

RELATO DE CASO

Kernicterus: relato de caso - breve revisão de literatura

Kernicterus: report of a case - brief review of the literature

Arthur Jorge de Vasconcelos Ribeiro¹, Vanessa Ambrósio Batigália², Fernando Batigália³, Fernanda Consentino Kronka⁴, Ana Luiza Arnaldo Almeida Silva Rodriguez⁵.

Médico residente do Departamento de Pediatria da FUNFARME¹, Mestre em Ciências da Saúde pela FAMERP, Médica do Setor de Emergência Pediátrica da FUNFARME - Hospital de Base², Orientador do Curso de Pós-Graduação da FAMERP³, Acadêmica da terceira série médica da FAMERP⁴, Mestre em Ciências da Saúde pela FAMERP. Chefe do Setor de Emergência Pediátrica da FUNFARME - Hospital de Base⁵.

Resumo Kernicterus é uma afecção decorrente de lesão neurológica por deposição de bilirrubina indireta nos núcleos da base que apresenta quatro períodos clínicos. O segundo período caracteriza-se por hipertonia dos músculos extensores e opistótono. As seqüelas mais comuns são atetose, distonia, sinais cerebelares ou labirínticos, surdez, parestesia do olhar conjugado para cima e alterações intelectuais. A prevenção dessa doença é possível a partir da triagem dos fatores de risco para hiperbilirrubinemia. O presente relato tem como objetivo descrever a evolução clínico-laboratorial de um recém-nascido do sexo feminino em fase 2 de kernicterus.

Palavras-chave Kernicterus; Hiperbilirrubinemia; Núcleos da Base.

Abstract Kernicterus is a neurological disease caused by deposition of unconjugated bilirubin in the basal ganglia that presents four clinical periods. The second one is characterized by hypertonia of extensor muscles and opisthotonus. The most common sequelae are athetosis, dystonia, cerebellar or labyrinthine signals, deafness, upward conjugate sight palsy and intelligence disturbances. The prevention of this disease is possible starting by investigation of the risk factors in relation to hyperbilirubinemia. This case reports the clinical and laboratorial evolution of a female newborn in the second period of kernicterus.

Keywords Kernicterus, Hyperbilirubinemia, Basal ganglia

Introdução

Kernicterus (termo alemão que significa "icterícia nuclear") é uma síndrome lesional do tecido nervoso causada por aumento da bilirrubina indireta. A doença é uma complicação rara de hiperbilirrubinemia em neonatos resultante de uma deposição preferencial da bilirrubina indireta nos globos pálidos, núcleos subtalâmicos lateral e medial, hipocampo, putame, tálamo e núcleos dos nervos cranianos (especialmente III, IV e VI pares)¹. Núcleos cerebelares e da medula oblonga também podem ser atingidos, assim como as substâncias branca e cinzenta dos hemisférios cerebrais².

A incidência exata da doença é desconhecida. Em estudos prévios feitos nos Estados Unidos entre 1984 e 1998, registraram-se 80 casos da doença. A maioria deles (cerca de 60%) ocorreu em nascidos a termo. Os níveis de bilirrubina, nestes casos, variaram de 25 a 50 mg/dl, sendo 67% desses pacientes do sexo masculino, 54% da raça branca e 95% eram amamentados no peito³. Trata-se de uma doença cuja descoberta esteve associada à doença hemolítica pelo fator Rh, porém menos de um quarto dos recém-nascidos com esta afecção apresentam hemólise⁴. Quando relacionada à tipagem sanguínea, a mais comum é aque-

la decorrente da incompatibilidade materno-fetal quanto ao antígeno D do sistema Rh, ou recém-nascidos com sangue A ou B de mães tipo sanguíneo O⁵.

Maisels⁶ afirma que o kernicterus ainda ocorre hoje em dia, apesar do conhecimento da terapêutica da hiperbilirrubinemia pelos seguintes motivos: aumento do número de crianças amamentadas ao peito (o aleitamento materno, principalmente se associado a ingestão insuficiente pela criança, pode favorecer o aumento sérico dos níveis de bilirrubina), o fato de recém-nascidos prematuros (mas próximos do termo) serem cuidados em berçários de bebês normais, curtas permanências hospitalares e a prática de se esquematizar a primeira visita de puericultura uma a duas semanas após a alta hospitalar.

A doença possui 4 diferentes períodos²:

* 1º período (com poucos dias de vida): os sintomas ainda são bastante inespecíficos como hipotonia e diminuição do estado de alerta e da alimentação.

* 2º período: as crianças que evoluem para esse período costumam ter um pior prognóstico e freqüentemente desenvolvem deficiências neurológicas permanentes. Tem-se hipertonia dos músculos extensores e opistótono.

* 3º período (crianças com mais de uma semana): caracterizado por uma diminuição, ou até desaparecimento, da hipertonia. Hipotonia é o sinal mais característico.

* 4º período ou de encefalopatia bilirrubínica crônica: inicia-se a partir do segundo ou terceiro mês, em alguns casos, ou mais tardiamente, em outros.

Existem fatores que aumentam o risco para o desenvolvimento de kernicterus. Dentre eles podem-se mencionar doenças hemolíticas (deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase, incompatibilidade dos sistemas ABO ou Rh), desordens no metabolismo hepático da bilirrubina, hipotermia (temperatura axilar <36° C por 3 a 4 horas), acidose (pH < 7,45 por mais de 2 horas), asfixia (apgar de 5 minutos < 3), hipoxemia (PO₂ < 50 mmHg por 2 horas), hipoalbuminemia (albumina < 2,5 mg%), processos infecciosos (septicemia ou meningite) e hipoglicemia⁷. Em crianças nascidas a termo, os sintomas neurológicos costumam aparecer 2 a 5 dias após a elevação dos níveis de bilirrubina não-conjugada acima de 20 mg/dl. Os prematuros são mais susceptíveis e os sintomas podem ser mais precoces⁸.

Relato do caso

G. B. T., 6 dias, sexo feminino, natural e procedente de Votuporanga (SP), recém-nascida a termo por parto cesáreo (devido a cesareana anterior, sem abortos anteriores), com peso ao nascimento de 4.370g, Apgar 9/10, estatura de 52 cm e peso de alta da maternidade igual a 4100g. Tipo sanguíneo da criança: B Rh+. Pré-natal com 5 consultas, VDRL negativo, urina I negativa, sorologia para toxoplasmose IgG e IgM negativas, glicose 75mg/dL. Tipo sanguíneo da mãe: O Rh+.

Há 1 dia evolui com hipertermia (T=38°C, persistente e refratária a dipirona e paracetamol), espasticidade, icterícia e gemência. Evoluiu com espasmos e hipertermia, quando então foi introduzido uso de hidantoína EV na dose de 20 mg/Kg, sem melhora dos espasmos. Ultrassonografia transfontanelar foi considerada normal.

Criança foi atendida no Setor de Emergência Pediátrica do Hospital de Base, e ao exame a mesma apresentava grave estado

geral, hidratada, corada, icterícia rubínica (4+/4+) zona III; dispnéia leve, hipoatividade não reativa (exceto pelo reflexo de sucção), posição de descerebração e espasticidade que cedia à movimentação passiva (Figura 1). Apresentava contrações paroxísticas e simultâneas de membros superiores (abdução dos membros superiores “em bloco”) e de membros inferiores (flexão das coxas com os membros inferiores “em bloco”). Aparelho circulatório: ritmo cardíaco regular em dois tempos, taquicardia (FC=180 bpm), sopro sistólico (1+/4+) holossistólico. Aparelho respiratório: Murmúrio vesicular presente bilateralmente, FR = 18 irpm (incursões respiratórias/minuto) e ausência de ruídos adventícios. Gasometria arterial com saturação de O₂ = 78%. Abdome: globoso, flácido, sem visceromegalias. Membros: ausência de edema, pulsos presentes. Bilirrubina total: 37,3; direta: 8,3; indireta: 29; hematócrito 38%; hemoglobina 12,7 g/dL; leucócitos 17.500/mm³; blastos 3%; segmentados 34%; eosinófilos 1%; Linfócitos 48%; monócitos 12%; plaquetas 326.000/mm³. Devido à insuficiência respiratória aguda, foi efetuada intubação orotraqueal e iniciada ventilação mecânica.

Foram então tomadas as seguintes condutas: dieta zero, sonda orogástrica em drenagem, hidratação venosa de manutenção; Ampicilina EV; Amicacina EV e Ranitidina EV, dissecação venosa e exsangüineotransfusão. Criança sobreviveu à hiperbilirrubinemia e, com 24 dias de vida, ressonância magnética evidenciou hiperintensidade de sinal nas ponderações T1 e T2 FLAIR localizada em ambos os tálamos, cápsulas internas e núcleos da base (Figura 2). Permaneceu em acompanhamento clínico no Setor de Neuropediatria do Hospital de Base até os dois meses de idade sendo que, com um mês e nove dias, submetido a exame de emissões otoacústicas que foi normal.

Discussão

O mecanismo específico pelo qual os núcleos da base são atingidos e a natureza da ação citotóxica da bilirrubina ainda não é bem conhecido. A bilirrubina em altas concentrações tem efeitos diversos e tóxicos no meio intracelular, incluindo alterações da estrutura da membrana plasmática, inibição de sistemas enzimáticos e de reações celulares (fosforilação de proteínas e de

Figura 01. Recém-nascido na segunda fase do kernicterus apresentando icterícia rubínica, posição de descerebração e espasticidade não resistente à movimentação passiva.



peptídeos)⁹.

A entrada de bilirrubina no tecido cerebral tem sido atribuída a distúrbios no equilíbrio entre a albumina e a bilirrubina na corrente sanguínea, resultando em altas concentrações de bilirrubina livre. Acredita-se também que a barreira hemato-encefálica do recém-nascido seja mais permeável, permitindo assim maior passagem de bilirrubina¹⁰. Outra explicação seria que a bilirrubina adentra o cérebro após lesar grupos celulares por asfixia, aumentando a permeabilidade nessas regiões⁸.

A partir da observação de autópsias realizadas em crianças que apresentavam os sintomas da doença, verificaram-se também lesões fora do sistema nervoso, em decorrência da toxicidade da bilirrubina indireta em altas concentrações. Necrose das células dos túbulos renais, da mucosa intestinal e de células pancreáticas foram encontradas, além da presença de cristais de bilirrubina no meio intracelular².

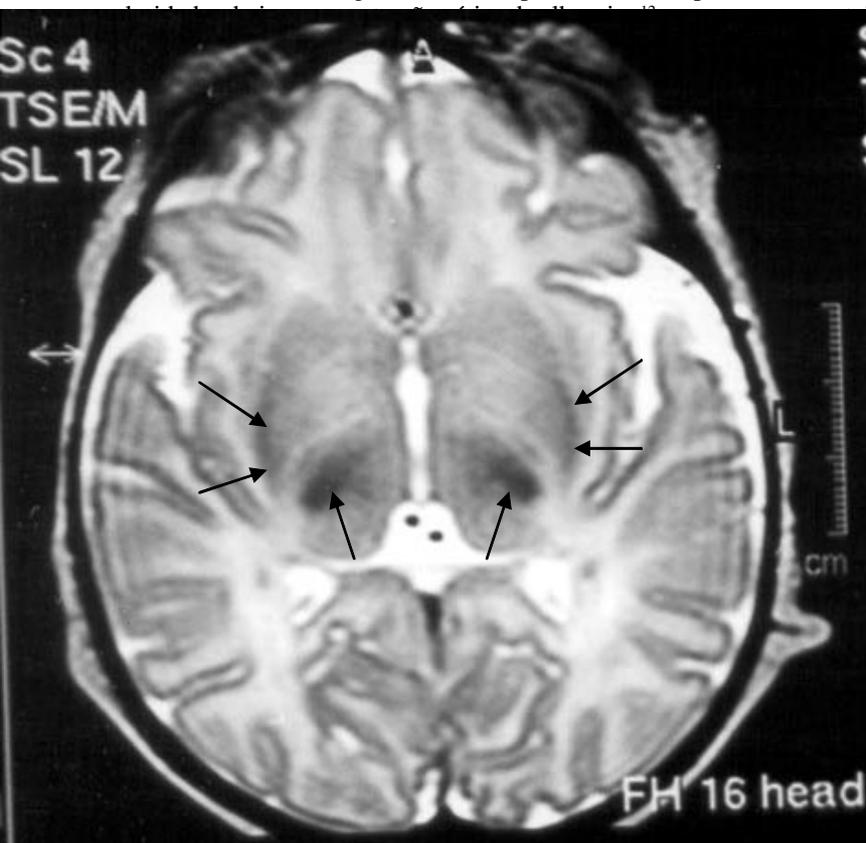
Os achados de ressonância magnética refletem os achados patológicos do kernicterus. Alta intensidade de sinal nos globos pálidos correspondem a áreas de depósito preferencial de bilirrubina não conjugada. Estudos de ressonância magnética têm indicado a margem póstero-medial dos globos pálidos como sendo a área mais sensível para lesões de kernicterus^{8,11}.

Quanto à terapêutica, o primeiro passo para o tratamento da icterícia neonatal consiste em atuar sobre os fatores determinantes da lesão neuronal pela bilirrubina, tais como: hipercapnia, convulsão, hipertensão arterial, acidose metabólica ou respiratória, asfixia, hipoxemia, sepse, hipotermia, hipoglicemia, jejum oral, infusão endovenosa de lipídios, ceftriaxona, salicilatos, os benzoatos presentes nos diazepínicos, os estabilizantes da albumina humana exógena, vasculite, pneumotórax, hiperos-

As opções terapêuticas mais utilizadas, que reduzem a ocorrência da doença, são a fototerapia e a exsangüineotransfusão. Os níveis séricos de bilirrubina para a indicação de fototerapia não são considerados de maneira uniforme. A importância da fototerapia advém do fato de a bilirrubina indireta ser uma substância insolúvel em água. A irradiação luminosa resulta em uma reação de isomerização que torna a bilirrubina indireta solúvel em água, facilitando sua eliminação pelo organismo¹³. Já a transfusão é uma terapia utilizada para remover a bilirrubina do sangue. É indicada para pacientes com níveis elevados de bilirrubina (>25mg/dl) e nos casos de níveis séricos crescentes mesmo com a aplicação das medidas terapêuticas convencionais³.

O seguimento das crianças com kernicterus inclui identificar e lidar com os sinais característicos de sua quarta fase clínica ou encefalopatia bilirrubínica crônica, tais como atetose, episódios distônicos, posturas estereotipadas dos membros, sinais cerebelares ou labirínticos e surdez (esta pode ser detectada pela aferição dos potenciais evocados auditivos, que geralmente apresentam boa correlação com os níveis de bilirrubina indireta da fase aguda)¹⁴. Em casos mais graves, acredita-se que lesões atingindo áreas corticais relacionadas à audição possam causar agnosia auditiva, paresia do olhar conjugado para cima, sinal do "sol poente" e alterações intelectuais².

O presente relato de caso enfatiza a necessidade de diagnóstico precoce, a partir de dados de exame físico e laboratoriais. O desenvolvimento de kernicterus, neste caso, sugere etiologia por incompatibilidade ABO. Estreito seguimento clínico-laboratorial de crianças com fatores de risco para kernicterus e instalação imediata da terapêutica adequada (fototerapia e exsangüineotransfusão, realizadas tardiamente neste caso) são fundamentais para a prevenção de kernicterus.



o hiperintensidade de sinal
s da base. T2 (flair)

Referências Bibliográficas

1. Carter K. Kernicterus in full-term infants. United States, 1994-1998. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50(23):491-4.
2. Manreza MLG. Encefalopatia Bilirrubínica. In: Diament A, Cypel S. Neurologia infantil. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.761-73.
3. Springer SC, Annibale DJ. Kernicterus. 2003. Disponível em: URL: <http://www.emedicine.com/ped>.
4. Gourley GR. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. Semin Neonatol 2002;7(2):135-41.
5. Almeida MFB, Daré Jr SD. Hiperbilirrubinemia: doença hemolítica do recém-nascido. In: Rugolo LMS, editor. Manual de neonatologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.189-92.
6. Maisels MJ. Encefalopatia bilirrubínica: um problema ainda presente. Clin Perinatol 2002;2:355-66.
7. Ranos JLA. Síndrome icterícia. In: Manual de neonatologia. Rio de Janeiro: Revinter; 1994. p.88.
8. Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16(4 Suppl):819-21.
9. Hansen TW. Bilirubin brain toxicity. J Perinatol 2001; 21 Supl 1:S48-62.
10. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. Clin Perinatol 2002; 29(4):765-78.
11. Shah Z, Chawla A, Patkar D, Pungaonkar S. MRI in kernicterus. Australas Radiol 2003; 47(1):55-7.
12. Almeida MFB, Lyra Filho FJC. Hiperbilirrubinemia: tratamento da icterícia neonatal. In: Rugolo LMS, editor. Manual de neonatologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.192-6.
13. Stern L, Brodersen R. Kernicterus research and the Basic Sciences: a prospect for future development. Pediatrics 1987; 79(1): 154-6.
14. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. Pediatrics 2001; 107(4):664-70.

Correspondência

Arthur Jorge de Vasconcelos Ribeiro
Av. Jamil Feres Kfuri, 100, apto. 21 - Jardim Panorama
São José do Rio Preto-SP
15091-240
e-mail: arthurjvribeiro@bol.com.br
