

## Encefalopatia bilirrubínica – um relato de caso

### Bilirubin encephalopathy – report of a case

DOI:10.34119/bjhrv7n1-018

Recebimento dos originais: 01/12/2023

Aceitação para publicação: 02/01/2024

#### **Maria Carolina Rios Fonseca**

Residente de Pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: mcarolinarios96@gmail.com

#### **Glucia Regina Paiva Oliveira**

Neurologista Pediátrica pelo Hospital de Base do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: glaumed@gmail.com

#### **Larissa Ramos Xavier de Castro**

Residente de Pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: larirxc@gmail.com

#### **Luiza La Rocca Ganho de Bittencourt**

Residente de pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: luizaslaroccaf@gmail.com

#### **Ana Carolina da Bouza Ferreira**

Residente de Pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: carolbouzaf@gmail.com

#### **Sylvia Christina Sarkis Lima**

Residente de Pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: sylviachristinaa@gmail.com

#### **Cinthia Mares Leão**

Residente de Pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: cinthia.mares@gmail.com

**Julyana Raíssa dos Santos Leite**

Residente de Pediatria pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Instituição: Hospital Regional de Taguatinga

Endereço: St. C Norte Área Especial, 24, Taguatinga, Brasília - DF, CEP: 72115-902

E-mail: julyanax2@gmail.com

**RESUMO**

A encefalopatia bilirrubínica crônica (*Kernicterus*), é uma complicação grave e rara da hiperbilirrubinemia neonatal decorrente do depósito de bilirrubina no sistema nervoso central, principalmente nos núcleos pálidos, subtalâmicos hipocampo, putâmen e tálamo. A apresentação clínica ocorre em quatro fases, desde letargia e hipotonia até paralisia cerebral espástica, distúrbio de deglutição e perda auditiva. O diagnóstico é feito de forma retrospectiva, envolvendo o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e achados típicos em exames de imagem, como a ressonância nuclear magnética (RNM). O acompanhamento clínico multidisciplinar é fundamental após o diagnóstico para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No presente relato de caso, apresentaremos um paciente de 1 ano e 3 meses que nasceu de parto cesáreo, termo e grande para idade gestacional, recebeu alta do alojamento conjunto com 72 horas de vida, dificuldade de sucção, baixo ganho de peso e icterícia no primeiro mês de vida, foi encaminhado com 30 dias de vida para um hospital da rede pública do Distrito Federal, evoluiu com anemia hemolítica com necessidade de transfusão de hemácias, após alta do serviço foi acompanhado ambulatorialmente. No quarto mês de vida foi observado em consulta de rotina atraso no desenvolvimento psicomotor e após diversos exames complementares foi diagnosticado com encefalopatia bilirrubinúrica.

**Palavras-chave:** kernicterus, encefalopatia bilirrubinúrica, hiperbilirrubinemia.

**ABSTRACT**

Chronic bilirubin encephalopathy (*Kernicterus*) is a serious and rare complication of neonatal hyperbilirubinemia resulting from the deposition of bilirubin in the central nervous system, mainly in the subthalamic pale nuclei, hippocampus, putamen and thalamus. Clinical presentation occurs in four stages, from lethargy and hypotension to spastic cerebral palsy, swallowing disorder, and hearing loss. The diagnosis is retrospective, involving delay in neuropsychomotor development and typical findings on imaging tests, such as nuclear magnetic resonance. (MRI). Multidisciplinary clinical follow-up is essential after diagnosis to improve patients' quality of life. In this case report we will present a patient aged 1 year and 3 months who was born by cesarean section, full-term and large for gestational age, was discharged from rooming-in at 72 hours of age, with difficulty sucking, low weight gain and jaundice. In the first month of life, he was referred to a public hospital in the Federal District after 30 days of life, he developed hemolytic anemia requiring blood transfusion, after discharge from the service he was followed up on an outpatient basis. In the fourth month of life, a delay in psychomotor development was observed during a routine consultation and, after several complementary tests, he was diagnosed with bilirubin encephalopathy.

**Keywords:** kernicterus, bilirubin encephalopathy, hyperbilirubinemia.

## 1 INTRODUÇÃO

*Kernicterus* é uma palavra de origem alemã (kern:núcleos e ikteros:icterícia). O kernicterus encefalopatia induzida pela bilirrubina, é uma doença neurológica causada pela definida pela descoloração amarelada dos núcleos cinzentos profundos no cérebro, tronco cerebral e cerebelo, A bilirrubina causa lesão neuronal em áreas específicas do cérebro, principalmente globus pallidus, núcleos talâmicos e subtalâmicos, substância negra hipocampo, hipotálamo e núcleos do VIII par craniano<sup>10</sup>.

Não se sabe, ao certo, quais os mecanismos de toxicidade cerebral da substância, no entanto sabe-se que a neurotoxicidade induzida pela hiperbilirrubinemia depende de uma interação complexa entre o nível e o tempo de exposição do sistema nervoso central à bilirrubina indireta que estão relacionados a baixa hidrossolubilidade da bilirrubina e sua tendência a sofrer agregação e precipitação, além da sua capacidade de atravessar livremente a barreira hematoencefálica, juntamente com a prematuridade, a acidose metabólica, hipoglicemia, hipotermia e sepse podem agravar a neurotoxicidade da bilirrubina mesmo com níveis menos elevados<sup>11,13</sup>.

A icterícia é um sinal comum durante o período neonatal. Ela é caracterizada por coloração amarelada da pele, esclera e/ou membranas mucosas, resultado do aumento da bilirrubina sérica, com posterior acúmulo de bilirrubina nestes tecidos. Este acúmulo pode ser de bilirrubina direta ou indireta. A hiperbilirrubinemia indireta (BI) ou não conjugada é definida, em neonatos, como concentração sérica igual ou superior a 2mg/dL, enquanto a hiperbilirrubinemia direta ou conjugada é a concentração sérica maior ou igual a 1 mg/dL. Nos recém-nascidos, a maioria dos casos decorre de um aumento da bilirrubina indireta<sup>12</sup>.

A hiperbilirrubinemia indireta é denominada de fisiológica nos recém-nascidos a termo quando a manifestação clínica ocorre após 24 horas de vida, atingindo concentração de bilirrubina sérica em torno de 12mg/dL de BT, entre o terceiro e quarto dias de vida<sup>11</sup>.

A icterícia por hiperbilirrubinemia indireta apresenta progressão céfalo-caudal. Classicamente em recém-nascido termo, a constatação de icterícia na face (zona 1) está associada a valores de bilirrubina indireta entre 4 a 8 mg/dL enquanto a presença de icterícia da face até o umbigo (zona 2) corresponde a valores entre 5 a 12 mg/dL, podendo alcançar os joelhos (zona 3) com níveis de BI superior a 15 mg/dL<sup>12</sup>.

Apesar de ser possível ao exame físico, visualizar a icterícia, existe a necessidade de exames laboratoriais para definir níveis séricos de bilirrubina, que será fator para decidir necessidade de fototerapia e exsanguineotransfusão. Esta avaliação é feita com base nas

dosagens periódicas da bilirrubina total, idade gestacional, idade pós natal e condições que podem agravar a lesão neuronal causada pela bilirrubina<sup>12</sup>.

Entre os fatores de maior risco para hiperbilirrubinemia indireta, estão mãe tipagem O podendo ou não ser Rh negativo, irmão prévio que necessitou de tratamento para icterícia neonatal, mãe diabética, peso do nascimento entre 2000 e 2500g, idade gestacional entre 35 e 38 semanas, sexo masculino, baixo aporte de leite materno na primeira semana de vida associada a perda de peso do recém-nascido e alta precoce da maternidade (antes de 48h de vida)<sup>12</sup>.

Já os fatores de risco para lesão neuronal causada pela hiperbilirrubinemia, são doença hemolítica (Rh, ABO ou outros antígenos), deficiência de G6PD, asfixia, letargia instabilidade de temperatura, sepse, acidose e hipoalbuminemia<sup>3</sup>.

Concentrações de bilirrubina entre 25-30 mg/dL estão diretamente relacionadas com o maior risco de lesão neuronal e níveis inferiores a 10mg/dL oferecem segurança para o recém nascido<sup>11,13</sup>.

Seu acúmulo nos núcleos pálidos, subtalâmicos hipocampo, putâmen e tálamo, de forma aguda estão relacionadas à apresentação clínica comum do quadro que envolvem letargia, hipotonia e sucção débil. Na fase crônica, a criança apresenta paralisia cerebral atetoide grave, neuropatia auditiva, paresia vertical do olhar, displasia dentária e, ocasionalmente, deficiência mental.

Cerca de 70% dos RN sem tratamento adequado da icterícia neonatal podem evoluir para óbito e em 30% ocorre uma melhora aparente até que em um determinado momento, iniciam as manifestações neurológicas decorrentes do quadro<sup>5</sup>.

## 2 RELATO DE CASO

Lactente masculino, 1 ano e 3 meses, , nascido termo (38 semanas e 1 dia), peso 4.150g; grande para idade gestacional (GIG), sem incompatibilidade (tipagem sanguínea do RN: O positivo; materna: A positivo; coombs direto negativo) recebeu alta da maternidade com 3 dias de vida bem e em seio materno exclusivo. Internou aos 30 dias de vida, encaminhado de outro serviço, por dificuldade de sucção, baixo ganho de peso (ganho de 5 gramas desde a alta) e desidratação importante, ictérico até zona 4 de Krammer, bilirrubina total sérica de 25,1mg%, às custas de bilirrubina indireta de 23,45mg%. Na admissão colhidos exames (hemoglobina 7,3g/dL, hematócrito 20,4%, leucograma com leucócitos 11900 com 22% de neutrófilos, 5% de eosinófilos, 1% de basófilos, 8% de monócitos, 62% de linfócitos típicos e 2% de linfócitos atípicos, plaquetas de 617.000) , iniciada fototerapia, mantido em seio materno e leite

complementar. Foram realizados exames seriados diários e no 2º dia de internação apresentou queda da hemoglobina (6,3g/dL, hematócrito 18,3%, leucócitos 6800 com 30,3% de neutrófilos, 5,6% de eosinófilos, 0,6% de basófilos, 7,5% de monócitos, 56% de linfócitos com 573.000 plaquetas). Aparentando hipótese de anemia hemolítica e colhidos exames complementares (reticulócitos 10,8% (VR 0,59-2,37) com valor absoluto 267 (VR 28-111) DHL 349 (VR 120-246), coombs direto negativo, eletroforese de hemoglobina com hemoglobina A 37,7%, hemoglobina fetal 61,7% e hemoglobina A2 0,6%). Após coleta de exames foi realizado concentrado de hemácias 10ml/kg. Após 4 dias, foi suspenso fototerapia e encaminhado para enfermaria de pediatria para investigação do quadro. No mesmo dia foi resgatado teste do pezinho que não identificou alterações e colhidos exames de controle com melhora (Bilirrubina total 12,9mg/dL às custas de bilirrubina indireta de 12,2mg/dL, hemoglobina 10,2g/dL hematócrito 29,4% leucócitos 12400 apresentando 19% de neutrófilos, 1% de bastonetes, 18% de segmentados, 2% de basófilos, 2% de eosinófilos, 7% de monócitos, 67% linfócitos, 3% de linfócito atípico e plaquetas de 631mil). No 5º dia de internação foi realizado ecocardiograma e parecer da cardiologia após ausculta de sopro ao exame físico que identificou forame oval patente, sem outras alterações. Recebeu alta após 6 dias de internação para seguimento ambulatorial.

Aos 2 meses e 18 dias de vida, teve primeira consulta no ambulatório de puericultura, paciente apresentando crescimento, neurodesenvolvimento e alimentação adequados, checados exames de controle que evidenciou plaquetose (973.000) que foi acompanhada em enfermaria semanalmente pois paciente não apresentava sintomas associados ou complicações clínicas, evoluiu bem com decréscimo de plaquetas com 2 meses e 21 dias, recebendo alta do acompanhamento na enfermaria e mantido seguimento apenas ambulatorial.

Realizou nova consulta com 3 meses e 15 dias, também com crescimento e desenvolvimento adequado para a idade.

Aos 4 meses e 15 dias de vida, em consulta de puericultura foi observado atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (não tinha sustentação do crânio) sendo encaminhado para neurologia pediátrica para avaliação. Pela neuropediatra foi evidenciado que a criança apresentava espasmos de membros superiores simétricos associado a fixação do olhar seguido de choro, além de hipotonia axial e hipertonia apendicular. Realizou exames complementares para investigação normais (Ecocardiograma, Pesquisa de erros inatos do metabolismo, Ultrassonografia abdominal e Eletroencefalograma). Exame do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (BERA) com alteração condutiva bilateral, tomografia computadorizada de crânio sem contraste: com leve ectasia de ventrículos laterais e megacisterna magna. Realizou

também ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste iodado que evidenciou presença de pequena dilatação dos ventrículos laterais, pouco mais evidente em região frontal e simétrica, sem sinais de transudação líquórica. Tronco do corpo caloso com espessura no limite inferior da normalidade; hipersinal em T2 e flair nos glóbulos pálidos, sem restrição à difusão que pode estar relacionada ao depósito de bilirrubina; discreta redução volumétrica de hipocampos. Neurologista realizou diagnóstico de paralisia cerebral atetóide grave de etiologia bilirrubínica, associada a neuropatia auditiva.

### 3 DISCUSSÃO

A icterícia é uma das manifestações mais frequentes do período neonatal, ocorrendo em recém-nascidos de todas as idades gestacionais, podendo evoluir de forma benigna sem necessidade de intervenção médica-hospitalar.

A icterícia fisiológica está presente em até 50% dos recém-nascidos, têm início entre 24 a 48h de vida, cursa com hiperbilirrubinemia indireta e é sinal clínico isolado. Os níveis máximos podem atingir até 12 mg/dl no recém-nascido a termo e 15 mg/dl no prematuro, e sua duração não deve se prolongar além de uma semana no termo e duas no pré-termo,

A hiperbilirrubinemia patológica se apresenta nas primeiras 24 horas de vida, quando há um aumento da concentração da bilirrubina superior a 5 mg/dL em 24 horas, superior a 0,5 mg/dL/hora, que persista após 8 dias no recém-nascido a termo ou após 14 dias no prematuro, bilirrubina direta maior que 2mg/dl, evidência de alterações no exame físico como palidez, hepatoesplenomegalia, petéquias, micro ou macrocefalia, edemas, catarata ou coriorretinite e presença de colúria e acolia fecal<sup>11</sup>.

Uma pequena parcela dos pacientes que apresenta níveis elevados de BI, pode desenvolver encefalopatia bilirrubínica, também denominada como kernicterus, sendo que o risco de desenvolvimento de kernicterus aumenta consideravelmente em neonatos com valores de bilirrubina acima de 25mg/dL, já níveis acima de 30mg/dL estão associados e riscos extremos e irreversíveis<sup>4</sup>.

No relato de caso clínico apresentado neste artigo, o paciente apresentava aos 30 dias de vida bilirrubina 25,1mg/dL. Idade considerada icterícia patológica e com valores de bilirrubina representando alto risco de desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica.

A encefalopatia bilirrubínica é uma complicação grave, rara e irreversível de hiperbilirrubinemia em neonatos, resultante de uma deposição preferencial de bilirrubina indireta nos glóbulos pálidos, núcleos subtalâmicos lateral e medial, hipocampo, putâmen, tálamo e núcleos dos nervos cranianos (especialmente III, IV e VI pares). Os núcleos

cerebelares e medula oblonga também podem ser atingidos, assim como substância branca e cinzenta dos hemisférios cerebrais<sup>1</sup>. No paciente acima foi observado em RNM com contraste a presença de pequena dilatação dos ventrículos laterais, pouco mais evidente em região frontal e simétrica, sem sinais de transudação liquórica. Tronco do corpo caloso com espessura no limite inferior da normalidade; hipersinal em T2 e flair nos glóbulos pálidos, sem restrição à difusão que pode estar relacionada ao depósito de bilirrubina; discreta redução volumétrica de hipocampos.

A apresentação clínica do kernicterus pode ser dividida em quatro fases. A fase aguda, ou primeira fase, que ocorre nos primeiros dias, com letargia, hipotonia e sucção débil. Se a hiperbilirrubinemia não é tratada, a doença evolui para segunda fase na qual aparece hipertonia com hipertermia e choro agudo de alta intensidade. Na terceira fase, a hipertonia manifesta-se com retro arqueamento do pescoço e do tronco, podendo progredir para apneia, coma, convulsões e óbito<sup>3,8</sup>.

Na fase crônica da encefalopatia bilirrubínica, com cerca de 1 mês de vida, a criança apresenta a tétrede paralisia cerebral atetóide grave, neuropatia auditiva, paresia vertical do olhar, displasia dentária e, ocasionalmente, deficiência mental<sup>2</sup>.

Nos recém-nascidos que evoluem com encefalopatia bilirrubínica crônica, a ressonância magnética cerebral evidencia sinais bilaterais e simétricos de alta intensidade no globo pálido como foi visto nos exames do paciente<sup>3</sup>.

#### 4 CONCLUSÃO

Todos recém-nascidos com história de icterícia devem ter acompanhamento clínico, e caso seja observado presença de alterações no desenvolvimento psicomotor, alterações no tônus muscular e posturas distônicas ou movimentos extrapiramidais, independente dos níveis de bilirrubina, devem ser realizados estudos de neuroimagem e auditivos<sup>9</sup>.

A reabilitação em crianças com Kernicterus deverá ser realizada por uma equipe multidisciplinar para o tratamento das sequelas e potencializar o desenvolvimento do indivíduo, além de melhorar sua qualidade de vida da criança<sup>8</sup>. No entanto, é um quadro neurológico irreversível.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> Ribeiro, Arthur Jorge de Vasconcelos, et al. "Kernicterus: relato de caso-breve revisão de literatura." *Arq. ciênc. saúde* (2004): 55-58.
- <sup>2</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 4 v. : il.*
- <sup>3</sup> Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria / [organizadores Dennis Alexander Rabelo Burns... [et al.]]. -- 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2017.
- <sup>4</sup> Rennie JM, Beer J, Upton M Learning from claims: hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2019;104:F202-F204.
- <sup>5</sup> Pranty, A.I.; Shumka, S.; Adjaye, J. Bilirubin-Induced Neurological Damage: Current and Emerging iPSC-Derived Brain Organoid Models. *Cells* 2022, 11, 2647. <https://doi.org/10.3390/cells11172647>
- <sup>6</sup> Espinosa, Eugenia. "El kernicterus: un vi  
ejo diagnóstico y nuevas preocupaciones." Universidad Militar Nueva Granada (2010).
- <sup>7</sup> Hamza A. Kernicterus. *Autops Case Rep* [Internet]. 2019;9(1):e2018057. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.057>.
- <sup>8</sup> Campos, F. S., & Lopes, I. M. D. (2023). Kernicterus: relato de caso clínico. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(2), 5396–5406. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-073>  
Ostrow, J. D., Pascolo, L., Shapiro, S. M., & Tiribelli, C. (2003). New concepts in bilirubin encephalopathy. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(11), 988–997. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01261.x
- <sup>9</sup> Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 32644546. Stephani Vogt Rossi, 2022, abordagem multidisciplinar na encefalopatia bilirrúbinica. Em: *Anais Do V congresso internacional e xxv brasileiro da ABENEPI*. Campinas: Galoá. 2019.
- <sup>10</sup> Margotto, Paulo Roberto. "Assistência ao recém-nascido de risco", Brasília - 2021.
- <sup>11</sup> Vinhal, Raquel Meneses, Thatyana Rodrigues Camilo Cardoso, and C. K. M. R. Formiga. "Icterícia neonatal e Kernicterus: conhecer para prevenir." *Revista Movimenta* 2.3 (2009): 94-101.
- <sup>12</sup> Almeida, M. F. B. DC. Icterícia do recém-nascido com idade gestacional > 35 semanas [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria Departamento de Neonatologia. Documento Científico (elaborado em 11/11/2012). São Paulo; 2012.
- <sup>13</sup> Mesquita, Mirta, & Casartelli, Marco. (2017). Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrúbinica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI. *Pediatría (Asunción)*, 44(2), 153-158. <https://doi.org/10.18004/ped.2017.agosto.153-158>.

<sup>14</sup>Júnior, Geraldo de Sousa Nóbrega, Willian Leite Vieira, and José de Arimatea Alves Guedes Júnior. "Icterícia: uma doença comum entre os recém-nascidos." *Brazilian Journal of Health Review* 2.4 (2019): 2343-2350.