

ENCEFALOPATIA BILIRRUBÍNICA (KERNICTERUS)

Aspectos Fisiopatológicos e Clínicos

Paulo R. Margotto

Prof. do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde
(ESCS)/SES/DF

www.paulomargotto.com.br

pmargotto@gmail.com

“Kernicterus é somente prevenível, mas a severa hiperbilirrubinemia é prevenível e tratável” (Buthani VK, Johnson L, 2006).

Definição

O kernicterus (do alemão kern ou núcleos + ikteros, icterícia) é uma condição resultante da toxicidade da bilirrubina às células dos gânglios da base e diversos núcleos do tronco cerebral (kernicterus é um diagnóstico patológico que se caracteriza pela impregnação da bilirrubina nos núcleos do tronco cerebral e refere-se à coloração amarelada destas áreas nucleares). Na prática clínica, a palavra kernicterus é usada intercambiavelmente com o termo encefalopatia bilirrúbinica (esta se refere às manifestações agudas da toxicidade da bilirrubina nas primeiras semanas de vida, enquanto kernicterus refere-se às seqüelas clínicas permanentes da toxicidade bilirrúbinica).

Nos anos 50, com o uso da exsangüineotransusão, houve grande diminuição do kernicterus nos recém-nascidos (RN) a termo, sendo então a atenção desviada para os RN pré-termos. Nos anos 70 houve uma diminuição do kernicterus nos RN pré-termos como resultado de um cuidado geral melhor e uso precoce de fototerapias. Nos RN pré-termos extremos, o kernicterus tem sido relatado com baixos níveis de bilirrubina (8mg%). Vários outros componentes da patogênese do kernicterus não se relacionam ao nível sérico de bilirrubina, como a capacidade de reserva de ligação à albumina, acidose, nível sérico de albumina, uso de drogas que competem com a bilirrubina pela albumina e a duração do contato entre bilirrubina livre ou ligada a albumina e o endotélio cerebral.

Quase todas as crianças recentemente descritas com kernicterus apresentam níveis de bilirrubina muito altos (superiores a 30 mg%). Em RN próximos ao termo, tem sido descrito kernicterus com níveis de bilirrubina entre 5,2 a 14,4 mg%, enfatizando que estes RN eram muito doentes.

Fisiopatologia

A bilirrubina livre é tóxica às sinapses e lesa os neurônios e as organelas celulares. A necrose neuronal precoce é seguida por perda celular, gliose e desmielinização nas áreas afetadas. A bilirrubina causa lesão neuronal em áreas específicas do cérebro com a mais alta utilização de oxigênio, principalmente o globo pálido, certos núcleos talâmicos, núcleos subtalâmicos, substância negra, hipocampo, hipotálamo, núcleos do VIII par craniano. No kernicterus as lesões são mais freqüentes no globo pálido (especialmente na borda posteromedial) e núcleos subtalâmicos.

O envolvimento dos neurônios do córtex cerebral não é uma característica do kernicterus; quando presente, parece estar relacionado primariamente com a injúria hipóxico-isquêmica concomitante.

Aproximadamente 50% dos recém-nascidos com kernicterus observados na autópsia também apresentam lesões extraneurais, como, necrose de células tubulares renais, da mucosa intestinal e de células pancreáticas.

A teoria de que o Kernicterus não ocorre na ausência de algum grau de hipoxia no sistema nervoso central (SNC) pode explicar a sua ocorrência em situação de baixa concentração de bilirrubina, como 5-15 mg% nos RN pré-termos.

É importante o reconhecimento dos fatores que aumentam a incidência de Kernicterus:

- hipoglicemia;
- hipercapnia;
- acidose;
- hipotermia;
- hipoxia;
- infecção bacteriana;
- hipoalbuminemia;
- hemólise aguda.
- administração de drogas que competem com a bilirrubina na ligação com a albumina (benzoatos, salicilatos, sulfanomidas, ceftriaxona, ibuprofeno, diuréticos, como furosemide, clorotiazida, ácido etacrínico).

A ceftriaxona é uma potente deslocadora da bilirrubina da albumina, com potencial de induzir encefalopatia bilirrubínica nos RN predispostos. O deslocamento da bilirrubina da albumina pela ceftriaxona é mais potente que o deslocamento produzido pelo sulfisoxazole.

A hipoxia, a acidose e a infecção podem desempenhar um papel importante no sentido de “preparar” estas células para serem lesadas, aumentando a sua afinidade pela bilirrubina ou modificando a barreira hematoencefálica.

Na patogênese do Kernicterus, a bilirrubina indireta livre move-se do plasma para o neurônio, movimento este, resultante da quantidade e da qualidade (forte ou fraca) da ligação da bilirrubina com a albumina (a capacidade de ligação da albumina com a bilirrubina é menor no RN pré-termo e no RN a termo doente, além destes pacientes apresentarem menor concentração sérica de albumina).

Como ocorre a morte neuronal pela bilirrubina: sabemos que há uma morte celular tanto in vivo ou in vitro. O mecanismo desta morte celular se baseia no nível de cálcio intracelular. A bilirrubina atua prejudicando a homeostase do cálcio intracelular, que é o principal mecanismo da morte celular em modelos de isquemia. Há sempre um receptor que permite a entrada da bilirrubina nas células, mas também ela é bombeada para fora. Se há ruptura deste influxo e efluxo podemos ter a neurotoxicidade. A MDRI (energy dependent multidrug resistant transporter) ou P-glicoproteína é um dos transportadores envolvidos no efluxo; ela é expressa nas células endoteliais dos capilares da barreira hematoencefálica, astrócitos e no plexo coróide. A bilirrubina livre é um fraco substrato para a MDRI. A inibição da P-glicoproteína potencializa a apoptose induzida pela bilirrubina.

A entrada da bilirrubina no cérebro pode aumentar em condições como: alterações da permeabilidade da barreira hematoencefálica (hiperosmolaridade, severa asfixia - havendo rompimento desta barreira, o complexo bilirrubina-albumina move-se rapidamente para o espaço extracelular do cérebro); tempo de trânsito prolongado, como no aumento da pressão venosa; aumento do fluxo sanguíneo, como na hipercapnia; aumento da taxa de dissociação (alteração na ligação bilirrubina-albumina), como ocorre nos RN doentes.

Outros mecanismos de defesa celular que o cérebro possui, que ajuda a uma certa reversibilidade destas alterações da encefalopatia induzida pela bilirrubina incluem: outros transportadores, incluindo MDRI e fatores anti-apoptóticos. Estes mecanismos de defesa podem ser bem frágeis nos RN prematuros.

Na era pré-ressonância magnética, somente os estudos de pós-mortem podiam confirmar kernicterus. Crucial para o diagnóstico é o reconhecimento do tipo de lesão neuronal seletiva envolvendo o globo pálido e os núcleos subtalâmicos com residual gliose, contrário ao que ocorre na lesão hipóxico-isquêmica (envolve o putamen e o tálamo). O envolvimento do globo pálido na asfixia não é obrigatório e freqüentemente é leve. Outras regiões também vulneráveis ao kernicterus são: núcleo dentado, hipocampo, substância negra, hipotálamo, núcleo do VIII par craniano e oliva inferior. A leucomalácia, quando presente nos RN pré-termos, é improvável ser causada pela hiperbilirrubinemia.

A lesão no globo pálido pela bilirrubina é independente da maturação. Já a lesão talâmica é um marcador proeminente da asfixia global, mesmo no terceiro trimestre do feto.

Na encefalopatia perinatal hipóxico-isquêmica ocorre envolvimento principalmente do putamen, o tálamo, o núcleo caudado (áreas estas da gânglia basal que não são afetadas no kernicterus), além do córtex e da substância branca periventricular. As lesões no putamen e tálamo na encefalopatia hipóxico-isquêmica se apresentam na ressonância magnética como áreas de sinal anormal de alta intensidade no putamen posterior e tálamo ventrolateral. Na encefalopatia hipóxico-isquêmica, as vias excitatórias glutamatérgicas para o putamen e o tálamo estão superativas, mas o globo pálido pode ser protegido devido a sua atividade estar silenciada pela atividade neuronal inibitória. Em contraste ao descanso da atividade neuronal relativamente alta no globo pálido e núcleo subtalâmico torna esta área mais vulnerável ao estresse oxidativo menos intenso das toxinas mitocondriais, tais como a bilirrubina ou de distúrbios genéticos mitocondriais.

Hayashi et al dividiram os casos de paralisia cerebral atetóide em dois grupos: 1) Grupo globo pálido e núcleos subtalâmicos (relacionado à severa hiperbilirrubinemia) e 2) grupo tálamo-putamen (relacionado à asfixia neonatal). Os pacientes do grupo tálamo-putamen mostraram menor habilidade mental e apresentaram mais convulsões intratáveis do que o grupo globo pálido. No grupo globo pálido, a espasticidade rígida foi demonstrada com freqüência, assim como movimentos atetóticos.

Clínica

Praagh, em 1961, estabeleceu uma cronologia de 4 fases clínicas do Kernicterus, a partir do estudo de 31 casos de Kernicterus em 882 casos de doença hemolítica:

- Fase I: hipotonia, letargia e reflexo de sucção débil nos primeiros 2 a 3 dias;
- Fase II: espasticidade, opistótono e febre;
- Fase III: aparente melhora, instalando-se, geralmente, no fim da primeira semana, com diminuição da espasticidade;
- Fase IV: incide, geralmente, aos 2 a 3 meses de vida, com sinais sugestivos de paralisia cerebral.

Na fase crônica os sobreviventes podem desenvolver uma forma severa de paralisia cerebral atetóide, perda da audição, displasia dentária, paralisia do olhar fixo para cima e deficiências no aprendizado, memória e comportamento adaptativo, conseqüência do comprometimento do hipocampo.

O espectro de neurotoxicidade da bilirrubina varia das manifestações sutis até manifestações por falta de coordenação por disfunção extrapiramidal, incluindo aqui isoladamente a neuropatia auditiva e perda auditiva neurosensorial. Estas manifestações vão depender da forma que a intervenção foi oferecida no caso de hiperbilirrubinemia. Há um consenso de que a prevenção da hiperbilirrubinemia previne o kernicterus. Também sabemos que o kernicterus pode ser diagnosticado por uma ressonância magnética evidenciando sinal de alta intensidade no globo pálido.

No RN pré-termo, a apresentação do kernicterus é menos evidente; eles podem não apresentar os sinais clássicos do kernicterus. A mortalidade ocorre em aproximadamente 50% nos RN a termo e praticamente 100% nos RN pré-termos

A clínica neurológica pela lesão bilirrubínica varia de sinais muito simples, como letargia, dificuldade para se alimentar associados à alteração a tônus muscular (pode ter hipotonia ou hipertonia: o bebê com encefalopatia pela bilirrubina tem uma mudança rápida de tônus, passando da hipotonia para hipertonia rapidamente), o tipo de choro específico e o comportamento letárgico. Nas situações irreversíveis, temos hipertonia, convulsão, apnéia, choro estridente e inconsolável. Os bebês que sobrevivem a encefalopatia aguda pela bilirrubina têm seqüelas, sendo a neuropatia auditiva (perda auditiva) muito mais comum. Uma característica desta neurotoxicidade é a dificuldade de diferenciar entre sons e tons. Estas crianças apresentam comumente refluxo gastroesofágico e incapacidade de dormir. Estes sinais aparecem nos 3 primeiros meses. Com 1 ano de idade, aparecem os sinais de hipertonicidade, falta de coordenação e atetose. Estas crianças não têm retardo mental. Do ponto de vista intelectual, estas crianças estão dentro da normalidade. A função extrapiramidal é que apresenta distúrbio. Eles são bons em matemática, por exemplo. Quando se tornam adolescentes, eles conseguem controlar o tônus muscular e atetose, mas parecem crianças com retardo do desenvolvimento.

Neuroimagem

As imagens apresentam-se, na ultra-sonografia cerebral, como uma hiperecogenicidade bilateral e simétrica em ambas regiões do globo pálido (geralmente não cavitam) e na ressonância magnética, como um sinal de alta intensidade no globo pálido bilateralmente. Vejam as imagens, realizadas no 50º dia de vida (Fig. 1-ultra-sonografia) de um RN do sexo feminino, 25 semanas e 4 dias de idade gestacional, peso de 900g, Apgar de 8 e 10 que apresentou várias complicações inerentes a prematuridade (nível de bilirrubina variou de 4,8 a no máximo 8,37mg%.) e com 38 semanas de idade pós-concepção (Fig. 2: ressonância magnética).



Fig.1: Hiperecogenicidade bilateral e simétrica em ambos globos pálidos (setas) (Govaert et al)

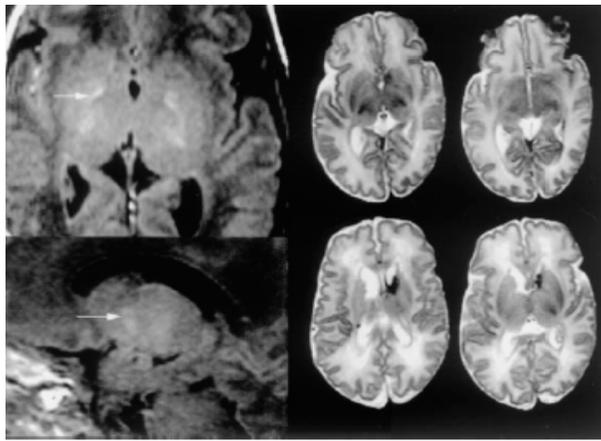


Fig. 2: Ressonância magnética com 38 semanas de idade gestacional pós-concepção, evidenciando sinal de alta intensidade anormal no globo pálido (setas) em T1, mas não observado em T2 (Govaert et al)

No caso que tivemos recentemente, o RN (a termo) deu entrada na Emergência de Pediatria com uma bilirrubina total de 57mg%, apresentando-se com opistótono e grande irritabilidade. A ressonância magnética evidenciou sinal de alta intensidade anormal no subtálamo (Fig.3)

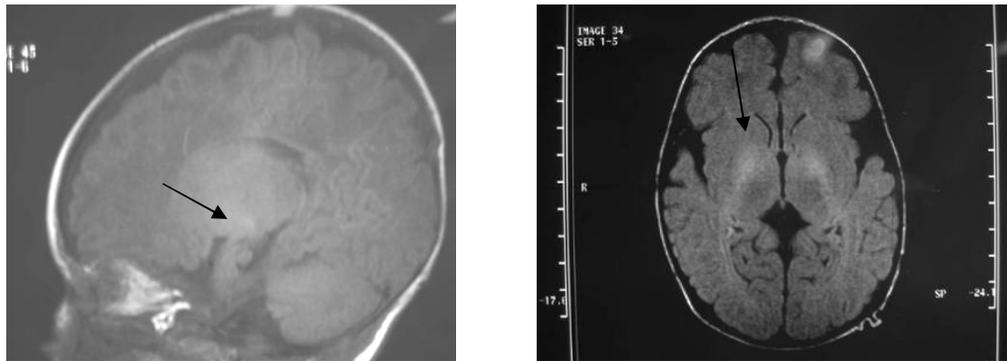


Figura3. Ressonância magnética, evidenciando (setas) sinal de alta intensidade no subtálamo (Paulo R. Margotto)

A ressonância magnética é uma poderosa prova para estudos de anatomia e para avaliar as alterações que ocorrem com o desenvolvimento do cérebro. O kernicterus pode ser suspeito no período neonatal com dados clínicos específicos, laboratoriais e de imagem. A ressonância magnética tem um valor crucial, mas o sinal muda em T1 e T2. Os estudos confirmam os achados de anormalidades do sinal em T1 e em T2 na ressonância magnética feita mais precocemente. O padrão de lesão precoce pode ser identificado na ultra-sonografia cerebral.

Quanto à clínica do kernicterus e os achados de neuroimagem: as duas principais saídas do corpo estriado (núcleo caudado, putamen e globo pálido), as vias estriatopalidal direta e indireta, modulam a saída da gânglia basal para as vias talamocorticais. Hipercinesias e discinesias podem ser causadas por uma diminuição da saída do globo pálido interno. No kernicterus, a lesão aos núcleos subtalâmicos e globo pálido pode reduzir a excitação do globo pálido interno/ substancia negra, desinibindo a ativação motora tálamo-cortical, resultando assim no aparecimento de movimentos atetóticos. Ou seja, a destruição das saídas do globo pálido reduz o influxo inibitório ao tálamo motor e a desinibição do tálamo leva aos movimentos excessivos da atetose e a distonia do kernicterus. Os defeitos na função dos gânglios basais (às vezes denominados lesões extrapiramidais) são caracterizados por alterações do tônus muscular, pobreza de movimentos voluntários (acinesia) ou movimentos involuntários anormais (discinesias).

O risco do kernicterus no recém-nascido é uma certeza biológica se a progressão da hiperbilirrubinemia é inadequadamente monitorada ou tratada ou quando há uma predileção do recém-nascido.

A abordagem agressiva dos RN pré-termos, eliminando os fatores que transformam a bilirrubina em neurotoxina (hipoxemia, acidose, hipoglicemia, infecção) e dos RN que nos chegam com grave hiperbilirrubinemia (uso de 1g/kg de albumina seguida de exsangüineotransfusão, fototerapia intensiva e hidratação venosa) pode evitar seqüelas devastadoras. Atenção deve ser dada à amamentação inadequada e a alta precoce das nossas Unidades de RN com 35, 36 e 37 semanas (o risco destes RN apresentarem hiperbilirrubinemia acima de 20mg% é 5 vezes maior em relação ao RN a um RN de 40 semanas).

O Kernicterus é devastador, porém, evitável.

Bibliografia

- Ahlfors CE. Effects of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 144:386-8, 2004
- Araújo MCK, Ramos JLA, Vaz FAC. Icterícia neonatal. *Pediatria Moderna* 2000; XXXVI:84-90
- Brodersen R, Robertson A. Ceftriaxone binding to human serum albumin: competition with bilirubin. *Mol Pharmacol* 1989; 36:478-83
- Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine-Disease of the fetus and infant*, Sixth Edition, Mosby, St Louis, 1997, p. 1345-1389
- Maisels J. Phototherapy-traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001; 21(Supp. 1): S93-S97
- Perlman JM. Kernicterus findings at autopsy in two sick near term infants. *Pediatrics* 1997; 99:612-5
- Praagh RV. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 1961; 28:870-4
- Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ. *Neurology of newborn*, Third Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1995, p. 490-514
- Margotto PR. Hiperbilirrubinemia indireta. *Boletim Informativo Pediátrico -Enfoque Neonatal (BIP)*, Brasília, N° 31, 1983
- Yeung Charp-Yung, Ngai Kin-Chun. Cytokine and endotoxin-enhanced bilirubin cytotoxicity. *J Perinatol* 2001; 21(Supp. 1):S56-S58
- Shapiro S. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005;25:54-59
- Sugama S, et al. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol* 2001;25:328-331
- Govaert P, et al. Changes in globus pallidus with (pre) term kernicterus. *Pediatrics* 2003;112:1256-1263
- Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003;29:410-421
- Harris MC, et al. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirrubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-1080
- Martich-Kriss V, et al. MR findings in kernicterus. *Am J Neuroradiol* 1995;16:8149-821
- Buthani V. Prevenção da injúria cerebral pelo kernicterus. 5º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro, 28 a 30 de setembro de 2006 (disponível em www.paulomargotto.com.br, Síndromes Ictéricas)

-Buthani V. Manuseio da hiperbilirrubinemia no recém-nascido pré-termo. 5º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro, 28 a 30 de setembro de 2006 (disponível em www.paulomargotto.com.br, Síndromes Ictéricas)

-American Academy of Pediatrics Subcommittee on hiperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316