



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

DOENÇA HEPÁTICA ALOIMUNE GESTACIONAL: UM RELATO DE CASO

THAIS MARTINS GAVA

RIO DE JANEIRO – RJ

2022



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

DOENÇA HEPÁTICA ALOIMUNE GESTACIONAL: UM RELATO DE CASO

THAIS MARTINS GAVA

Trabalho de Conclusão da Residência Médica
em Neonatologia do Instituto Nacional de
Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira - FIOCRUZ.

Orientadora: Cynthia Amaral Moura Sa
Pacheco

RIO DE JANEIRO – RJ

2022

CIP - Catalogação na Publicação

MARTINS GAVA, THAIS.

DOENÇA HEPÁTICA ALOIMUNE GESTACIONAL: UM RELATO DE CASO
/ THAIS MARTINS GAVA. - Rio de Janeiro, 2022.
12 f.

Monografia (Residência Médica em Neonatologia) - Instituto Nacional de
Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de
Janeiro - RJ, 2022.

Orientador: Cynthia Amaral Moura Sá Pacheco.

Bibliografia: f. 12-12

1. Doença Hepática Aloimune Gestacional. 2. Insuficiência hepática
aguda neonatal. 3. Colestase neonatal. I. Título.

RESUMO

A insuficiência hepática aguda neonatal nos primeiros 30 dias de vida é uma doença rara e muito grave, com uma alta taxa de mortalidade, sendo clínico e etiologicamente diferente de insuficiência hepática aguda em crianças maiores e adultos. A causa mais comum é Hepatite Aloimune Fetal, antigamente chamada de Hemocromotose Neonatal, dentre outras causas estão infecções virais, desordens metabólicas e Linfocitose Hemofagocítica.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um recém-nascido do sexo feminino, que ficou internada no Berçário de Alto Risco do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ) com o diagnóstico de insuficiência hepática aguda decorrente da Doença Hepática Aloimune Gestacional.

Para a discutir a respeito do assunto, foi realizada uma revisão bibliográfica do tema, selecionada através de sistema de busca de dados do PUB MED e CLINICAL KEYS, com as seguintes palavras-chave: Doença Hepática Aloimune Gestacional; insuficiência hepática aguda neonatal; colestase neonatal.

Palavras chave:

Doença Hepática Aloimune Gestacional; insuficiência hepática aguda neonatal; colestase neonatal.

ABSTRACT

Acute neonatal liver failure in the first 30 days of life is a rare and very severe disease with a high mortality rate, being clinically and etiologically different from acute liver failure in older children and adults. The most common cause is fetal alloimmune hepatitis, formerly called neonatal hemochromatosis, among other causes are viral infections, metabolic disorders and hemophagocytic lymphohistiocytosis.

The objective of this work is to report the clinical case of a female newborn, who was hospitalized in the High Risk Nursery of the Fernandes Figueira National Institute of Health for Women, Children and Adolescents (IFF/FIOCRUZ) with the diagnosis of Acute liver failure due to gestational alloimmune liver disease.

To discuss the subject, a bibliographic review of the topic was carried out, selected through the PUB MED and CLINICAL KEYS data search system, with the following keywords: gestational alloimmune liver disease; neonatal acute liver failure; neonatal cholestasis.

Key words:

Gestational alloimmune liver disease; neonatal acute liver failure; neonatal cholestasis.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	7
2.	JUSTIFICATIVA	8
3.	OBJETIVO	8
4.	METODOLOGIA	8
5.	RESULTADOS	9
6.	DISCUSSÃO	11
7.	CONCLUSÃO	13
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

1. INTRODUÇÃO

Doença Hepática Aloimune Gestacional (DHAG), é a causa mais comum conhecida de insuficiência hepática aguda neonatal. DHAG é consequência da produção materna de imunoglobulina G (IgG) contra o antígeno hepático fetal. Este anticorpo atravessa a placenta e ao se ligar ao antígeno do hepatócito desencadeia a ativação da cascata de complemento que resulta na lesão e disfunção hepática.¹

Essa lesão leva a diminuição da produção de hepcidina, que resulta no aumento do transporte placentário de ferro para o fígado, diminuição da produção de transferrina e aumento da absorção de ferro em tecidos extra-hepáticos. Tecidos que comumente são afetados por siderose são: pâncreas, glândulas salivares, tireoide e miocárdio.³

O diagnóstico é feito com a documentação de siderose extra-hepática (ressonância magnética ou biópsia bucal) no contexto da doença hepática grave. Na maioria dos pacientes o quadro clínico se manifesta logo após o nascimento, a apresentação pode ocorrer, porém até 3 meses de idade. Exames laboratoriais e de imagem podem ajudar a diferenciar as causas. Os achados laboratoriais na DHAG incluem: níveis normais ou levemente aumentados de transaminases, INR (Internacional Normalized Ratio) significativamente aumentado, hiperbilirrubinemia, aumento do nível de alfa-feto proteína para a idade gestacional, aumento da saturação de transferrina com baixo nível de transferrina e aumento do nível de ferritina. Há muitas vezes história materna de morte fetal inexplicada, aborto espontâneo ou doença inexplicável ou doença hepática em irmão. Os achados na história e no exame incluem: edema ou hidropisia, prematuridade, ascite, restrição do crescimento intrauterino, oligodramnia e icterícia.⁴

Devido à gravidade e rápida progressão da doença, os profissionais devem iniciar o tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) 1g/kg enquanto o diagnóstico está sendo determinado.

Uma vez que o diagnóstico é confirmado, recém-nascidos devem ser submetidos a exsanguineotransfusão com dobro de volemia e uma segunda dose de imunoglobulina 1g/kg.³

Com essa abordagem, os centros relatam sobrevida sem transplante de 75% a 80% em comparação a 10% a 20% com base em controles históricos. A normalização do INR em DHAG pode ocorrer em até 6 semanas. O transplante pode ser considerado se o tratamento médico falhar. Entretanto, transplante é difícil nesses pacientes devido

ao seu pequeno tamanho e gravidade geral da doença. Como a recuperação pode levar várias semanas, se houver evidência de melhora com tratamento, é necessário ter paciência antes de prosseguir com o transplante. Como DHAG está relacionada à aloimunidade materno-fetal, a doença pode ser prevenida ou diminuída a gravidade em futuras gestações com administração de imunoglobulina intravenosa 1g/kg semanalmente para a mãe a partir de 18 semanas de gestação. Em um estudo com essa abordagem levou a desfechos positivos em 99% dos casos. Sem tratamento, a recorrência de DHAG em gestações subsequentes é de 92%.⁴

Este trabalho é um relato de caso de um recém-nascido do sexo feminino, com diagnóstico de insuficiência hepática devido à Doença Hepática Aloimune Gestacional observada após poucas horas de vida.

2. JUSTIFICATIVA

A Doença Hepática Aloimune Gestacional é uma doença grave e de rápida progressão. Destaca-se que, apesar de rara, tem potencial de causar grandes danos ao recém-nascido que seguindo tratamento médico adequado pode ter alguma chance de sobrevivência. A descrição deste caso clínico é importante devido ao fato de ser uma patologia rara e com poucos casos descritos na literatura.

3. OBJETIVO

Relatar um caso clínico de um recém-nascido internado no Berçário de Alto Risco do IFF – FIOCRUZ com diagnóstico de insuficiência hepática devido à Doença Hepática Aloimune Gestacional.

4. METODOLOGIA

O estudo realizado é um relato de caso de um recém-nascido do sexo feminino com diagnóstico de insuficiência hepática devido à doença hepática aloimune gestacional, internada no Berçário de Alto Risco do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro - RJ. Os dados clínicos, laboratoriais e de imagem vão ser coletados a partir de uma revisão do prontuário, após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

Para a discussão acerca do assunto, foi realizada uma revisão bibliográfica do tema, dos últimos cinco anos, selecionados através de sistema de busca de dados do PUB MED e CLINICAL KEY, com as seguintes palavras-chave: doença hepática aloimune gestacional; insuficiência hepática aguda neonatal; colestase neonatal.

5. RESULTADOS

CASO CLÍNICO

Mãe de 28 anos, primeira gestação, sem partos e sem abortos, inicia pré-natal externo em posto de saúde com 8 consultas e é encaminhada ao pré-natal de alto risco fetal do IFF/FIOCRUZ devido à alterações observadas em ultrassonografia morfológica (translucência nucal aumentada, osso nasal hipoplásico com risco aumentado de cromossomopatia), onde realiza 3 consultas antes de parto. Apresentava sorologias para Sífilis, HIV (vírus da imunodeficiência humana), Hepatite B, Hepatite C e Toxoplasmose negativas. Além disso, apresentava ecocardiografia fetal com ausência de cardiopatias complexas, culturas de urina e pesquisa de *streptococcus agalactiae* vaginal negativas. Realizou ainda no pré-natal, coleta de coombs indireto que foi negativo e cariótipo fetal com resultado de 47, XX com diagnóstico de Síndrome de Down.

Realizado parto vaginal após 11h de ruptura de membranas oculares, com 39 semanas, apresentação cefálica, líquido amniótico normo-hidramnio e meconial, sem necessidade de realização de anestesia materna. Recém-nascido recebe apgar 8 e 9, com boa vitalidade, sem necessidade de manobras de reanimação, peso de nascimento de 2.840 gramas, fâscies compatível com Síndrome de Down. Inicialmente, recém-nascido foi encaminhado à Alojamento Conjunto, porém apresenta primeira glicemia sérica de 18 mg/dL, ofertado seio materno e realizado fórmula de partida, sem melhora mantendo glicemia sérica baixa de 14 mg/dL associado à hematócrito de 65%, momento no qual foi optado por internação em UTI neonatal/Berçário de Alto Risco (BAR).

O paciente foi admitido no BAR para normalização de glicemia e policitemia, porém na admissão já foi observado icterícia e saturação de oxigênio limítrofe sem desconforto respiratório sendo necessário oxigênio a 100% com observação de diferença pré e pós ductal sendo interrogado, num primeiro momento, hipertensão arterial pulmonar (HAP). Foram colhidos exames de admissão e bilirrubina devido a icterícia com bilirrubina total (BT) de 14,7 mg/dL, colhido bilirrubinas total e frações central com resultado de BT maior que 25 mg/dL e bilirrubina direta (BD) de 15 mg/dL, caracterizado

quadro de colestase neonatal com menos de 24 horas de vida, além de plaquetopenia (plaquetas de 132.000/mm³) em hemograma e enzimas hepáticas com leve aumento (TGO 507 U/L, TGP 207 U/L, FA 355 U/L e GGT 65 U/L. Nesse momento, aventam-se hipóteses diagnósticas de doença hepática aloimune gestacional, infecções congênitas, atresia de vias biliares e erros inatos do metabolismo.

Realizado ecocardiograma com comunicação inter-atrial (CIA) tipo fossa oval pequena a moderada com shunt predominantemente esquerda-direita, comunicação inter-ventricular (CIV) perimembranosa pequena, canal arterial patente pequeno, septo interventricular muito hipertrofiado (1,2cm), assimétrico, sem prejuízo aos fluxos de saída e ausência de sinais de HAP. A ultrassonografia transfontanela com vasculopatia mineralizante bilateral em núcleos lentículo-estriados mais evidentes a esquerda, restante normal. Ultrassonografia de abdome com fígado de contorno regular, dimensões normais e textura sônica heterogênea, com aumento da ecogenicidade no lobo direito, pequenos focos ecogênicos periféricos e inespecíficos no segmento VIII, ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, hepatocolédoco com calibre normal, aumento do fluxo arterial hepático, pequena quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal, restante normal.

Paciente evolui com manutenção de necessidade de oxigênio, sendo mantida em CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas) por 3 dias e após cateter nasal de oxigênio, ao mesmo tempo que prosseguiu-se com investigação diagnóstica, colhido teste do pezinho, TORCH, PCR (reação em cadeia da polimerase) para herpes e citomegalovírus (CMV) urinário para rastreamento de infecções congênitas, além de cinética de ferro, função hepática, coagulograma, hormônios tireoidianos, lipidograma e alfa-feto proteína para rastreamento de causas de insuficiência hepática neonatal.

Foi iniciada dieta e solicitado parecer a gastroenterologia que sugeriu complementar investigação com coleta de alfa-1-anti tripsina, cobre sérico, ceruloplasmina, eletroforese de proteínas e fibrinogênio, além de início reposição de vitamina K. Em primeiro coagulograma colhido, paciente já apresenta discrasia sanguínea com TAP, PTT e INR alargados, piora de plaquetopenia (plaquetas 61.300/mm³), manutenção de BD alta acima de 15 mg/dL, culturas de rastreamento colhidas em admissão negativas, descartado infecção portanto sem início de antibiótico terapia, piora de edema sistêmico, início de ascite abdominal e quadro de anasarca. Cinética de ferro alterada, com alfa-feto proteína maior 2000 ng/dL, transferrina 175mg/dL, capacidade de ligação do ferro baixa de 25 ug/dL, ferro sérico aumentado de 272 ug/dL,

ferritina maior que 2.000 ng/ml, fibrinogênio 92 mg/dL, LDH aumentada de 1.223 e 1.022 U/L, proteína total baixa 3,79 g/dL com albumina baixa de 2,6 a 2,21 g/dL, colesterol e triglicerídios normais e HDL baixo 5 mg/dL. Os resultados de sorologias TORCH, PCR para herpes e CMV urinário foram negativos.

Paciente evoluiu com deterioração de quadro clínico, com piora de discrasia sanguínea no 6º dia de vida, com início de transfusão de plasma de 12/12h, albumina 12/12h e infusão de imunoglobulina 1g/kg, no 7º dia de vida necessita de transfusão de crioprecipitado, concentrado de sangue, intubação orotraqueal para punção venosa profunda em veia jugular interna direita por cirurgia pediátrica. No 9º dia de vida é realizada exsanguineotransfusão, realizado dissecação de veia umbilical por cirurgia pediátrica. Paciente mantém quadro clínico grave, sem resposta as medidas terapêuticas instauradas, em anasarca, mantendo albumina baixa, plaquetopenia grave, piora de BD de 20 mg/dL e melhora relativa de enzimas hepáticas, necessitando de aminas vasoativas a partir do 10º dia de vida, quando então evolui com piora gradativa de quadro clínico geral, iniciado antibiótico terapia por gravidade, realizado ecocardiograma com hipertensão pulmonar moderada, iniciado óxido nítrico, bomba diurética por oligúria e piora de função renal. Paciente não responde a nenhuma das medidas de suporte a vida, indo à óbito no 13º dia de vida devido a insuficiência hepática e renal grave e choque refratário.

6. DISCUSSÃO

Doença Hepática Aloimune Gestacional (DHAG) é uma das principais causas de insuficiência hepática aguda neonatal (IHAN), no qual ocorre destruição de hepatócitos causada pela formação de complexo de ataque à sua membrana por lesão aloimune intraútero. Os mecanismos que levam a IHAN variam com a causa e diferentes causas levam a necrose hepática aguda incluindo infecções virais, lesão isquêmica por insuficiência circulatória, defeitos cardíacos congênitos, lesão tóxica e desregulação imunológica causada por Histiocitose Linfoproliferativa Hemofagocítica.

Outras possíveis causas são a substituição de hepatócitos por um processo infiltrativo causado por Leucemia Congênita ou Mielodisplasia, disfunção de organelas secundária à citopatia mitocondrial, esteatose e colestase causadas por lesão tóxica, além de Galactosemia e Tirosinemia. Dentre esses, os mais comuns permanecem sendo idiopática, metabólica, infecções virais, DHAG e choque. ⁴

O fato de não haver casos entre descendentes de irmãos do recém-nascido afetado e a falta de uma mutação conhecida descartaram a etiologia genética desta doença.³

No caso relatado, o paciente inicia sinais de IHAN logo após o nascimento como o observado nos estudos que descrevem uma atividade necroinflamatória grave do parênquima do fígado nos primeiros dias de vida levando a falência hepática.

A Hepatite Fetal Aloimune ocorre junto com a icterícia, coagulopatia, níveis de transaminases ligeiramente elevados (duas ou três vezes o valor normal), hipertensão, ferritina (95% dos pacientes têm um nível de ferritina de aproximadamente 800 ng/ml) e altos níveis de saturação de ferro. A ferritina é uma proteína de fase aguda que também é aumentada em outras causas de falência hepática aguda neonatal, principalmente hepatite viral.³

No caso em questão, o paciente apresentou icterícia com bilirrubina total (BT) maior que 25 mg/dL e bilirrubina direta (BD) de 15 mg/dL, além de plaquetopenia (plaquetas de 132.000/mm³) e enzimas hepáticas com leve aumento (TGO 507 U/L, TGP 207 U/L, FA 355 U/L e GGT 65 U/L). Cinética de ferro alterada, com alfa-feto proteína maior 2000 ng/dL, transferrina 175 mg/dL, capacidade de ligação do ferro baixa de 25 ug/dL, ferro sérico aumentado de 272 ug/dL, ferritina maior que 2000 ng/mL e fibrinogênio 92 mg/dL.

As sorologias do pré-natal eram negativas e os resultados das sorologias realizadas durante internação para toxoplasmose, rubéola e herpes foram negativas, além de PCR para herpes e citomegalovírus urinário negativos.

Os estudos recentes preconizam para terapêutica infusão de imunoglobulina intravenosa e exsanguinotransfusão realizado em média no décimo primeiro dia de vida por meio de cateteres venosos centrais (umbilical ou veia central) relatando sucesso de tratamento em 83,3% dos casos.²

No paciente em questão foi realizada infusão de imunoglobulina no sexto dia de vida e exsanguinotransfusão no nono dia de vida por via venosa central, porém nesse caso não foi observado melhora de quadro clínico de paciente.

É difícil o diagnóstico de recém-nascidos com DHAG na medida que não há descrição clínica, bioquímica, radiológica ou padrão histológico da doença. A realização de biópsia hepática, biópsia de glândula salivar e ressonância magnética dá suporte ao diagnóstico quando evidencia um típico padrão de deposição de ferro intra e extra hepático.²

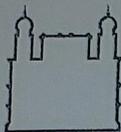
Tal procedimento não foi realizado no paciente que manteve gravidade clínica durante toda internação.

7. CONCLUSÃO

Doença Hepática Autoimune Gestacional é uma doença rara, que deve ser cogitada sempre que o recém-nascido apresentar sinais de insuficiência hepática com aumento de bilirrubina direta e dos níveis séricos de enzimas hepáticas sem envolvimento de lesão de outro órgão alvo. É uma doença grave e de rápida progressão com alta taxa de morbimortalidade necessitando de abordagem igualmente rápida e eficiente, ainda assim com chances de sequelas e falha terapêutica dependendo da extensão do acometimento sistêmico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neonatal Acute Liver Failure, Taylor, Sarah A., Whittington, Peter F., Departamento de Pediatria, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, , Liver transplantation, February 24, 2016.
2. Early Exchange Transfusion to Treat Neonates with Gestational Autoimmune Liver Disease: An 11 year Cohort Study, Hendrik S. Fischer, Christian Stauder, Hannes Sallmon, Stephan Henning and Christoph Bührer, JPGN, volume 70, number 4, April 2020.
3. Neonatal Acute Liver Failure: A Diagnosis Challenge, Mirta Ciocca, M.D and Fernando Alvarez, M.D, Arch Argent Pediatr, 2017, 115 (2):175-180.
4. Neonatal Acute Liver Failure, Catherine Larson-Nath, MD, Bernadette E. Vitola, MD, Clin Perinatol 47 (2020) 25-39.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF
INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Rio de Janeiro, 7 de 11 de 2022.

Do: Supervisor do Programa de Residência Médica em
Neonatologia

Para: Secretaria Acadêmica

Declaro que o (a) residente médico(a)
Thaís Martins Gava foi considerado(a)
aprovado(a) com conceito A após apresentação do Trabalho de
Conclusão de Curso à banca examinadora, intitulado
“ DOENÇA HEPÁTICA ALOIMUNE GESTACIONAL: UM RELATO DE CASO
_____”, sob a orientação do
professor Cynthia Amaral Moura Sá Pacheco. O referido trabalho é parte
integrante dos pré-requisitos necessários para obtenção do certificado de
conclusão da Especialização em modalidade de Residência Médica em
Neonatologia.

Cynthia Amaral Moura Sá Pacheco
(Assinatura do(a) orientador (a))

Paulo Nassier Potrovan Raus
(Assinatura do (a) examinador (a))

Atenciosamente,

Amachado
Supervisor(a) do Programa

Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22250-020

Tel.: (0xx21) 2554-1700 – Fax.: (0xx21) 2553-8094

<http://www.iff.fiocruz.br>