASO CLÍNICO

Estudo genético para pesquisa das duas mutações mais frequentes do gene SERPINA1 associadas a deficiência de A1AT

Mutação Glu342Lys em homozigotia do gene SERPINA1

Resultado compatível com **fenótipo PiZZ**

Diagnóstico: Deficiência de alfa-1-antitripsina

CASO CLÍNICO
DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

- 1 a 10% dos casos de colestase neonatal
- Transmissão autossómica recessiva
- Apresentação mais comum (50%): hepatite neonatal com colestase com início em D4-D120 de vida e persistência até 12 meses de idade
- 10 a 15% dos doentes com fenótipo PiZZ têm colestase neonatal
- Diagnóstico: doseamento de A1AT < 100mg/dL + estudo fenotípico por eletroforese/estudo genético
- Menos de 25% progride para doença hepática terminal durante infância
- Sem tratamento específico

CASO CLÍNICO

Que terapêutica instituir perante esta causa de colestase neonatal?

1) Ácido ursodesoxicólico
2) Vitaminas lipossolúveis
3) Hormona tiroideia
4) Dieta sem lactose nem galactose
5) 1 e 2

CASO CLÍNICO

Que terapêutica instituir perante esta causa de colestase neonatal?

1) Ácido ursodesoxicólico
2) Vitaminas lipossolúveis
3) Hormona tiroideia
4) Dieta sem lactose nem galactose
5) **<u>1 e 2</u>**

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

Terapêutica de suporte:

Promoção do fluxo biliar	Prevenção de deficiências vitamínicas	Prevenção da desnutrição
• 1ª linha: Ácido ursodesoxicólico 10mg/kg/dose 12/12h • 2ª linha: Rifampicina 2-10mg/kg/dia 24/24h	• AquaDEK® 1mL/dia PO • Protovit® 15gotas/dia PO • Dosear ferro, ácido fólico, vitamina B12, cálcio, zinco séricos → Terapêutica se deficiência comprovada	• Aporte calórico: 120-150% das necessidades basais • Incluir TGCM (Pregestemil® ou Pepti-Junior®) • Se NPT: ↓ aminoácidos para 1-2g/kg/dia, não exceder dose máxima de glicose e ⊘ oligoelementos (cobre e zinco)

CASO CLÍNICO
COLESTASE NEONATAL

Terapêutica específica da causa

Atrésia das vias biliares	Portenterostomia de Kasai
Síndrome da bílis espessa	Irrigação da via biliar com soro fisiológico, drenagem cirúrgica
Fibrose quística	Enzimas pancreáticas
Hipotiroidismo	Levotiroxina
Pan-hipopituitarismo	Levotiroxina, hormona de crescimento, corticoesteróide
Infeções	Antibacteriano/antiviral/antiparasitário
Galactosemia	Dieta sem lactose/galactose e sem sacarose
Tirosinemia tipo I	Dieta pobre em tirosina/fenilalanina e NTBC
Intolerância hereditária à frutose	Dieta sem frutose, sacarose e sorbitol
Hemocromatose neonatal	Quelantes e antioxidantes

CASO CLÍNICO

Evolução clínica no internamento

Iniciado ácido ursodesoxicólico e vitaminas
Resolução da colúria, sempre sem acolia e com boa progressão ponderal
Parâmetros de infeção sempre negativos
Cumpriu 5 dias de ampicilina e cefotaxime
Alta em D14 de vida

CASO CLÍNICO

Evolução clínica após alta

Redução progressiva da BT e BD com normalização com 2 meses de vida
Sem doença pulmonar

Seguimento em consulta de hepatologia e pneumologia com crescimento adequado, sem necessidade de terapêutica

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA

A MINHA URINA É VERMELHA

Joana Gil

Serviço de Neonatologia
Diretor: Carlos Moniz
Departamento de Pediatria
Diretora: Celeste Barreto

1º Curso de Casos Interativos em Neonatologia
12-10-2017