

# **Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda**

**Carlota Isabel de Oliveira e Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos

**junho de 2025**

# Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

## **Declaração de Integridade**

Eu, Carlota Isabel de Oliveira e Silva, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43732 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridades da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26/06/2025

*Carlota Isabel Silva*

# Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

## **Dedicatória**

Para a minha família, a quem devo tudo.

# Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz dos Santos, por todo o apoio, por todos os conselhos e por não ter desistido de mim nesta jornada atribulada.

Aos meus pais, Mafalda e Joaquim, por estarem sempre ao meu lado, por nunca hesitarem em pôr tudo de parte por mim e por me mostrarem o verdadeiro significado de amor incondicional. Vocês são o meu exemplo, são sinónimo de força, são minha maior inspiração.

À minha avó, Maria Teresa, por ser a minha melhor amiga, a minha inspiração e a força da natureza que sempre admirarei. À Inês, por ser a minha companhia desde sempre e para sempre e por ser a melhor irmã que poderia pedir.

Aos que já partiram, que nunca pararam de me fazer falta, mas que continuam a acompanhar esta jornada.

Aos meus afilhados, por confiarem em mim para os guiar nesta jornada e por nunca pararem de me encher de orgulho. Às minhas colegas de casa, por serem amparo diário e a definição de casa longe de casa. A todos os meus amigos, por serem a família que escolhi, por serem apoio incondicional e por tornarem destes os melhores e mais intensos 6 anos que poderia ter vivido.

À C'a Tuna aos Saltos, por todas as experiências, ensinamentos e desafios que me proporcionou, por me fazer crescer e viver tanto. À praxe, à RIP, aos meus colegas e caloiros, por todos os momentos e memórias que guardo com carinho.

À Covilhã, cidade com pouca neve, que nunca parará de me aquecer o coração, que me acolheu de braços abertos e que será para sempre segunda casa.

A todos os que fizeram parte dos últimos 6 anos, o mais sincero obrigada.

# Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

## **Resumo**

A colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda é uma condição rara e altamente letal, cuja expressão clínica pode surgir de forma abrupta nos primeiros dias de vida. Caracteriza-se pela conjugação de sinais de colestase como icterícia com elevação de bilirrubina conjugada, com manifestações de disfunção hepatocelular, incluindo coagulopatia, hipoglicemia e hiperamonemia. A progressão rápida do quadro e a inespecificidade dos sinais iniciais tornam o diagnóstico um verdadeiro desafio clínico, sendo frequentemente associado a elevada mortalidade quando não reconhecido e tratado precocemente.

Esta dissertação teve como objetivo principal consolidar, num único documento, a informação atual sobre as principais doenças colestáticas neonatais que se podem manifestar com insuficiência hepática aguda, sistematizando a abordagem diagnóstica recomendada e as estratégias terapêuticas específicas mais recentes. Através da revisão crítica da literatura e da análise integrada dos diferentes algoritmos disponíveis, foi construído um modelo de abordagem clínica faseada, capaz de orientar o médico desde os exames iniciais até à decisão terapêutica, incluindo o encaminhamento para transplante hepático.

São abordadas entidades com terapêutica dirigida, como a galactosemia, a tirosinemia tipo I, a infeção por vírus herpes simples e a doença aloimune gestacional, assim como doenças de pior prognóstico, como as mitocondriopatias e os défices genéticos multissistémicos. A dissertação sublinha ainda a importância dos cuidados de suporte intensivo e da implementação precoce de tratamentos empíricos, mesmo antes da confirmação diagnóstica, como estratégia para alterar o curso da doença.

## **Palavras-chave**

Recém-nascido; lactente; colestase neonatal; insuficiência hepática aguda

## Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

## **Abstract**

Neonatal cholestasis presenting with acute liver failure is a rare and highly lethal condition, whose clinical expression may arise abruptly within the first days of life. It is characterized by the combination of cholestatic signs, such as conjugated (direct-reacting) hyperbilirubinemia, with manifestations of hepatocellular dysfunction, including coagulopathy, hypoglycemia, and hyperammonemia. The rapid progression of the condition and the nonspecific nature of the initial signs make diagnosis a true clinical challenge, frequently associated with high mortality when not promptly recognized and treated.

The main objective of this dissertation was to consolidate, in a single document, the current knowledge on the main neonatal cholestatic diseases that may present with acute liver failure, by systematizing the recommended diagnostic approach and the most recent disease-specific therapeutic strategies. A phased clinical approach model was constructed through a critical review of the literature and an integrated analysis of the various available algorithms, a, capable of guiding clinicians from the initial investigations to therapeutic decision-making, including referral for liver transplantation.

This work addresses diseases with targeted therapies, such as galactosemia, tyrosinemia type I, herpes simplex virus infection, and gestational alloimmune liver disease, as well as conditions with a poorer prognosis, such as mitochondrial cytopathies and multisystemic genetic defects. The dissertation also emphasizes the importance of intensive supportive care and the early implementation of empirical treatment, even before diagnostic confirmation.

## **Keywords**

Newborn; infant; neonatal cholestasis; acute liver failure

# Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

# Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Dedicatória.....	v
Agradecimentos .....	vii
Resumo .....	ix
Palavras-chave .....	ix
Abstract .....	xi
Keywords.....	xi
Índice.....	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas .....	xvii
Lista de Acrónimos .....	xix
1. Colestase .....	1
1.1. Colestase neonatal .....	1
1.1.1. Diagnóstico diferencial de CN.....	1
1.1.2. Tratamento e prognóstico .....	6
2. Insuficiência Hepática Aguda.....	9
2.1. Definição e Enquadramento.....	9
2.2. Etiologia .....	9
2.3. Manifestações Clínicas .....	10
2.4. Abordagem Diagnóstica .....	11
2.5. Tratamento e prognóstico .....	11
3. Objetivos .....	13
4. Métodos.....	15
5. Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda .....	17
5.1. Etiologias de CN-IHA .....	18
5.1.1. Défice de alfa-1-antitripsina .....	18
5.1.2. Galactosemia .....	19

## Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

5.1.3.	Intolerância hereditária à frutose .....	20
5.1.4.	Tirosinemia 1 .....	20
5.1.5.	Doença de Wolman.....	21
5.1.6.	Doença de Niemann-Pick.....	22
5.1.7.	Infeções.....	22
5.1.8.	Herpes Simplex Vírus.....	23
5.1.9.	Enterovírus .....	23
5.1.10.	Doença hepática aloimune gestacional .....	23
5.1.11.	Doença Hepática Mitocondrial .....	24
5.1.12.	Colestase intrahepática familiar progressiva.....	24
5.1.13.	Lesão hepática induzida por fármacos.....	25
5.1.14.	<i>Herb-induced liver injury</i> .....	26
5.1.15.	<i>Infantile liver failure syndrome 1</i> .....	26
5.2.	Abordagem diagnóstica .....	27
5.2.1.	Programa nacional de rastreio neonatal .....	29
5.2.2.	Período Hígido.....	29
5.2.3.	Testes genéticos .....	31
5.2.4.	<i>Next generation sequencing</i> .....	31
5.3.	Tratamento .....	32
5.3.1.	Cuidados de suporte .....	32
5.3.2.	Transplante Hepático .....	33
5.3.3.	Tratamentos específicos por etiologia.....	34
5.4.	Prognóstico .....	36
6.	Conclusão.....	39
7.	Referências bibliográficas.....	41

## **Lista de Figuras**

**Figura 1** - Achados histopatológicos em doenças colestáticas neonatais

**Figura 2** - Imagem histopatológica de tecido hepático de um paciente com CN por A1ATd

**Figura 3** - Comparação entre apresentação clínica de diferentes doenças colestáticas

# Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

## **Lista de Tabelas**

**Tabela 1** – Diagnóstico diferencial de Colestase Neonatal

**Tabela 2** - Diagnóstico diferencial de IHA neonatal

**Tabela 3** - Doenças que cursam com CN com apresentação de IHA

**Tabela 4** – Exames laboratoriais de primeira abordagem no diagnóstico diferencial de CN



## Lista de Acrónimos

<b>A1ATd</b>	Défice de alfa-1-antitripsina
<b>BD</b>	Bilirrubina direta
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CN</b>	Colestase neonatal
<b>CN-IHA</b>	Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda
<b>DILI</b>	Lesão hepática induzida por fármacos ( <i>drug induced liver injury</i> )
<b>DMH</b>	Doenças metabólicas hepáticas
<b>FA</b>	Fosfatase alcalina
<b>GALD</b>	Doença hepática gestacional alominune ( <i>Gestacional alloimmune liver disease</i> )
<b>GALT</b>	Galactosemia
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferase
<b>HILI</b>	<i>Herb induced liver injury</i>
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus
<b>IHA</b>	Insuficiência hepática aguda
<b>INR</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>IVIg</b>	Imunoglobulina intravenosa ( <i>intravenous immunoglobulin</i> )
<b>LAL-D</b>	Deficiência de lipase ácida lisossomal ( <i>Lisosomal acid lipase deficiency</i> )
<b>MDS</b>	Síndrome de depleção do ADN mitocondrial ( <i>mtDNA depletion syndrome</i> )
<b>NGS</b>	Sequenciamento genético de nova geração ( <i>Next generation sequencing</i> )
<b>NPC</b>	Niemann-Pick tipo C
<b>PFIC</b>	Colestase intra-hepática progressiva familiar
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>RN</b>	Recém-nascido(s)
<b>TH</b>	Transplante hepático
<b>WES</b>	Sequenciamento de exoma completo ( <i>whole exome sequencing</i> )
<b>WGS</b>	Sequenciamento de genoma completo ( <i>whole exome sequencing</i> )

## Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

# 1. Colestase

Colestase é definida como um bloqueio anatômico ou funcional do fluxo biliar, independentemente da causa ou local da obstrução, resultando na acumulação de produtos biliares no fígado, sangue e tecidos. Clinicamente, os achados principais são icterícia, hipocolia ou acolia, colúria, prurido e xantomias. Analiticamente, é um diagnóstico sugerido pelo aumento da bilirrubina direta (BD), das enzimas canaliculares (gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA)), dos ácidos biliares e do colesterol. Do ponto de vista histopatológico, observa-se acumulação do pigmento bilirrubínico nos hepatócitos e canaliculos biliares. (1) Colestase é definida como nível sérico de BD acima de 1 mg/dL quando a bilirrubina total é até 5 mg/dL, ou pela fração direta superior a 20% com uma bilirrubina total superior a 5 mg/dL. (2)

## 1.1. Colestase neonatal

A colestase neonatal (CN) é definida como qualquer obstrução anatômica ou funcional ao fluxo biliar nos primeiros três meses de vida, que resulta no acúmulo de constituintes da bÍlis no fÍgado, sangue e tecidos. Com uma incidência estimada de 1:2500 nados vivos, a CN pode ser uma condição grave, sendo crucial a sua identificação e tratamento precoces. Sintomas comuns incluem icterícia, fezes hipocÓlicas e colúria, sendo que a colúria em recém-nascidos (RN) não se define como urina escura como no adulto, mas sim como urina de coloração amarela que tinge a fralda. Ocasionalmente, esteatorreia ou hemorragia podem ser os primeiros sinais de CN, sendo importante notar também que o RN com fezes de características normais e sem sinais de icterícia pode apresentar CN.

A CN deve ser suspeitada em qualquer RN com icterícia persistente além de 14 dias de vida, principalmente se houver fezes descoloridas ou colúria. Na prática clínica, considera-se CN quando os níveis séricos de BD atingem 1 mg/dL ou mais. Nos primeiros 5 dias de vida, valores de bilirrubina direta ou conjugada entre 0,3-0,4 mg/dL ou representando 10% da bilirrubina total já são sugestivos de colestase. (2)

### 1.1.1. Diagnóstico diferencial de CN

As causas de CN podem ser classificadas como intra-hepáticas ou extra-hepáticas, quando a obstrução ao fluxo biliar ocorre dentro do fÍgado ou é externa a este, respetivamente. As causas extra-hepáticas envolvem processos de obstrução mecânica biliar e as mais comuns incluem atresia biliar (ausência ou obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos) e obstruções do ducto colédoco (quistos, perfuração espontânea, barro biliar, colelitÍase). As causas intra-hepáticas são mais frequentes e abrangem um amplo

espectro de etiologias (infecções, distúrbios genéticos e metabólicos, endocrinopatias e outras causas). A Tabela 1 representa sucintamente as várias etiologias de CN. (2)

**Tabela 1** – Diagnóstico diferencial de Colestase Neonatal (2)

<b>Causa intra-hepáticas</b>
Hepatite neonatal idiopática
Distúrbios da embriogênese de estruturas biliares Síndrome de Alagille ( <i>JAG1</i> ; <i>NOTCH2</i> ); <i>Síndrome colestase-linfedema (síndrome de Aagenaes)</i> Ciliopatias: Malformações da placa ductal: Displasia renal hepática pancreática ( <i>NPHP3</i> ); ARPKD – Doença renal poliquística autossômica recessiva ( <i>PKHD1</i> ); Doença e síndrome de Caroli; Síndrome de Joubert com fibrose hepática congênita ( <i>COACH</i> ); Síndrome de Meckel Colangite esclerosante neonatal sem icterícia ( <i>DCDC2</i> )
Distúrbios da biossíntese e conjugação dos sais biliares Síntese: Deficiência de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide desidrogenase ( <i>HSD3B7</i> ); Deficiência de 5 $\beta$ -redutase de oxoesteroides ( <i>AKR1D1</i> ); Deficiência de esterol 27-hidroxilase – Xantomatose cerebrotendinosa ( <i>CYP27A1</i> ); Deficiência de 7 $\alpha$ -hidroxilase de oxisteróis ( <i>CYP7B1</i> ); Deficiência de racemase de 2-metilacil-CoA ( <i>AMACR</i> ). Conjugação: Deficiência de ligase do ácido biliar-CoA – Hipercolanemia familiar ( <i>BAAT</i> e <i>TJP2</i> ).
Transporte e condução de compostos com afinidade biliar Regulação por receptores nucleares: <i>PFIC5</i> (defeito funcional do <i>FXR</i> , gene <i>NR1H4</i> ). Tráfego intracelular de sais biliares: <i>PFIC6</i> (proteína miosina VB, gene <i>MYO5B</i> ); Artrogripose; Disfunção renal e colestase (manutenção da polaridade apical, genes <i>VPS33B</i> , <i>VIPAS39</i> ). Secreção na membrana canalicular: Sais biliares – proteína <i>BSEP</i> ( <i>PFIC2</i> , <i>BRIC2</i> , gene <i>ABCB11</i> ); Fosfolípidos – proteína <i>MDR3</i> (gene <i>ABCB4</i> ); Colesterol – sitosterolemia (genes <i>ABCG5</i> , <i>ABCG8</i> )
Complexos juncionais hepatobiliares <i>PFIC4</i> ( <i>TJP2</i> ); Síndrome <i>NISCH</i> ( <i>CLDN1</i> )
Doenças Complexas ou Multiorgânicas Distúrbio da translocação de fosfatidilserina: <i>PFIC1</i> , <i>BRIC1</i> ( <i>ATP8B1</i> ); Artrogripose, disfunção renal e colestase ( <i>VPS33B</i> , <i>VIPAS39</i> );

<p>Xantomatose cerebrotendinosa (CYP27A1); Defeitos congênitos da glicosilação (ALG3, ALG8, GLS1, PMM2, MPI, COG1, COG7, ATP6AP1)</p> <p>Doenças peroxissomais: síndrome do espectro de Zellweger / adrenoleucodistrofia neonatal / doença de Refsum neonatal / síndrome de Heimler (família de genes PEX)</p> <p>Colestase intra-hepática neonatal por deficiência de CITRIN (NICCD): Citrulinemia tipo II (SLC25A13)</p> <p>Distúrbio da cadeia respiratória mitocondrial: síndrome de depleção mitocondrial (DGK, POLG, MPV17, DGUOK)</p> <p>Deficiência do complexo III da cadeia respiratória: síndrome GRACILE (BSC1L)</p> <p>Deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHADD): HADHA</p>
<p>Doenças metabólicas hepáticas</p> <p>Com envolvimento do sistema biliar: Doença da alfa-1-antitripsina (SERPINA1); Fibrose quística (CFTR, variante <math>\Delta F508</math>)</p> <p>Sem envolvimento do sistema biliar: Doença de armazenamento do glicogênio tipo IV (GBE1)</p> <p>Intoxicação metabólica: Galactosemia (GALT); Intolerância hereditária à frutose (ALDOB); Tirosinemia tipo I (FAH).</p> <p>Doença endócrina: Hipotireoidismo e Hipopituitarismo</p> <p>Distúrbios do metabolismo lipídico (armazenamento): Síndrome de Wolman (LIPA), Doença de Niemann-Pick (NPC1 e NPC2), Doença de Gaucher tipo II (GBA), Doença de Farber tipo IV (ASAH1).</p>
<p>Fatores Ambientais: Infecções Congénitas</p> <p>Bacterianas: Sífilis, sépsis bacteriana, infecção do trato urinário, tuberculose, listeriose</p> <p>Virais: Citomegalovírus, rubéola, herpes simplex, hepatites (A, B, C), HIV, parvovírus B19, varicela zoster, paramixovírus, sépsis viral entérica, echovírus, coxsackievírus, adenovírus</p> <p>Parasitárias: Toxoplasmose</p>
<p>Doenças Imunológicas</p> <p>Lúpus eritematoso neonatal;</p> <p>Hepatite neonatal com anemia hemolítica autoimune;</p> <p>Doença hepática aloimune gestacional (GALD)</p>
<p>Outros</p> <p>Colestase transitória; Doença hepática associada à nutrição parentérica (PNALD), Cirrose hepática, Histiocitose X, Hepatite fibrosante com leucemia transitória (Trissomia 21), Choque e hipoperfusão, Asfixia neonatal, Lesão hepática induzida por fármacos (DILI).</p>

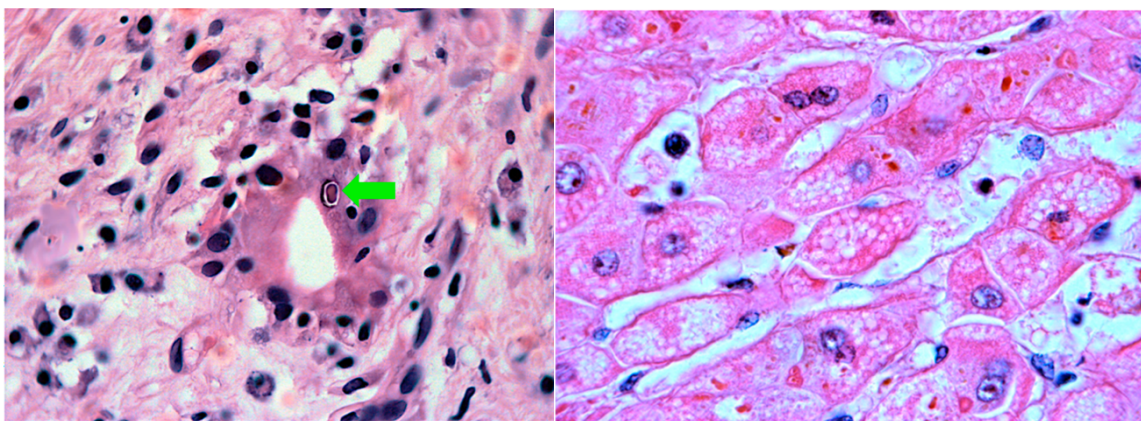
<b>Causas extra-hepáticas</b>
Atresia biliar
Cisto do colédoco
Perfuração espontânea do ducto biliar comum
Barro biliar
Colelitíase

O primeiro passo na abordagem à CN é a diferenciação entre causas intra e extra-hepáticas. Esta diferenciação deve incluir a avaliação dos dados semiológicos obtidos através da história clínica e do exame objetivo, a análise das excreta com especial atenção à presença de colúria, hipocolia ou acolia fecal, bem como a realização de exames de imagem, nomeadamente ecografia abdominal com recurso a Doppler. Na presença de sinais sugestivos de obstrução biliar extra-hepática, está indicada a realização de colangiografia, durante laparotomia exploratória ou por via laparoscópica. Caso esta confirme a existência de uma obstrução ao fluxo biliar extra-hepático, impõe-se a realização de uma portoenterostomia, procedimento cirúrgico que visa restabelecer a drenagem biliar entre o fígado e o tubo digestivo. Aquando da colheita da anamnese completa, é de extrema importância a caracterização dos sinais de falência hepática e envolvimento multissistémico, assim como avaliação do risco agudo de óbito. Determinar etiologias fundamentais torna-se essencial tanto para evitar a morte, como para prevenir a deterioração hepática anatómica e funcional. (3)

A primeira linha de testes de diagnóstico deve incluir os resultados do rastreio neonatal (*neonatal blood screening*, NBS), análises de sangue (incluindo aminotransferases, GGT, FA, albumina, glucose e amónia, hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos e teste de Coombs) e análises de urina. Devem ser também avaliados os parâmetros de coagulação (*PT/International Normalized Ratio* (INR), APTT, fibrinogénio, antitrombina III), eletrólitos séricos, cálcio, fosfato, magnésio, bem como lactato, piruvato, corpos cetónicos, ureia, ácido úrico, creatinina, ferritina, ferro, saturação da transferrina, creatina quinase, lipase e alfa-fetoproteína. A urina deve ser analisada com uma urinálise simples e pesquisa de substâncias redutoras (sob dieta normal). A serologia (IgG/IgM) para vírus como HBV, HCV, EBV, Citomegalovírus (CMV), Herpes simplex vírus (HSV) tipos 1/2, Parvovírus B19, Rubéola, HIV e *Toxoplasma gondii* é essencial. Devem ainda ser pesquisados ácidos nucleicos virais (como EBV-DNA, CMV-DNA e HSV tipos 1/2 DNA), realizados exames culturais (sangue, urina, lesões cutâneas e mucosas) e ecografias (abdominal, hepatobiliar, ecocardiograma). Outros testes incluem a atividade da enzima GALT e os níveis de galactose-1-fosfato nos eritrócitos e galactose no sangue, níveis séricos de A1AT e tipagem

de inibidores de protease por isoeletrófese em gel de poliacrilamida, eletrólitos no suor, elastase fecal e tripsinogénio imunorreativo. Também se deve considerar a avaliação oftalmológica com fundoscopia, radiografias torácica e do crânio, e eventualmente procedimentos invasivos. A observação salienta que a colheita precoce de amostra sanguínea para extração de DNA é essencial para o rastreio alargado de doenças suspeitas como déficit de alfa-1-antitripsina (A1ATd), galactosemia (GALT), fibrose quística, entre outras. (2)

A biópsia hepática é um exame fundamental no contexto da investigação de colestase neonatal, sendo considerada segura e eficaz mesmo em recém-nascidos, sobretudo quando realizada por via percutânea com orientação ecográfica. Apesar de ser um procedimento invasivo, tem grande utilidade na diferenciação entre causas intra-hepáticas e extra-hepáticas de colestase, permitindo identificar padrões histológicos compatíveis com doenças metabólicas, infecciosas ou genéticas. Entre os principais achados histológicos destacam-se o padrão obstrutivo, caracterizado por expansão dos espaços portais com reação ductular, infiltrado inflamatório, edema e fibrose, além da presença de plugs biliares em ductos e ductulíferos proliferados. Com o tempo, pode formar-se fibrose em ponte entre os espaços portais, uma alteração possível de ser identificada mesmo nas fases iniciais da insuficiência hepática aguda (IHA). A presença de esteatose microvesicular (Figura 1) é sugestiva de distúrbios mitocondriais, como as síndromes de depleção do DNA mitocondrial, e pode ser identificada por coloração convencional com hematoxilina-eosina. (4) Outros padrões podem ser encontrados, sendo sugestivos de diversas etiologias, como é o caso das inclusões virais (Figura 1), em etiologias infecciosas. (2) Nas citopatias mitocondriais, a biópsia hepática (ou muscular) é essencial para o estudo da carga de DNA mitocondrial e das enzimas da cadeia respiratória, sendo que a depleção de mtDNA e os achados morfológicos específicos são altamente sugestivos dessas entidades. Contudo, a análise histológica tem limitações importantes, como no caso da avaliação da escassez de ductos biliares interlobulares, típica da síndrome de Alagille, que requer a visualização de pelo menos 20 espaços portais, número muitas vezes não atingido em biópsias percutâneas. Além disso, os achados histológicos podem variar com o tempo de evolução da doença e com a idade gestacional, o que pode levar ao sobrediagnóstico de ductopenia, especialmente em prematuros. Outro achado possível em biópsias hepáticas é a acumulação de ésteres de colesterol, identificado em exames histopatológicos.



**Figura 1** - Achados histopatológicos em doenças colestáticas neonatais (2). À esquerda, exemplo de inclusões virais de CMV num ducto biliar de um RN com CN. À direita, um exemplo de esteatose microvesicular num bebé com distúrbios da cadeia respiratória mitocondrial. Fonte: Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, Dos Santos J. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis-A Critical Appraisal. Healthcare (Basel). 2022 Outubro 12;10(10):2012.

### 1.1.2. Tratamento e prognóstico

O tratamento da CN depende essencialmente da sua causa subjacente, sendo por isso fundamental uma abordagem diagnóstica rápida e precisa, especialmente nas etiologias intra-hepáticas, nas quais nos focaremos nesta secção. Nos erros inatos do metabolismo, como GALT, tirosinémia tipo 1 ou defeitos da síntese de ácidos biliares, a terapêutica inclui dietas específicas e, nalguns casos, fármacos dirigidos. Nos casos de infeção congénita, o tratamento é direcionado ao agente etiológico, com antivirais, antibióticos ou antiparasitários, conforme necessário. Quando a colestase tem origem inflamatória ou imunomediada, como na hepatite autoimune ou na doença de Alagille, podem ser utilizados corticóides ou imunossuppressores, dependendo do quadro clínico. (2)

De forma transversal a muitas etiologias, é necessário um suporte nutricional rigoroso, com especial atenção à suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e ao uso de fórmulas com triglicéridos de cadeia média, que não dependem da micelação biliar para absorção. O ácido ursodesoxicólico pode ser administrado em várias formas de colestase intra-hepática, com o objetivo de promover o fluxo biliar e reduzir os efeitos tóxicos dos ácidos biliares acumulados. (2) O prurido é um dos sintomas a médio e longo prazo mais debilitantes nas colestases neonatais, sendo particularmente frequente em doenças colestáticas genéticas como a colestase intra-hepática familiar progressiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) e a síndrome de Alagille, que se caracterizam pela acumulação intra-hepática de ácidos biliares, inflamação hepática e progressão para doença hepática terminal. (5) Embora a fisiopatologia do prurido colestático não esteja totalmente esclarecida, considera-se que esteja relacionada com a presença de ácidos biliares e outros mediadores pruritogénicos circulantes. A abordagem terapêutica a este sintoma inclui estratégias farmacológicas, como a colestiramina, que atua como sequestrante de ácidos

biliares, a rifampicina, que reduz substâncias pruritogênicas através da indução enzimática, e o ácido ursodesoxicólico, utilizado para melhorar o fluxo biliar, ainda que com efeito limitado sobre o prurido. Em casos refratários, recorre-se a intervenções invasivas como a derivação biliar externa parcial, que interrompe a circulação entero-hepática. Contudo, mais recentemente, os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares, como o maralixibat e o odevixibat, têm-se destacado como uma alternativa terapêutica não invasiva e promissora. Atuando pela inibição da reabsorção ativa de ácidos biliares no íleo terminal, estes fármacos promovem a sua excreção fecal, reduzindo a acumulação hepática tóxica e aliviando significativamente o prurido. (6) Estudos clínicos demonstraram que estas terapias orais, ainda em fase de investigação, são eficazes na redução dos níveis séricos de ácidos biliares e na melhoria sintomática em doentes com PFIC e síndrome de Alagille, com um perfil de segurança favorável e efeitos adversos geralmente limitados ao trato gastrointestinal. (5,6) Assim, os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares representam um avanço substancial face às abordagens convencionais, com potencial para alterar o paradigma de tratamento das colestases neonatais graves. (5)

Finalmente, nos casos mais graves ou que evoluem para falência hepática, o transplante hepático (TH) pode ser a única opção terapêutica viável, sendo esta decisão baseada em critérios clínicos, laboratoriais e evolutivos, bem como na etiologia subjacente.

Neste sentido, a CN é uma doença multifatorial e potencialmente grave, cujo prognóstico varia amplamente consoante a etiologia subjacente e a precocidade do diagnóstico. Dada a diversidade de causas possíveis e o impacto decisivo de uma identificação atempada, a abordagem clínica deve ser sistemática e célere. A implementação de protocolos diagnósticos estruturados, uma vigilância clínica rigorosa e intervenções terapêuticas dirigidas são fundamentais para otimizar os desfechos nesta população particularmente vulnerável. (2)



## 2. Insuficiência Hepática Aguda

### 2.1. Definição e Enquadramento

A IHA é uma síndrome clínica rara e potencialmente fatal, caracterizada pela perda abrupta e grave das funções hepáticas essenciais num indivíduo previamente saudável e sem história conhecida de doença hepática crónica. Do ponto de vista fisiopatológico, a IHA traduz-se numa disfunção global hepatocelular, com compromisso significativo das funções de síntese, desintoxicação e metabolismo hepáticos, podendo culminar em falência multiorgânica. Em idade pediátrica, o curso clínico da IHA é frequentemente dinâmico e imprevisível, podendo apresentar um pródromo inespecífico de duração variável, seguido de rápida deterioração hemodinâmica, metabólica e neurológica. A definição mais amplamente aceite na população pediátrica é a proposta pelo *Pediatric Acute Liver Failure Study Group*, que estabelece os seguintes critérios diagnósticos: lesão hepática aguda demonstrada laboratorialmente; coagulopatia não corrigível com vitamina K, com INR  $\geq 1.5$  na presença de encefalopatia hepática, ou INR  $\geq 2.0$  independentemente da sua presença. No período neonatal, devido à dificuldade acrescida na avaliação da encefalopatia hepática, aceita-se frequentemente o critério de INR  $\geq 2.0$  como marcador de disfunção hepática aguda. (3,7–9)

Apesar de rara, estima-se que a IHA corresponda a cerca de 10 a 15% dos transplantes hepáticos realizados em idade pediátrica. A dificuldade diagnóstica é transversal a todas as idades, com uma proporção significativa de casos (até 40–50%) permanecendo com etiologia indeterminada, grupo associado a maior risco de progressão para TH ou óbito. (8–10)

### 2.2. Etiologia

A etiologia da IHA é multifatorial e apresenta variação significativa em função da idade e da região geográfica. Nos recém-nascidos, a IHA assume características distintas. Algumas das doenças descritas como mais comuns incluem a doença hepática aloimune gestacional (GALD), muitas vezes associada à hemocromatose neonatal, infeções virais (HSV, enterovírus, CMV); doenças metabólicas hereditárias (GALT, tirosinémia tipo I, distúrbios do ciclo da ureia, defeitos na oxidação dos ácidos gordos e mitocondriopatias); hipoxia/isquémia perinatal e síndrome de hemofagocitose. (3,7,8,10,11) A Tabela 2 representa algumas das etiologias mais comuns de IHA neonatal.

**Tabela 2** - Diagnóstico diferencial de IHA neonatal. (3)

<b>Etiologias IHA neonatal</b>
--------------------------------

Indeterminada
Distúrbios metabólicos Galactosemia Tirosinemia Intolerância hereditária a frutose Distúrbios de deleção de DNA mitocondrial Distúrbios de oxidação de ácidos gordos Defeitos de cadeia respiratória Doença de Niemann-Pick Defeitos do ciclo da ureia
Infeções HSV Enterovirus CMV Outros vírus (Adenovírus, HHV6, HHV7) Sepsis
Outros GALD, isquemia hepatotóxica, leucemia

### 2.3. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da IHA são heterogêneas e frequentemente inespecíficas, incluindo icterícia progressiva, encefalopatia hepática (cuja avaliação é especialmente difícil no período neonatal), coagulopatia com tendência hemorrágica, hipoglicemia e hiperlactacidemia, hiperamonemia, ascite, edema periférico e edema cerebral nas fases avançadas e evolução para falência multiorgânica (insuficiência renal, respiratória e circulatória). (3,9) Complicações graves incluem infecções bacterianas e fúngicas oportunistas, síndrome de resposta inflamatória sistêmica e edema cerebral, constituindo frequentemente o fator determinante do prognóstico. (12)

Na prática clínica, os sinais e sintomas de IHA neonatal podem surgir já nas primeiras horas ou dias após o nascimento, sendo a idade mediana ao diagnóstico de 4 dias, com 69% dos casos diagnosticados na primeira semana e cerca de 28% ainda no primeiro dia de vida. Os sinais iniciais incluem letargia, má alimentação, distensão abdominal, icterícia e manifestações de coagulopatia, como hemorragias gastrointestinais, cutâneas ou intracranianas. Em muitos casos, especialmente os de origem isquêmica ou infecciosa, os RN já apresentam sinais evidentes de sofrimento perinatal ou falência orgânica múltipla no momento da apresentação clínica. (10) Para outras patologias, nomeadamente as de origem

metabólica, o RN apresenta um período hígido antes da instalação do quadro clínico, que agrava rapidamente, o que reforça a importância de uma vigilância precoce e criteriosa nos neonatos em risco. (2)

## **2.4. Abordagem Diagnóstica**

A avaliação diagnóstica deve ser sistematizada e célere, de modo a identificar causas potencialmente tratáveis, as quais, quando reconhecidas precocemente, podem evitar a necessidade de TH. A história clínica detalhada deve incluir antecedentes familiares e obstétricos, história medicamentosa e exposição a toxinas e contacto com produtos naturais e suplementos (avaliando risco de lesão hepática induzida por ervas (*herb-induced liver injury*, HILI)). (13) O estudo laboratorial inicial deve englobar provas hepáticas completas (aminotransferases, GGT, fosfatase alcalina, albumina), estudos de coagulação e INR, glicemia, função renal e eletrólitos, amónia, lactato, ferritina e alfa-fetoproteína. O estudo etiológico inclui sorologias e PCR para hepatites virais (HAV, HBV, HCV, enterovírus humanos), HSV, CMV, EBV e enterovírus; avaliação metabólica (ciclo da ureia, ácidos orgânicos urinários, perfil de acilcarnitinas) e estudos genéticos: painéis dirigidos, exoma completo, sequenciação em trio. desenvolvimento de algoritmos diagnósticos etário-específicos demonstrou reduzir significativamente o número de casos indeterminados e diminuir as taxas de TH sem aumento da mortalidade. (11)

## **2.5. Tratamento e prognóstico**

Embora o tratamento de suporte continue a ser a base da abordagem inicial, a identificação precoce de causas reversíveis é essencial. Como exemplos temos a hepatite autoimune que pode responder favoravelmente a corticoterapia, a GALD que pode beneficiar de terapêutica imunomoduladora e as infeções virais que são tratáveis com antivirais específicos. A avaliação criteriosa da necessidade de TH continua a ser uma componente essencial, sobretudo em casos com agravamento rápido da coagulopatia e encefalopatia hepática. (8–10)

Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

### **3. Objetivos**

A presente dissertação tem como principal objetivo integrar, num único documento, as doenças colestáticas neonatais que frequentemente se manifestam com IHA, sistematizando o conhecimento atual sobre a sua apresentação clínica, abordagem diagnóstica e estratégias terapêuticas. Através desta consolidação, pretende-se apoiar o clínico na tomada de decisão em tempo útil, promovendo uma resposta mais eficaz e potencialmente salvadora em recém-nascidos afetados.

De forma mais específica, esta dissertação visa: identificar e descrever as principais patologias colestáticas neonatais associadas a IHA, incluindo aquelas com terapêuticas específicas já estabelecidas; reunir e estruturar as recomendações diagnósticas mais atualizadas, integrando exames laboratoriais de primeira e segunda linha, estudos imagiológicos, avaliação histológica e ferramentas genéticas; apresentar um algoritmo diagnóstico escalonado, adaptado à prática clínica nacional; sistematizar as indicações terapêuticas mais recentes e baseadas em evidência, com ênfase na terapêutica de suporte intensivo, tratamentos específicos precoces e referência para TH; e, finalmente, reforçar a importância de políticas de rastreio neonatal mais abrangentes, através da discussão da viabilidade e pertinência de incluir no painel nacional doenças colestáticas potencialmente tratáveis.

Com estes objetivos, a dissertação pretende contribuir para uma atuação clínica mais célere, informada e eficaz, com impacto direto na melhoria do prognóstico e na redução da mortalidade associada à CN com IHA.



## 4. Métodos

Para a redação desta monografia, foi utilizada a base de dados da PubMed, incluindo as seguintes palavras-chave: (((Infant, Newborn, Diseases) AND (Failure, Acute Liver OR Acute Hepatic Failure OR Fulminant liver failure OR hepatic encephalopathy OR hepatitis, toxic OR Genetic Diseases, Inborn )) AND (Cholestasis, Intrahepatic OR Intrahepatic Cholestasis)) AND (physiopathology OR etiology OR causes OR Metabolisms, Inborn Errors OR Amino Acid Metabolism, Inborn Errors OR Organic acidemias OR Inborn Urea cycle disorders OR Adverse Drug Reaction OR Sepsis, Neonatal OR Hemochromatosis OR Alloimmune Hepatitis OR Congenital Diagnoses, Differential OR pathogenesis OR genetics OR Next-Generation Sequencing OR High Throughput Nucleotide Sequencing OR diagnosis OR pathology)) AND (Therapy OR Treatment)". Esta pesquisa resultou num total de 113 artigos.

Posteriormente foram excluídos artigos com data de publicação anterior a 2014, artigos referentes exclusivamente a população adulta ou cujo conteúdo não estivesse relacionado com o tema da presente dissertação. Foram incluídos os artigos nos idiomas de Inglês, Português e Espanhol e artigos referentes a população neonatal e pediátrica.

Da análise dos *abstracts* e aplicação dos critérios de exclusão e inclusão considerados resultou uma seleção de 31 artigos. Foram ainda incluídas 3 publicações fornecidas pelo orientador desta monografia, entendidas como pertinentes, assim como 2 livros da área da doença hepática. Aquando do desenvolvimento da dissertação, foram ainda acrescentados mais 3 artigos considerados relevantes.

Deste modo, para a construção da presente dissertação, foram consultados 37 artigos e 2 livros. A informação utilizada na sua redação foi obtida nos artigos referenciados.



## 5. Colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda

A colestase neonatal com apresentação de insuficiência hepática aguda (CN-IHA) constitui uma condição clínica rara, mas de extrema gravidade e complexidade diagnóstica, representando um desafio significativo para a prática da hepatologia e da neonatologia modernas. Caracteriza-se pela interrupção parcial ou completa do fluxo biliar intra ou extra-hepático nos primeiros dias de vida, associada a uma perda abrupta e grave da função hepatocelular, frequentemente em recém-nascidos previamente saudáveis. A apresentação de CN-IHA em neonatos e lactantes é um cenário clínico desafiador, onde a identificação rápida da causa é primordial. A Tabela 3 identifica algumas das doenças colestáticas neonatais de origem intra-hepática que cursam com IHA.

**Tabela 3** - Doenças que cursam com CN com apresentação de IHA. (2)

<b>Doenças que cursam com CH-IHA</b>
Hepatite neonatal idiopática
Distúrbios da biossíntese e conjugação dos sais biliares
Transporte e condução de compostos com afinidade biliar Regulação por recetores nucleares: PFIC5 (defeito funcional do FXR, gene NR1H4). Tráfego intracelular de sais biliares: PFIC6 (proteína miosina VB, gene MYO5B)
Complexos juncionais hepatobiliares PFIC4 (TJP2)
Doenças Complexas ou Multiorgânicas Distúrbio da translocação de fosfatidilserina: PFIC1, BRIC1 (ATP8B1); Artrogripose, disfunção renal e colestase (VPS33B, VIPAS39); Xantomatose cerebrotendinosa (CYP27A1); Defeitos congénitos da glicosilação (ALG3, ALG8, GLS1, PMM2, MPI, COG1, COG7, ATP6AP1) Doenças peroxissomais: síndrome do espectro de Zellweger / adrenoleucodistrofia neonatal / doença de Refsum neonatal / síndrome de Heimler (família de genes PEX) Colestase intra-hepática neonatal por deficiência de CITRIN (NICCD): Citrulinemia tipo II (SLC25A13) Distúrbio da cadeia respiratória mitocondrial: síndrome de depleção mitocondrial (DGK, POLG, MPV17, DGUOK) Deficiência do complexo III da cadeia respiratória: síndrome GRACILE (BSC1L) Deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHADD): HADHA
Doenças hepáticas metabólicas Com envolvimento do sistema biliar: Doença da alfa-1-antitripsina (SERPINA1);

Sem envolvimento do sistema biliar: Doença de armazenamento do glicogénio tipo IV (GBE1) Intoxicação metabólica: Galactosemia (GALT); Intolerância hereditária à frutose (ALDOB); Tirosinémia tipo I (FAH). Doença endócrina: Hipotireoidismo e Hipopituitarismo Distúrbios do metabolismo lipídico (armazenamento): Síndrome de Wolman (LIPA), Doença de Niemann-Pick (NPC1 e NPC2)
Fatores Ambientais: Infecções Congénitas Bacterianas: Sífilis, sépsis bacteriana, infecção do trato urinário, tuberculose, listeriose Virais: Citomegalovírus, rubéola, herpes simplex, hepatites (A, B, C), HIV, parvovírus B19, varicela zoster, paramixovírus, sépsis viral entérica, echovírus, coxsackievírus, adenovírus
Doenças Imunológicas Doença hepática aloimmune gestacional (GALD)
Outros Lesão hepática induzida por fármacos (DILI)

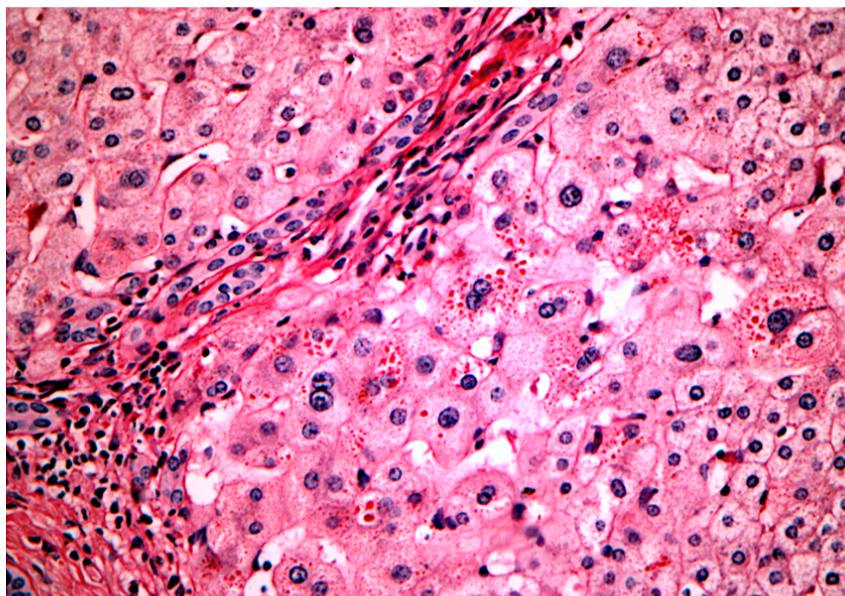
## 5.1. Etiologias de CN-IHA

Tendo em vista a informação referida acima, a rápida progressão do quadro clínico e as disparidades entre apresentações e abordagem de várias etiologias, torna-se pertinente abordar algumas das mais frequentes de forma mais detalhada.

### 5.1.1. Défice de alfa-1-antitripsina

O A1ATd é uma doença genética autossómica recessiva causada por mutações no gene SERPINA1, que condicionam a produção deficiente ou anómala desta proteína. A alfa-1-antitripsina, sintetizada no fígado, atua como inibidor da elastase neutrofílica, sendo essencial na proteção dos tecidos hepático e pulmonar. A acumulação intra-hepatocelular da proteína malconformada pode originar lesão hepática progressiva. Sendo uma das causas mais frequentes de CN, manifesta-se frequentemente com colestase neonatal, icterícia, hepatomegalia e, por vezes, evolução para hepatite, cirrose ou IHA. Contudo, a maioria dos portadores não desenvolve doença hepática clinicamente relevante. O diagnóstico é realizado através da avaliação dos níveis séricos de alfa-1-antitripsina, podendo ser auxiliado por achados histopatológicos (Figura 2). (2) Quando estes se encontram diminuídos, deve recorrer-se à tipagem de inibidores de protease por focalização isoelétrica em gel de poliacrilamida, ou à genotipagem. É recomendado o rastreio de familiares de primeiro grau para identificação de portadores e aconselhamento genético.

Para esta patologia não existe terapêutica específica, o tratamento é de suporte, sendo o TH a única opção curativa nas formas avançadas. (14)



**Figura 2** - Imagem histopatológica de tecido hepático de um paciente com colestase neonatal causada por A1ATd. Observar a presença de grânulos de complexos de proteína de A1AT malconformada no citoplasma hepatocelular. Fonte: Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, et al. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis—A Critical Appraisal. Vol. 10, Healthcare (Switzerland). MDPI; 2022.

### 5.1.2. Galactosemia

A galactosemia clássica é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva provocada por mutações no gene GALT, que originam déficit ou ausência de atividade da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase. A incapacidade de metabolizar galactose conduz ao acúmulo de galactose-1-fosfato nos eritrócitos, bem como de galactose e galactitol nos fluidos biológicos, resultando em toxicidade multissistêmica. No período neonatal, esta entidade apresenta-se, tipicamente, com recusa alimentar, vômitos, hipoglicemia, diarreia, hipotonia, letargia ou coma, encefalopatia, fontanela anterior tensa, hepatomegalia e icterícia mista (aumento da bilirrubina conjugada e não conjugada). Associam-se, ainda, coagulopatia, acidose metabólica e sépsis grave por *Escherichia coli*, podendo evoluir rapidamente para IHA e óbito se o diagnóstico e a terapêutica não forem precoces. (3,15) Algumas variantes, como Q188R/Q188R e S135L/S135L, estão ligadas a quadros particularmente graves no recém-nascido, caracterizados por IHA, falência de crescimento e cataratas. Importa salientar que um resultado positivo no rastreio neonatal não confirma, por si só, a forma clássica; contudo, num lactente com deterioração clínica nos primeiros dias ou semanas de vida, deve manter-se elevada suspeita clínica mesmo sem elevação marcante da galactose sanguínea.

O diagnóstico é confirmado por atividade de GALT muito reduzida ou ausente nos glóbulos vermelhos, acompanhada de galactose plasmática, galactose-1-fosfato eritrocitária e

galactitol plasmático e urinário significativamente elevados. A ressonância magnética (RM) cerebral pode evidenciar edema citotóxico e acumulação de galactitol neuronal. Para garantir a fiabilidade dos resultados, o plasma e o soro devem ser colhidos antes de qualquer transfusão e conservados imediatamente em ultracongelamento.

O diagnóstico é confirmado por atividade enzimática muito reduzida ou indetectável de GALT nos glóbulos vermelhos, níveis elevados de galactose plasmática, galactose-1-fosfato nos eritrócitos e galactitol no plasma e urina. (2)

### **5.1.3. Intolerância hereditária à frutose**

A intolerância hereditária à frutose é uma doença metabólica autossômica recessiva provocada por mutações no gene ALDOB, que determinam deficiência ou ausência da enzima aldolase B. A falta desta enzima origina acumulação de frutose-1-fosfato, um metabolito tóxico que esgota os fosfatos intracelulares e compromete a regeneração de ATP no fígado. (2,3)

Nos lactentes que ingerem frutose, a doença manifesta-se como colestase neonatal acompanhada de um quadro agudo grave: náuseas, vômitos, dor e distensão abdominal, ascite e hepatomegalia. Os exames laboratoriais revelam hipoglicemia, acidemia láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia e hiperalaninemia. A exposição continuada conduz a restrição do crescimento, falência ponderal e lesão hepática e renal progressiva. (2,3)

A frutose está presente em numerosos produtos de uso neonatal (fórmulas lácteas, vacinas, fármacos orais e, por vezes, chupetas embebidas em soluções açucaradas), constituindo fontes de exposição inadvertida. Assim, a implementação precoce de uma dieta estritamente isenta de frutose, sacarose e sorbitol, com adesão sustentada, garante geralmente um prognóstico favorável; a manutenção da exposição, mesmo inadvertida, conduz a complicações hepáticas e renais potencialmente irreversíveis. (2)

### **5.1.4. Tirosinemia 1**

A tirosinemia tipo 1 é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva causada por deficiência da enzima fumarilacetoacetato hidrolase, conduzindo à acumulação de metabolitos tóxicos como tirosina, succinilacetoacetato e succinilacetona, com toxicidade hepática, renal e sistêmica significativa. (7)

Em lactentes, pode manifestar-se sob a forma de colestase neonatal associada a IHA iminente ou já estabelecida, acompanhada de disfunção tubular renal, traduzida por glicosúria, fosfatúria, proteinúria e aminoacidúria, raquitismo hipofosfatémico, insucesso ponderal e crises neurológicas. Estes sinais contribuem para uma elevada taxa de mortalidade precoce. Em fases mais tardias da infância, a doença pode evoluir para cirrose

hepática e carcinoma hepatocelular, sendo o prognóstico significativamente agravado na ausência de diagnóstico e intervenção precoce. (7)

O rastreio neonatal desempenha um papel crucial, permitindo a detecção precoce da succinilacetona, um marcador específico da doença, cuja presença é altamente sugestiva de tirosinemia tipo 1. A suspeita clínica deve ser levantada perante um lactente com colestase neonatal associada a sinais de IHA e níveis séricos aumentados de alfa-fetoproteína, mesmo que as aminotransferases estejam apenas moderadamente elevadas. (2,7)

### **5.1.5. Doença de Wolman**

A deficiência da lipase ácida lisossomal (LAL-D) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene LIPA, resultando na deficiência da enzima e na acumulação de ésteres de colesterol e triglicerídeos nos lisossomas. A sua incidência está estimada como sendo inferior a 1 por cada 100000 nados-vivos. Pode manifestar-se em qualquer idade, desde a infância até à idade adulta, e apresenta-se com um espectro fenotípico variável, que inclui hepatomegalia, esteatose hepática, hipercolesterolemia, elevação persistente das transaminases, fibrose hepática progressiva e, frequentemente, cirrose.

A forma mais grave de LAL-D, a doença de Wolman, apresenta-se nas primeiras semanas de vida com falência hepática aguda, sintomas gastrointestinais, calcificação das glândulas adrenais e rápida deterioração clínica, levando à morte precoce.

O diagnóstico de baseia-se na medição da atividade enzimática em leucócitos do sangue periférico, em fibroblastos cutâneos cultivados e, mais recentemente, em amostras de sangue seco, que permite um reconhecimento rápido.

Nos exames laboratoriais, podem observar-se anemia e trombocitopenia. As concentrações séricas de colesterol, colesterol LDL e triglicerídeos encontram-se aumentadas. A doença pode ser acompanhada por elevação da bilirrubina, ALT e AST. A imagiologia abdominal em doentes com suspeita de deficiência de lipase ácida lisossomal revela hepatomegalia, esplenomegalia e, ocasionalmente, calcificação das glândulas suprarrenais. (16)

O tratamento causal da LAL-D só se tornou disponível recentemente, com a aprovação da sebelipase alfa, uma enzima recombinante humana de LAL aprovada pela FDA em 2015. Esta terapia de substituição enzimática atua diretamente na deficiência sistémica da enzima LAL e demonstrou, em ensaios clínicos randomizados, uma redução sustentada das transaminases, melhorias no perfil lipídico sérico e diminuição do conteúdo de gordura hepática. Num ensaio clínico pivô, após 52 semanas de tratamento, a sebelipase alfa preveniu ou reverteu a fibrose e a cirrose em 11 dos 12 doentes.

Antes da disponibilidade da sebelipase alfa, utilizavam-se fármacos hipolipemiantes, principalmente estatinas, e, em casos avançados, o TH. Embora o TH possa melhorar o estado clínico geral, incluindo o metabolismo lipídico, não previne a recorrência da LAL-D

no enxerto nem impede a progressão sistêmica da doença, como demonstrado por uma revisão sistemática recente dos resultados clínicos em doentes transplantados. Estes dados reforçam a sebelipase alfa como uma terapêutica fundamental para o tratamento da causa sistêmica da LAL-D, contribuindo significativamente para a melhoria dos desfechos clínicos. De um modo geral, os doentes com LAL-D requerem monitorização regular dos parâmetros lipídicos e da função hepática, de forma a orientar adequadamente as decisões terapêuticas ao longo do tempo. (16,17)

#### **5.1.6. Doença de Niemann-Pick**

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma doença lisossomal hereditária do armazenamento lipídico, de transmissão autossômica recessiva, causada por mutações nos genes NPC1 ou NPC2. Resulta numa acumulação anormal de colesterol e glicolípidos nos lisossomas de vários órgãos, incluindo o fígado, baço e sistema nervoso central.

No período neonatal, pode apresentar-se com colestase, icterícia prolongada e hepatoesplenomegalia. Histologicamente, observa-se esteatose microvesicular e macrovesicular ligeira a moderada; no entanto, o achado predominante é a acumulação de glicolípidos e colesterol nos lisossomas das células de Kupffer, visível por microscopia ótica. A acumulação de glicogénio pode mimetizar esteatose, dificultando a interpretação histológica.

Embora o envolvimento hepático possa ser proeminente nos primeiros meses de vida, a evolução clínica é frequentemente dominada pelo aparecimento progressivo de sintomas neurológicos, incluindo ataxia, disartria, distonia e demência, particularmente em formas infantis e juvenis da doença.

#### **5.1.7. Infecções**

As infeções congénitas e perinatais constituem causas relevantes de CN-IHA, devendo ser sistematicamente consideradas no diagnóstico diferencial. Em RN com aspeto geral comprometido desde o nascimento, baixo peso, microcefalia, coriorretinite ou púrpura, a hipótese de infeção viral deve ser ponderada, justificando a colheita imediata de serologias e culturas. (3) Num estudo recente envolvendo 860 crianças com IHA não associada a paracetamol, infeções virais foram identificadas em cerca de 20% dos casos, com destaque para o HSV em lactentes. A realização de testes virais foi, no entanto, incompleta e inconsistente, realçando a necessidade de protocolos diagnósticos mais abrangentes e sistemáticos. Além de vírus claramente causadores (HAV, HBV, HSV, enterovírus, adenovírus, parvovírus B19), identificaram-se ainda vírus associados (CMV, EBV, HHV-6, HIV), cuja presença pode refletir infeções coincidentes ou interferência nos mecanismos imunológicos. (18)

### **5.1.8. Herpes Simplex Vírus**

A infecção neonatal por HSV é rara, mas potencialmente fatal, exigindo diagnóstico e tratamento precoce com aciclovir. A apresentação clínica divide-se em três formas: a forma pele, olhos e boca, caracterizada por vesículas cutâneas, conjuntivite e lesões orais; a forma do sistema nervoso central, com letargia, convulsões, irritabilidade e fontanela abaulada; e a forma disseminada, com envolvimento multiorgânico, frequentemente associada a IHA. (19)

As recomendações atuais indicam que todos os RN com doença por HSV devem ser tratados com aciclovir intravenoso (20 mg/kg de 8/8 horas). No caso da doença disseminada, a duração do tratamento deve ser de 21 dias. Após o tratamento intravenoso, recomenda-se manter aciclovir oral supressivo durante 6 meses para melhoria do prognóstico neurológico. Medidas preventivas incluem o parto por cesariana em mães com lesões ativas e a evicção de monitorização fetal invasiva. Os fatores de risco maternos incluem infecção genital primária no terceiro trimestre, rutura prolongada de membranas e monitorização fetal invasiva. (19)

### **5.1.9. Enterovírus**

Os enterovírus humanos, sobretudo Coxsackie B e Echovírus, são causas frequentemente subestimadas de IHA neonatal. Estas infeções podem originar hepatite aguda, miocardite e, em casos graves, falência multiorgânica e morte. (20) Num estudo com 5 recém-nascidos infetados, 2 morreram com miocardite e edema cerebral, enquanto os restantes recuperaram com terapêutica de suporte, sem necessidade de TH. (20)

Clinicamente, destacam-se encefalopatia, coagulopatia grave, hiperbilirrubinémia direta e, histologicamente, necrose hepática maciça com depósitos de ferro nos hepatócitos. O diagnóstico realiza-se através de PCR viral e serologia específica. A hepatite fulminante é rara fora do período neonatal, sendo a apresentação mais frequente no decorrer da primeira semana de vida. É recomendada a transferência precoce destes doentes para centros especializados com capacidade de diagnóstico rápido, cuidados intensivos e avaliação para eventual TH. (20)

### **5.1.10. Doença hepática aloimune gestacional**

A GALD é atualmente reconhecida como responsável por quase todos os casos de hemocromatose neonatal, constituindo uma causa relevante de IHA no recém-nascido. A hemocromatose neonatal caracteriza-se por doença hepática grave associada a siderose extra-hepática, análoga à observada na hemocromatose hereditária. Na GALD, anticorpos maternos IgG, sensibilizados contra antígenos fetais, dirigem-se especificamente aos

hepatócitos do feto, desencadeando uma resposta imune inata mediada pelo complemento que culmina em lesão hepática fetal. (2,3)

Clinicamente, o recém-nascido apresenta hiperbilirrubinemia marcada, hipoglicemia, coagulopatia, hipoalbuminemia e edema. Pode surgir compromisso renal com oligúria. Laboratorialmente, observa-se apenas elevação discreta das aminotransferases, níveis muito elevados de  $\alpha$ -fetoproteína sérica, ferritina aumentada, transferrina diminuída e saturação de ferro elevada. (3)

Dado o alto risco de recorrência na gravidez subsequente, frequentemente associado a morte fetal, recomenda-se profilaxia materna com imunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) ao longo da gestação seguinte, reduzindo significativamente a probabilidade de novo episódio de GALD. (2,12)

#### **5.1.11. Doença Hepática Mitocondrial**

Em aproximadamente 20% dos casos, a insuficiência hepática infantil é causada por doença hepática mitocondrial, sendo a entidade isolada mais comum a síndrome de depleção do ADN mitocondrial (*mtDNA depletion syndrome*, MDS). O diagnóstico precoce é fundamental uma vez que o TH pode ser contraindicado nestes doentes. (21)

No estudo de McKiernan et al. (2016), foi avaliada uma coorte de 39 lactentes com menos de 2 anos de idade, admitidos com IHA. As MDS foram identificadas como causa em 5 casos (13%), relacionadas com mutações nos genes *DGUOK*, *POLG* e *MPV17*. Destas, 4 apresentaram rápida deterioração e faleceram dentro de 3 semanas após a apresentação clínica. Uma criança, cujo quadro clínico se instalou aos 18 meses, recuperou apenas com tratamento de suporte. (21)

Segundo este estudo, importa destacar que a simples deteção de baixos níveis de cópias de mtDNA hepático não é específica para MDS, podendo refletir um fenómeno secundário de lesão hepática de diversas etiologias. Por conseguinte, a confirmação diagnóstica deve privilegiar a identificação de mutações patogénicas através de estudos genéticos dirigidos ou sequenciamento genético de nova geração (*next generation sequencing*, NGS). Outros exames auxiliares como a biópsia muscular, a RM cerebral ou a espectroscopia por RM apresentam valor diagnóstico limitado, sobretudo durante a fase aguda da doença. Em conclusão, o diagnóstico de MDS na IHA neonatal deve assentar, sempre que possível, na confirmação genética precoce, dado que a presença isolada de depleção de mtDNA hepático não deve ser considerada critério absoluto para contraindicação ao TH. (21)

#### **5.1.12. Colestase intrahepática familiar progressiva**

A PFIC é um grupo crescente de doenças hepáticas autossómicas recessivas causadas por defeitos em genes associados à secreção biliar, transportadores e reguladores de sais biliares e lípidos. É causa de doença em 10-15% das crianças com doença colestática. Sintomas

comuns incluem icterícia, prurido, esplenomegalia e hepatomegalia. Apesar de terem níveis séricos de bilirrubina aumentados, pacientes com PFIC1 e 2 (mutações mais comuns de apresentação neonatal) têm níveis normais de GGT. A PFIC deve ser considerada em crianças com colestase após terem sido excluídas doenças hepáticas e biliares mais comuns. Deve ser realizado o doseamento dos ácidos biliares no soro, uma vez que níveis aumentados de ácidos biliares séricos excluem problemas na síntese dos ácidos biliares. A biópsia hepática pode ser útil no diagnóstico da PFIC, apresentando colestase canalicular de forma relativamente comum. Testes genéticos podem confirmar o diagnóstico de PFIC, embora em alguns casos a mutação genética responsável não seja identificada, dado que ainda existem genes potencialmente não descobertos. A história familiar é importante na avaliação, dado que podem existir mutações heterozigóticas para as proteínas associadas à PFIC. (14)

Recentemente, descobriu-se que o gene NR1H4 seria responsável por um novo tipo de PFIC, denominado PFIC5. A doença caracteriza-se por níveis baixos de GGT e cursa com um início fulminante de rápida progressão e mortalidade elevada. Acredita-se que o TH possa ser a única terapia que oferece uma chance de sobrevivência a longo prazo, apesar de serem necessários mais estudos. (22)

### **5.1.13. Lesão hepática induzida por fármacos**

A lesão hepática induzida por fármacos (DILI) é uma reação adversa pouco frequente, complexa e potencialmente grave, resultante da utilização de medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares. A apresentação clínica de DILI é bastante variável, podendo ir desde uma elevação assintomática das enzimas hepáticas até IHA, o que a torna capaz de simular praticamente qualquer tipo de doença hepática. (23)

DILI é classificada em dois tipos, com base no seu mecanismo de ação. A forma intrínseca é mais previsível, relacionada com a dose administrada e caracteriza-se por um período de latência curto (horas a dias); o exemplo mais comum é a sobredose de paracetamol (acetaminofeno). Por outro lado, a forma idiossincrática é imprevisível, ocorre com doses terapêuticas usuais e tem um período de latência mais prolongado (dias a meses). O tratamento da DILI idiossincrática baseia-se na suspensão imediata do agente causador, podendo ser necessário suporte clínico adicional. (24)

Apesar dos dados clínicos serem escassos, a DILI em idade pediátrica é considerada uma ocorrência rara. Contudo, determinados grupos farmacológicos estão mais frequentemente associados a casos pediátricos de DILI, nomeadamente os fármacos com ação sobre o sistema nervoso central, como os antiepiléticos e psicotrópicos, e os antimicrobianos. Além disso, a sobredose acidental de paracetamol é uma das causas mais comuns de DILI em idade pediátrica. (23,24)

A forma clínica mais frequentemente observada em crianças é uma lesão hepatocelular grave, podendo evoluir para falência hepática aguda. Apesar disso, a taxa de recuperação após a abordagem terapêutica é elevada, sendo que apenas uma minoria dos casos requer TH ou resulta em morte. As intervenções terapêuticas utilizadas nesta população são, na sua maioria, extrapoladas da prática em adultos, embora baseadas em evidência científica de baixa qualidade. (23,24)

Apesar da sua raridade, a DILI pode ter consequências graves e, por vezes, fatais. Por isso, é essencial manter uma vigilância contínua das reações adversas hepáticas aos medicamentos. Em Portugal, os estudos de farmacovigilância específicos sobre DILI são escassos, sendo necessária uma maior sensibilização dos profissionais de saúde para a importância de reportar estas reações de forma detalhada e estruturada, contribuindo assim para uma melhor caracterização e gestão deste fenómeno clínico. (23)

#### **5.1.14. *Herb-induced liver injury***

A HILI resulta do consumo de produtos fitoterápicos ou medicinas tradicionais, frequentemente considerados seguros por serem "naturais". A sua incidência real permanece incerta, variando amplamente entre diferentes regiões, influenciada por fatores culturais e padrões de consumo.

O HILI pode ser intrínseco (previsível e dose-dependente) ou idiossincrático (imprevisível e não dose-dependente), sendo este último o mais comum. Os fatores de risco incluem características do hospedeiro (como idade e doenças hepáticas prévias), propriedades da planta e características químicas das substâncias, nomeadamente a lipofilicidade.

As manifestações clínicas são inespecíficas e variam desde alterações assintomáticas das transaminases até IHA. O diagnóstico, sempre de exclusão, baseia-se numa anamnese detalhada e no uso de escalas de imputação como o RUCAM. A biópsia hepática tem utilidade limitada.

O tratamento consiste na suspensão imediata do agente agressor e monitorização clínica. Em casos selecionados, podem ser utilizados ácido ursodesoxicólico, glicirrizina ou corticoterapia. O prognóstico é geralmente favorável se o diagnóstico for precoce e a exposição cessada, embora casos fulminantes possam ocorrer. (13)

#### **5.1.15. *Infantile liver failure syndrome 1***

O *Infantile Liver Failure Syndrome 1* é uma doença hereditária autossómica recessiva rara, associada a variantes de perda de função no gene LARS1. Clinicamente, caracteriza-se por IHA, hepatomegalia, hipoalbuminemia, elevação das transaminases e manifestações multissistémicas, incluindo microcefalia, encefalopatia, atraso psicomotor, crises epiléticas, anemia, IHA, miopatia, infeções recorrentes e falência ponderal. (25)

No estudo de Tabolacci et al. (2021), foi descrito um recém-nascido prematuro com colestase neonatal e rápida evolução para IHA e falência multiorgânica aos 3 meses de vida. A investigação genética, por sequenciação do genoma em trio, identificou duas variantes em heterozigotia composta no gene LARS1 — uma previamente não descrita e outra já reportada. Este caso reforça a importância crescente da avaliação genética precoce em recém-nascidos com IHA de etiologia indeterminada. (26)

## 5.2. Abordagem diagnóstica

Após excluídas as causas extra-hepáticas de obstrução passíveis de correção cirúrgica, com destaque para a atresia biliar, a etiologia mais prevalente e que partilha vários achados clínico-laboratoriais e histopatológicos com patologias intra-hepáticas (nomeadamente o padrão obstrutivo na biópsia), o passo seguinte consiste em discriminar as doenças intra-hepáticas e averiguar a existência de terapêutica dirigida. Nas formas tratáveis de CN, a intervenção precoce é determinante para a sobrevivência e para o prognóstico funcional. (7) A primeira urgência é reconhecer IHA, definida por aumento acentuado da bilirrubina conjugada, elevação rápida das aminotransferases, coagulopatia não corrigível com vitamina K (INR  $\geq$  1,5 ou, mesmo sem encefalopatia, INR  $\geq$  2) associada a hipoglicemia e hiperamonemia. A partir dos 28 dias de vida, sinais como irritabilidade, crises de choro intenso ou alterações do sono sugerem encefalopatia hepática. Todo o lactente colestático com aspeto gravemente doente constitui uma emergência clínica. (2)

Nenhum teste isolado é infalível em todas as fases do processo diagnóstico; a integração criteriosa de dados clínicos, laboratoriais, imagiológicos, histológicos e genéticos constitui, hoje, a abordagem mais robusta. Esta realidade traduz uma curva de aprendizagem contínua, não só na interpretação da NGS, mas em todos os métodos necessários para decifrar os complexos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à colestase neonatal. (2) A primeira linha de exames laboratoriais que deve ser aplicada em todos os recém-nascidos com quadros de CN inclui os exames na tabela abaixo.

**Tabela 4** – Exames laboratoriais de primeira abordagem no diagnóstico diferencial de CN

<b>Testes de primeira linha para diagnóstico diferencial de CN</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Resultados do rastreio neonatal (NBS)</li> <li>● Análises de sangue</li> </ul> <p>Aminotransferases, GGT, fosfatase alcalina, albumina, glicose, amónia.</p> <p>Hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, teste de Coombs.</p> <p>Coagulação: TP/INR, aPTT, fibrinogénio, antitrombina III.</p> <p>Eletrólitos no sangue, cálcio, fosfato, magnésio.</p>

Lactato, piruvato, corpos cetônicos, ureia, ácido úrico, creatinina, ferritina, ferro, saturação da transferrina, creatina quinase, lipase, alfa-fetoproteína.

Oximetria de pulso, gases no sangue.

Eletroforese de proteínas.

- Urina

Análise sumária da urina.

Pesquisa de substâncias redutoras na urina (bebé sob dieta normal).

- Serologia (IgG/IgM)

HBV, HCV, EBV, CMV, HSV tipos 1/2, Parvovírus B19, Rubéola, VIH, Toxoplasma gondii.

- Ácidos nucleicos: EBV-DNA, CMV-DNA, DNA do HSV tipos 1/2.

- Culturas (sangue, urina, lesões cutâneas e mucosas).

- Ecografia (abdominal, hepatobiliar, ecocardiograma).

- Outros

- Atividade da enzima GALT e níveis de galactose-1-fosfato em eritrócitos, galactose no sangue.

- Níveis séricos de A1AT, tipagem de inibidores de protease (PI) por focagem isoelétrica em gel de poliacrilamida.

- Eletrólitos no suor, elastase fecal, tripsinogénio imunorreativo.

- Exame oftalmológico com fundoscopia.

- Radiografia do tórax, radiografia do crânio.

- Procedimentos invasivos.

Observação — Amostra de sangue precoce para extração de DNA deve ser colhida para rastreio alargado de doenças suspeitas (A1ATd, GALT, fibrose quística, ...).

Na abordagem de segunda linha dos recém-nascidos com colestase neonatal, a investigação deve ser conduzida com base nos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos da avaliação inicial, sendo direcionada para o esclarecimento etiológico de doenças metabólicas, imunológicas, genéticas e estruturais que não foram identificadas nos exames de primeira linha. A realização destes exames complementares exige um raciocínio clínico sistematizado e, frequentemente, recursos laboratoriais especializados.

No contexto de suspeita de doenças metabólicas, recomenda-se a quantificação de aminoácidos plasmáticos, perfil de acilcarnitinas e análise de ácidos orgânicos na urina. A deteção de succinilacetona na urina, idealmente por espectrometria de massa, é altamente específica para a tirosinémia tipo I e deve ser sempre incluída na avaliação metabólica de colestase neonatal. Para as citopatias mitocondriais, torna-se essencial recorrer a biópsia hepática ou muscular, com estudo da carga de mtDNA e das enzimas da cadeia respiratória,

uma vez que a depleção de mtDNA e os achados morfológicos específicos são altamente sugestivos dessas entidades. (27)

Em situações com suspeita de GALD, a RM com protocolo específico para detecção de siderose extra-hepática pode revelar depósitos de ferro em tecidos como glândulas salivares, pâncreas ou miocárdio. Complementarmente, a biópsia da mucosa jugal (glândula salivar menor) com coloração de Perls pode evidenciar siderose extra-hepática e confirmar o diagnóstico de GALD em contexto clínico compatível. (14)

Este conjunto de exames de segunda linha deve ser cuidadosamente ponderado e individualizado, idealmente realizado em centros de referência com capacidade laboratorial e experiência clínica para garantir uma abordagem diagnóstica segura, eficiente e orientada para a definição terapêutica e prognóstica.

A investigação histológica tem um papel fundamental no diagnóstico diferencial das colestases neonatais, sobretudo quando associadas à IHA, situação em que a definição precoce da etiologia pode ser decisiva para o prognóstico. Nos quadros de IHA, a biópsia hepática é geralmente contraindicada pelo risco elevado de hemorragia grave. No entanto, em doentes clinicamente estáveis e com correção da coagulopatia, a biópsia hepática pode ser considerada para esclarecimento de etiologia. (7)

Para complementar a avaliação histológica, utilizam-se frequentemente técnicas de imunohistoquímica, marcadores específicos e análises moleculares, sobretudo em doenças metabólicas. (28)

### **5.2.1. Programa nacional de rastreio neonatal**

Uma das estratégias mais eficazes para prevenir a evolução desfavorável das doenças colestáticas neonatais é o diagnóstico precoce, idealmente por meio do rastreio neonatal. Em Portugal, o Programa Nacional de Rastreio Neonatal já contempla algumas das patologias abordadas nesta dissertação, nomeadamente a fibrose quística e a tirosinémia tipo I, cujo diagnóstico precoce permite a implementação de terapêuticas específicas com impacto significativo no prognóstico. (29) No entanto, outras entidades igualmente graves e tratáveis, como a galactosemia clássica ou certos défices metabólicos com expressão hepática precoce, permanecem excluídas do painel atual de rastreio. A inclusão destas patologias no programa nacional não só aumentaria substancialmente a taxa de diagnóstico etiológico precoce como permitiria iniciar precocemente medidas terapêuticas específicas e dirigidas, reduzindo assim a morbidade, a mortalidade e a necessidade de TH em fases avançadas.

### **5.2.2. Período Hígido**

No contexto da CN, um conceito clínico particularmente relevante na avaliação de recém-nascidos colestáticos com aparência doente é o chamado período hígido, um período inicial

de bem-estar aparente entre o nascimento e o início das manifestações clínicas. Este intervalo é uma pista diagnóstica importante, especialmente nas doenças metabólicas hereditárias que envolvem intoxicação metabólica. (27,28)

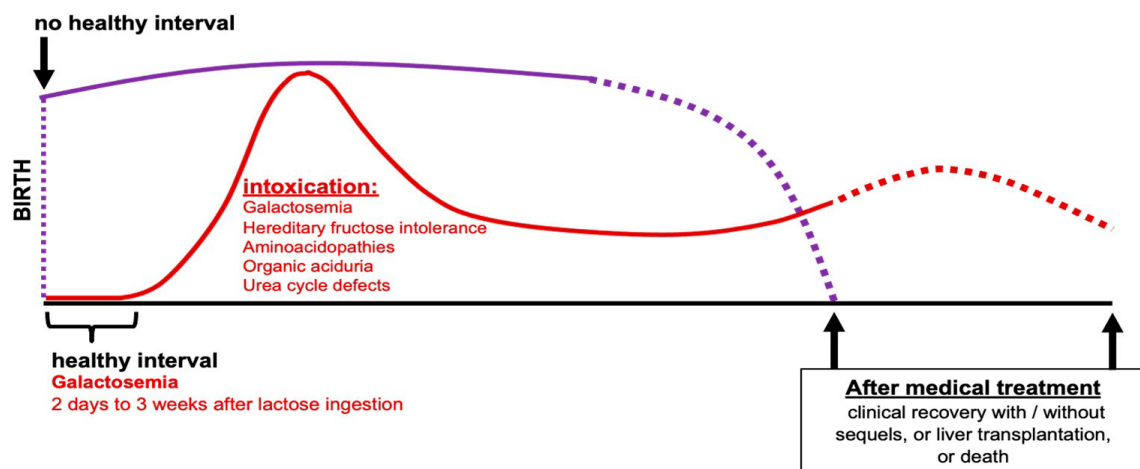
Ao contrário das infecções bacterianas ou virais congênitas, cujos sinais clínicos costumam surgir desde o nascimento, nas doenças hereditárias como a galactosemia, a intolerância hereditária à frutose, os defeitos do ciclo da ureia ou as acidúrias orgânicas, existe frequentemente um intervalo livre de sintomas. Durante este período, o recém-nascido aparenta estar saudável, até que, após ingestão de um substrato tóxico ou acumulação de um metabolito nocivo, surgem rapidamente sinais graves como hipoglicemia, letargia, vômitos, icterícia, distúrbios de coagulação e encefalopatia.

Este padrão é bem exemplificado na galactosemia clássica, em que o período hígido pode variar entre 48 horas e três semanas. Nesses casos, a alimentação com fórmulas lácteas contendo galactose desencadeia uma rápida deterioração clínica. Por esta razão, os testes de rastreio neonatal para distúrbios do metabolismo são essenciais.

**Figura 3** - Comparação entre apresentação clínica de diferentes doenças colestáticas. (2)

**Sepsis** – collect serology and cultures. Treat herpesvirus empirically.  
viral: low birth weight, microcephaly, chorioretinitis, purpura.

**Neonatal hemochromatosis (?)** – intravenous immunoglobulin (1<sup>st</sup> dose)



Este padrão de evolução clínica contrasta com o de infecções congênitas como HSV, toxoplasmose, sífilis ou rubéola, que tendem a apresentar manifestações desde o nascimento. Nestes casos, não se verifica um intervalo de bem-estar, e o recém-nascido frequentemente apresenta baixo peso à nascença, microcefalia, coriorretinite ou púrpura. Se houver suspeita de infecção herpética, o tratamento com aciclovir deve ser iniciado empiricamente, dada a elevada letalidade e potencial curabilidade da doença.

Assim, o reconhecimento do período hígido na história clínica é um elemento valioso na abordagem diagnóstica, que permite detetar com maior facilidade causas metabólicas

hereditárias no diagnóstico diferencial, orientar a seleção de testes laboratoriais e agilizar intervenções terapêuticas potencialmente salvadoras.(28)

### **5.2.3. Testes genéticos**

A avaliação etiológica das patologias em estudo assenta, cada vez mais, em metodologias genéticas. A sequenciação dirigida de um único gene continua útil em entidades bem definidas (por exemplo, *SERPINA1* na deficiência de alfa-1-antitripsina ou *CFTR* na fibrose quística). Em centros experientes, estes testes podem produzir resultados em cerca de dez dias; contudo, globalmente, o tempo de resposta varia entre 30 e 90 dias, intervalo demasiado prolongado quando são necessárias decisões terapêuticas urgentes — nomeadamente nos quadros de IHA fulminante.

Para além da demora, a análise de um único gene apresenta outras limitações: falha na deteção de rearranjos estruturais complexos (variações no número de cópias, inversões, translocações) e possibilidade de identificar apenas variantes de significado clínico incerto, deixando o defeito causal noutra locus. A análise multigénica, embora ultrapasse parcialmente esta limitação, continua sujeita à interpretação cuidadosa dessas variantes e à cobertura incompleta de determinadas regiões genómicas. (2)

Os estudos existentes demonstraram que, embora os achados genéticos sejam úteis para alcançar o diagnóstico em alguns casos, noutros levantam novas questões. Crianças com IHA apresentam desafios específicos, devido ao curto intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a necessidade de tomar decisões terapêuticas, uma vez que podem perder a função hepática em apenas alguns dias. Neste contexto, o sequenciamento completo do genoma (*whole genome sequencing*, WGS) apresenta a vantagem adicional de requerer menos tempo para obtenção de resultados. Tentativas de desenvolver métodos de sequenciação rápida em crianças criticamente doentes demonstraram um tempo de resposta de 2 a 3 semanas. Não obstante, são necessários esforços futuros que se centrem no desenvolvimento da tecnologia, infraestruturas e recursos adequados para reduzir ainda mais este tempo de resposta, de forma a maximizar a utilidade clínica da NGS em crianças com IHA. (30)

### **5.2.4. Next generation sequencing**

A introdução da NGS (seja sob a forma de painéis multigénicos dirigidos, sequenciação de exoma completo (*whole exome sequencing*, WES) ou, em alguns contextos, WGS) alterou significativamente o paradigma diagnóstico, sendo atualmente o teste de rastreio primário para a investigação de CN associada a níveis sérios normais ou diminuídos de GGT. Em crianças com suspeita de doença genética, a NGS, especialmente quando realizada em trio (proband e progenitores), mostra maior rendimento diagnóstico do que os microarranjos cromossómicos tradicionais. Diversas coortes pediátricas demonstram que a NGS reduz

substancialmente a proporção de casos classificados como idiopáticos: no estudo de McKiernan et al., um painel de 64 genes aplicado a crianças com IHA indeterminada identificou variantes patogénicas bialélicas em 27 % dos casos, abrangendo *NBAS*, *DLD*, *MPV17*, *POLG*, *TWINK* e *SUCLG1*, bem como casos de tirosinémia tipo I não detetados por testes metabólicos clássicos. (30)

Determinadas síndromes podem requerer metodologias complementares (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, *array-Comparative Genomic Hybridization* ou *WGD*), mesmo quando a NGS não revela mutações. Outros desafios incluem a variabilidade fenotípica entre portadores da mesma mutação, o impacto de variantes heterozigóticas na expressão clínica e a necessidade de bioinformática avançada para interpretar grandes volumes de dados — dificuldade que aumenta proporcionalmente ao número de genes avaliados. (30)

Em síntese, a NGS deve ser enquadrada numa estratégia diagnóstica multidisciplinar. A seleção criteriosa dos doentes, a adequada escolha do tipo de sequenciação (painel, WES ou WGS) e a interpretação integrada dos resultados são essenciais para maximizar o benefício clínico e evitar erros. O futuro passará pela redução do tempo de resposta para menos de uma semana nos contextos críticos, bem como pela integração de abordagens *multi-omics* (transcriptómica, proteómica, epigenómica) que potencialmente ampliarão o poder diagnóstico e prognóstico na CN e na IHA pediátrica.

## **5.3. Tratamento**

### **5.3.1. Cuidados de suporte**

Todo recém-nascido com IHA deve ser submetido, além do tratamento etiológico específico quando disponível, a um conjunto de cuidados de suporte fundamentais para a manutenção da homeostasia e prevenção de complicações secundárias. Esses cuidados devem ser instituídos de forma precoce, individualizada e em ambiente com monitorização intensiva, dada a elevada labilidade clínica destes pacientes. (3)

A gestão do equilíbrio hidroeletrólítico deve ser cautelosa, uma vez que estes doentes apresentam risco aumentado de desenvolver edema cerebral. Recomenda-se uma restrição hídrica relativa, com infusão total de líquidos correspondente a 80%–90% das necessidades basais, evitando-se tanto a hiponatremia quanto a hipernatremia extrema, ambas associadas a pior prognóstico neurológico.(3)

O controle da homeostasia glicémica é igualmente crítico, dado o défice de neoglicogénese característico da disfunção hepatocelular. O objetivo é manter os níveis de glicemia entre 90 e 120 mg/dL, frequentemente necessitando de uma taxa de infusão de glicose entre 10 e 15 mg/kg/min. A monitorização da glicemia deve ser rigorosa e frequente para prevenir tanto hipoglicemia quanto hiperglicemia, ambas deletérias neste contexto.

Do ponto de vista nutricional, é essencial evitar o catabolismo, que contribui para o agravamento da encefalopatia hepática e instabilidade metabólica. Deve-se priorizar a nutrição enteral, quando tolerada, ou recorrer à nutrição parenteral de forma segura, garantindo um aporte proteico entre 2 a 3 g/kg/dia, ajustado conforme os níveis séricos de amônia. (3,15)

A vigilância neurológica contínua é mandatória, ainda que a encefalopatia seja de difícil diagnóstico em neonatos. A monitorização clínica deve ser complementada por dosagens seriadas de amônia plasmática. Na presença de sinais de encefalopatia ou elevação significativa da amônia, deve ser iniciada terapêutica com lactulose, preferencialmente por via nasogástrica ou por enema, além de se minimizar estímulos externos para reduzir o risco de descompensação neurológica.

No que concerne à coagulopatia, deve-se administrar vitamina K de forma empírica e reservar o uso de derivados do sangue (plasma fresco congelado, plaquetas) apenas para casos de hemorragia ativa ou procedimentos invasivos. Considera-se prudente a realização de ecografia transfontanelar para rastreamento de hemorragia intracraniana, dada a fragilidade hemostática destes doentes. Em termos gastrointestinais, está indicada a profilaxia com agentes supressores de ácido gástrico, tendo em vista a prevenção de ulcerações e hemorragias digestivas. (3)

Finalmente, no âmbito da vigilância infecciosa, deve-se iniciar antibioterapia empírica de largo espectro na presença de qualquer suspeita clínica ou laboratorial de infecção bacteriana, dado o elevado risco de sepsis neste contexto de disfunção imunológica hepática. (19)

Este conjunto abrangente de medidas visa sustentar as funções vitais e metabólicas durante a fase crítica da insuficiência hepática, permitindo tempo para o diagnóstico etiológico e a instituição de terapêuticas dirigidas ou, quando necessário, a avaliação para TH.

### **5.3.2. Transplante Hepático**

O TH representa, em muitos casos, a única terapêutica potencialmente curativa para crianças com IHA, incluindo no contexto de colestase neonatal. A sua aplicação em doenças metabólicas hepáticas (DMH) e em outras etiologias neonatais deve, contudo, ser cuidadosamente ponderada face às especificidades clínicas e prognósticas desta população. (28)

Em algumas DMH, o TH pode melhorar significativamente o prognóstico, sobretudo quando o tratamento conservador falha em controlar a progressão da doença hepática. No entanto, a decisão de transplante é complexa e deve ser individualizada, sendo essencial definir o momento ideal da intervenção, antes da instalação de falência multiorgânica e de dano neurológico irreversível.

Existem, contudo, contraindicações relevantes à realização de TH. Em primeiro lugar, quando a IHA pode ser revertida com terapêuticas farmacológicas ou nutricionais específicas (como na galactosemia ou tirosinemia tipo I), o TH poderá ser evitado. Adicionalmente, o TH pode não ser recomendado em doenças com expressão multissistêmica severa e progressiva, nomeadamente algumas mitocondriopatias ou doenças da glicosilação congênita, nas quais o envolvimento neurológico grave compromete o benefício global do procedimento. Situações de rápida progressão da IHA com falência multiorgânica e sépsis ativa constituem igualmente contraindicações relevantes, sendo a afetação multissistêmica um dos principais motivos para não listagem para TH em contexto neonatal.

O TH é considerado para várias DMH cuja principal expressão clínica se centra no fígado. Num estudo nacional, foi documentado o encaminhamento para TH de um único lactente com DMH, portador de deficiência de DGUOK, em contexto de IHA refratária.

Num estudo retrospectivo conduzido por Sanada et al. (2021), foi avaliada uma coorte de 314 crianças submetidas a TH com dador vivo, das quais 44 apresentavam DMH, incluindo défice de ornitina transcarbamilase, doença de Wilson, hemocromatose neonatal e acidemia metilmalónica. A sobrevivência do enxerto aos 10 anos foi elevada (87%). A incidência de rejeição celular aguda foi inferior nos doentes com DMH (27%), mas observou-se maior frequência de viremia por citomegalovírus (50%). As complicações neurocognitivas foram frequentes, com 38% dos pacientes a apresentarem défices motores e intelectuais significativos, e 46% a necessitarem de apoio educativo especializado. A hiperamonemia pré-transplante foi identificada como um fator crítico na gênese destas complicações neurológicas. Este dado sublinha a importância de uma avaliação neurológica pré-transplante e da otimização metabólica precoce.

Importa ainda destacar que, em DMH com expressão multissistêmica, o TH não impede a progressão sistêmica da doença, reforçando a necessidade de um aconselhamento genético e multidisciplinar cuidadoso antes da decisão de intervenção.

### **5.3.3. Tratamentos específicos por etiologia**

Nos casos de GALD, sendo uma condição com elevada mortalidade, é fundamental adotar uma abordagem terapêutica precoce e agressiva. A administração empírica de IVIg numa dose de 1 g/kg deve ser iniciada sempre que houver suspeita clínica de GALD, mesmo antes da confirmação diagnóstica, uma vez que está associada a melhorias significativas na sobrevida hepática. Em RN com agravamento clínico, está indicada a realização de uma exsanguinotransfusão de duplo volume com o objetivo de remover anticorpos circulantes, seguida da administração imediata de IVIg em dose elevada para bloquear a ativação do complemento. Esta estratégia tem demonstrado elevadas taxas de sobrevivência sem

necessidade de TH. O diagnóstico definitivo é confirmado pela identificação de depósitos de ferro em tecidos extra-hepáticos, como as glândulas salivares menores por biópsia de mucosa oral, bem como em fígado, pele ou músculo, ou ainda através de ressonância magnética dirigida a outros órgãos. Uma vez confirmada a hemocromatose neonatal, recomenda-se repetir a exsanguinotransfusão e administrar uma segunda dose de IVIg, consolidando o tratamento e otimizando os resultados clínicos. (31)

No caso das infecções virais, a infecção por HSV representa uma causa particularmente grave e tratável de insuficiência hepática neonatal. Recomenda-se o início empírico de aciclovir intravenoso em qualquer recém-nascido com suspeita de IHA, independentemente da presença de lesões cutâneas ou da confirmação laboratorial. A terapêutica deve ser mantida até que os resultados da PCR viral excluam a presença do HSV, tendo em conta que a mortalidade em casos não tratados pode atingir 80%. (31)

Na galactosemia, a intervenção terapêutica baseia-se na suspensão imediata de todos os produtos contendo lactose e galactose, devendo esta medida ser implementada assim que a doença for considerada, mesmo sem confirmação diagnóstica. Esta simples modificação dietética pode, em muitos casos, ser suficiente para reverter a disfunção hepática. A reintrodução da galactose na dieta só deve ocorrer após a exclusão definitiva da galactosemia. (2)

Quanto à tirosinemia tipo I, o início precoce de tratamento com nitisinona (2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1,3-ciclohexanediona) é altamente eficaz, mesmo antes da confirmação por detecção de succinilacetona na urina. A terapêutica permite que complicações anteriormente associadas à doença, incluindo morte precoce, IHA, crises neurológicas dolorosas e potencialmente fatais e disfunção renal progressiva, podem ser minimizadas ou praticamente eliminadas se o tratamento com nitisinona for iniciado até ao primeiro mês de vida. (32)

Por fim, nas doenças mitocondriais e outras sem tratamento curativo específico definido, a sua identificação precoce é essencial para a implementação de medidas de suporte direcionadas e para evitar o uso de substratos potencialmente tóxicos, como certos lípidos utilizados em nutrição parenteral. A suspeita clínica também é determinante na avaliação da elegibilidade para TH, uma vez que este é contraindicado em muitas das formas mitocondriais com envolvimento sistémico grave. Dessa forma, a abordagem terapêutica específica, baseada em elevada suspeição clínica, é uma etapa crucial na melhoria do prognóstico destes recém-nascidos. (4)

## 5.4. Prognóstico

O prognóstico dos recém-nascidos com CN-IHA é variável e depende de múltiplos fatores, entre os quais se destacam a etiologia subjacente, a gravidade da disfunção hepática no momento do diagnóstico, a resposta ao tratamento específico e a presença ou não de contraindicações ao TH. Os artigos mais recentes indicam uma evolução significativa na compreensão dos determinantes prognósticos desta condição nos últimos anos, apesar de ainda insuficiente

A etiologia constitui o fator prognóstico isolado mais relevante. Doenças com terapêuticas dirigidas precoces, como a galactosemia, tirosinemia tipo I ou infecção por HSV, apresentam taxas elevadas de sobrevivência com fígado nativo, desde que tratadas atempadamente. A GALD, anteriormente associada a elevada mortalidade, apresenta atualmente um prognóstico muito mais favorável com a introdução precoce IVIg, atingindo taxas de sobrevivência hepática de 75% a 80% com terapêutica médica, evitando o recurso ao TH em muitos casos.

Por outro lado, recém-nascidos com etiologias indeterminadas ou com doenças mitocondriais sistêmicas continuam a apresentar um prognóstico reservado. Os casos de etiologia indeterminada estão frequentemente associados a maior risco de progressão rápida da falência hepática e a maior necessidade de TH. Ainda assim, a implementação de algoritmos diagnósticos mais amplos e de NGS tem permitido reduzir significativamente a proporção de casos sem diagnóstico, o que tem impacto direto na melhoria do prognóstico, tanto pela possibilidade de iniciar terapêutica específica, como por permitir excluir doentes com contraindicação ao TH.

A idade neonatal é, por si só, um fator de risco para pior prognóstico em IHA, quando comparada a outras faixas etárias pediátricas. Estudos demonstram que os neonatos com IHA apresentam maiores taxas de mortalidade, menor resposta ao tratamento médico e maior incidência de contraindicações ao TH (tais como doenças metabólicas multissistêmicas, infecções graves ou lesões neurológicas irreversíveis). No entanto, a sobrevivência pós-transplante em neonatos selecionados tem vindo a melhorar, sendo atualmente comparável à de lactentes mais velhos em centros experientes, especialmente quando o transplante é realizado precocemente e antes do desenvolvimento de falência multiorgânica. (33)

Em termos de marcadores laboratoriais, a evolução dos parâmetros como INR, bilirrubina total e presença de encefalopatia têm sido utilizados para prever o desfecho clínico. Modelos dinâmicos baseados na trajetória destes biomarcadores ao longo dos primeiros dias de hospitalização mostraram capacidade de estratificar os recém-nascidos em grupos de risco para morte ou necessidade de TH. Pacientes com INR persistentemente elevado, bilirrubina

em ascensão e aparecimento progressivo de encefalopatia apresentaram pior prognóstico e devem ser referenciados precocemente para avaliação transplantológica.

Por fim, a presença de encefalopatia hepática grave, hipertensão portal precoce, falência renal associada e instabilidade hemodinâmica são preditores independentes de mortalidade. A identificação precoce destes sinais de alarme permite uma melhor seleção dos candidatos ao transplante e evita intervenções fúteis em casos com mau prognóstico e contraindicação a medidas invasivas.

Em resumo, o prognóstico dos RN com CN-IHA melhorou significativamente na última década, graças ao avanço das terapias específicas, do diagnóstico etiológico precoce e do acesso a TH. Contudo, a mortalidade continua elevada reforçando a importância de estratégias diagnósticas agressivas e precoces, associadas a um suporte clínico intensivo e a uma colaboração entre equipas neonatais, hepatológicas e de transplantação.



## 6. Conclusão

A CN com apresentação de IHA representa uma condição clínica rara, mas de extrema gravidade, que exige uma abordagem diagnóstica célere, multidisciplinar e tecnicamente diferenciada. A conjugação de um fenótipo colestático precoce com sinais de falência hepatocelular constitui um desafio diagnóstico e terapêutico que obriga à mobilização urgente de recursos clínicos e laboratoriais especializados.

Esta dissertação permitiu demonstrar que a etiologia subjacente constitui um papel determinante do prognóstico nesta população. Doenças como a galactosemia, tirosinemia tipo I ou a infecção por HSV, quando diagnosticadas e tratadas precocemente, podem evoluir de forma favorável sem necessidade de TH. Por outro lado, as formas de etiologia indeterminada, doenças mitocondriais e síndromes genéticas multissistêmicas continuam a associar-se a elevada mortalidade, destacando a importância de estratégias diagnósticas rápidas e robustas. (4)

Ficou também patente que o sucesso na abordagem destes doentes depende de múltiplos fatores interdependentes: a identificação precoce de sinais clínicos subtis (como o período hígido), a aplicação criteriosa de algoritmos diagnósticos faseados, a correta interpretação da informação histológica e a integração de tecnologias genéticas avançadas como a NGS. Esta última revelou-se especialmente útil na redução dos casos idiopáticos e na orientação de decisões complexas como a elegibilidade para TH.

O documento reforça ainda o papel central dos cuidados de suporte intensivo e individualizado na estabilização do recém-nascido com IHA, permitindo o tempo necessário para o esclarecimento etiológico e a instituição de terapêuticas específicas. A introdução precoce de medidas terapêuticas dirigidas, mesmo antes da confirmação laboratorial, mostrou ser uma estratégia eficaz na melhoria dos desfechos clínicos.

Por fim, realça-se a necessidade de políticas de saúde mais abrangentes, nomeadamente a revisão e expansão do Plano Nacional de Rastreio Neonatal, incluindo patologias com elevada letalidade evitável. A aposta em plataformas laboratoriais rápidas, a formação contínua dos profissionais de saúde e a criação de centros de referência dedicados são pilares essenciais para um modelo de resposta eficaz.

A CN com apresentação de IHA é, assim, um território clínico onde a rapidez de diagnóstico pode definir o limiar entre a sobrevivência e o desfecho fatal. Esta realidade impõe um compromisso contínuo com a excelência clínica, a inovação tecnológica e a equidade no acesso a cuidados diferenciados para os recém-nascidos mais vulneráveis.



## 7. Referências bibliográficas

1. Lacerda F, Ferreira GC, Ferreira J, Fonseca E, Guerreiro H, Marcelino AS, et al. Manual de residência em Gastreenterologia Pediátrica. 1ª ed. Lisboa: Unidade de Gastreenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria – CHLN, EPE; 2018
2. Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, Dos Santos J. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis-A Critical Appraisal. *Healthcare (Basel)*. 2022 Outubro 12;10(10):2012.
3. Larson-Nath C, Vitola BE. Neonatal Acute Liver Failure. Vol. 47, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2020. p. 25–39.
4. Uchida H, Sakamoto S, Shimizu S, Yanagi Y, Fukuda A, Horikawa R, et al. Outcomes of liver transplantation for mitochondrial respiratory chain disorder in children. *Pediatr Transplant*. 1 de Dezembro de 2021;25(8).
5. Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. Vol. 40, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1812–22.
6. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 1 de Agosto de 2020;29(4).
7. Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, Cananzi M, Cirillo F, Della Corte C, et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Digestive and Liver Disease*. 1 de Maio de 2021;53(5):545–57.
8. Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechêne A, Gerner P, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. Vol. 14. 2015.
9. Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Rawat D. Profile and outcome of first 109 cases of paediatric acute liver failure at a specialized paediatric liver unit in India. *Liver International*. 1 de Outubro de 2017;37(10):1508–14.
10. Xu S, Zhang P, Ge M, Shan Y, Cheng G. Clinical characteristics and outcomes of acute liver failure in neonates: a retrospective cohort in China. *Eur J Pediatr*. 1 de Agosto de 2024;183(8):3211–8.
11. Narkewicz MR, Horslen SP, Hardison RM, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, Alonso EM, et al. A Learning Collaborative Approach Increases Specificity of Diagnosis of

- Acute Liver Failure in Pediatric Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 de Novembro de 2018;16(11):1801-1810.e3.
12. Zellos A, Debray D, Indolfi G, Czubkowski P, Samyn M, Hadzic N, et al. Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: «acute Liver Failure in Children»: Diagnosis and Initial Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1 de Março de 2022;74(3):E45–56.
  13. Nunes DR da CMA, Monteiro CS de J, Dos Santos JL. Herb-Induced Liver Injury—A Challenging Diagnosis. Vol. 10, *Healthcare (Switzerland)*. MDPI; 2022.
  14. Schonfeld EA, Brown RS. Genetic Testing in Liver Disease: What to Order, in Whom, and When. Vol. 21, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2017. p. 673–86.
  15. Alam S, Bihari Lal B. Metabolic Liver Diseases Presenting as Acute Liver Failure in Children. Vol. 695, *INDIAN PEDIATRICS*. 2016.
  16. Wierzbicka-Rucińska A, Jańczyk W, Ługowska A, Lebensztejn D, Socha P, Literatury P, et al. 212 Developmental Period Medicine. Vol. XX. 2016.
  17. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. Vol. 124, *Molecular Genetics and Metabolism*. Academic Press Inc.; 2018. p. 11–9.
  18. Schwarz KB, Dell Olio D, Lobritto SJ, James Lopez M, Rodriguez-Baez N, Yazigi NA, et al. Analysis of viral testing in nonacetaminophen pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 8 de Novembro de 2014;59(5):616–23.
  19. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. Vol. 42, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 168–75.
  20. Bersani I, Auriti C, Piersigilli F, Dotta A, Diomedi-Camassei F, Di Pede A, et al. Neonatal acute liver failure due to enteroviruses: a 14 years single NICU experience. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2 de Agosto de 2020;33(15):2576–80.
  21. McKiernan P, Ball S, Santra S, Foster K, Fratter C, Poulton J, et al. Incidence of primary mitochondrial disease in children younger than 2 years presenting with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):592–7.
  22. Li ZD, Li YC, Jing-Zhao, Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis*. 1 de Dezembro de 2024;19(1).
  23. Nunes DR da CMA, Breton MC, Monteiro CS de J, Dos Santos JL. Drug induced liver injury: Perspective of the adverse drug reaction reports to the portuguese pharmacovigilance system from 2010 to 2019. *Healthcare (Switzerland)*. 1 de Dezembro de 2021;9(12).

24. Niu H, Atallah E, Alvarez-Alvarez I, Medina-Caliz I, Aithal GP, Alikhan C, et al. Therapeutic Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Acetaminophen Hepatotoxicity in the Paediatric Population: A Systematic Review. Vol. 45, Drug Safety. Adis; 2022. p. 1329–48.
25. Li SY, Feng JY, Li ZD, Liu T. Early onset and liver failure indicating poor prognosis of infant liver failure syndrome type 1. Orphanet J Rare Dis. 1 de Dezembro de 2024;19(1).
26. Tabolacci E, Molinario C, Marangi G, Nobile V, Arena V, Mendes MI, et al. Infantile Liver Failure Syndrome 1 associated with a novel variant of the LARS1 gene: Clinical, genetic, and functional characterization. Vol. 99, Clinical Genetics. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 601–3.
27. Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Acute liver failure related to inherited metabolic diseases in young children. An Pediatr (Engl Ed). 1 de Fevereiro de 2018;88(2):69–74.
28. Moreira-Silva H, Maio I, Bandeira A, Gomes-Martins E, Santos-Silva E. Metabolic liver diseases presenting with neonatal cholestasis: at the crossroad between old and new paradigms. Eur J Pediatr. 1 de Abril de 2019;178(4):515–23.
29. Comissão Nacional da Rede de Referência Hospitalar de Neonatologia. Plano Nacional da Rede de Referência Hospitalar de Neonatologia – PNRN 2023. Lisboa: Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.; 2023. 102 p.
30. Hegarty R, Gibson P, Sambrotta M, Strautnieks S, Foskett P, Ellard S, et al. Study of Acute Liver Failure in Children Using Next Generation Sequencing Technology. Journal of Pediatrics. 1 de Setembro de 2021;236:124–30.
31. Fischer HS, Staufner C, Sallmon H, Henning S, Bühner C. Early Exchange Transfusion to Treat Neonates With Gestational Alloimmune Liver Disease: An 11-Year Cohort Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 de Abril de 2020;70(4):444–9.
32. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Vol. 19, Genetics in Medicine. Elsevier B.V.; 2017. p. 1380–95.
33. Antala S, Whitehead B, Godown J, Hall M, Banc-Husu A, Alonso EM, et al. Neonates with acute liver failure have higher overall mortality but similar posttransplant outcomes as older infants. Liver Transplantation. 1 de Janeiro de 2023;29(1):5–14.