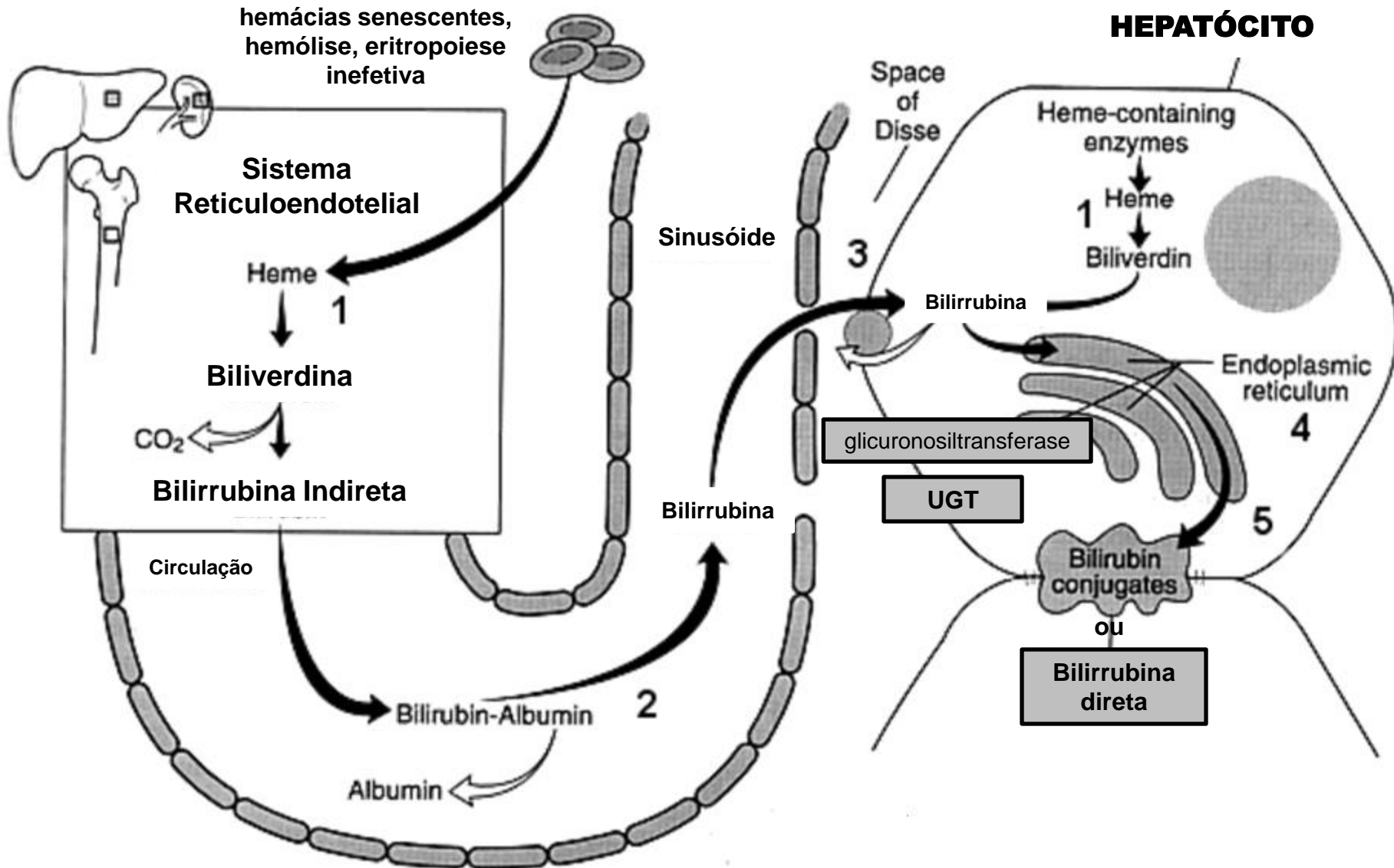


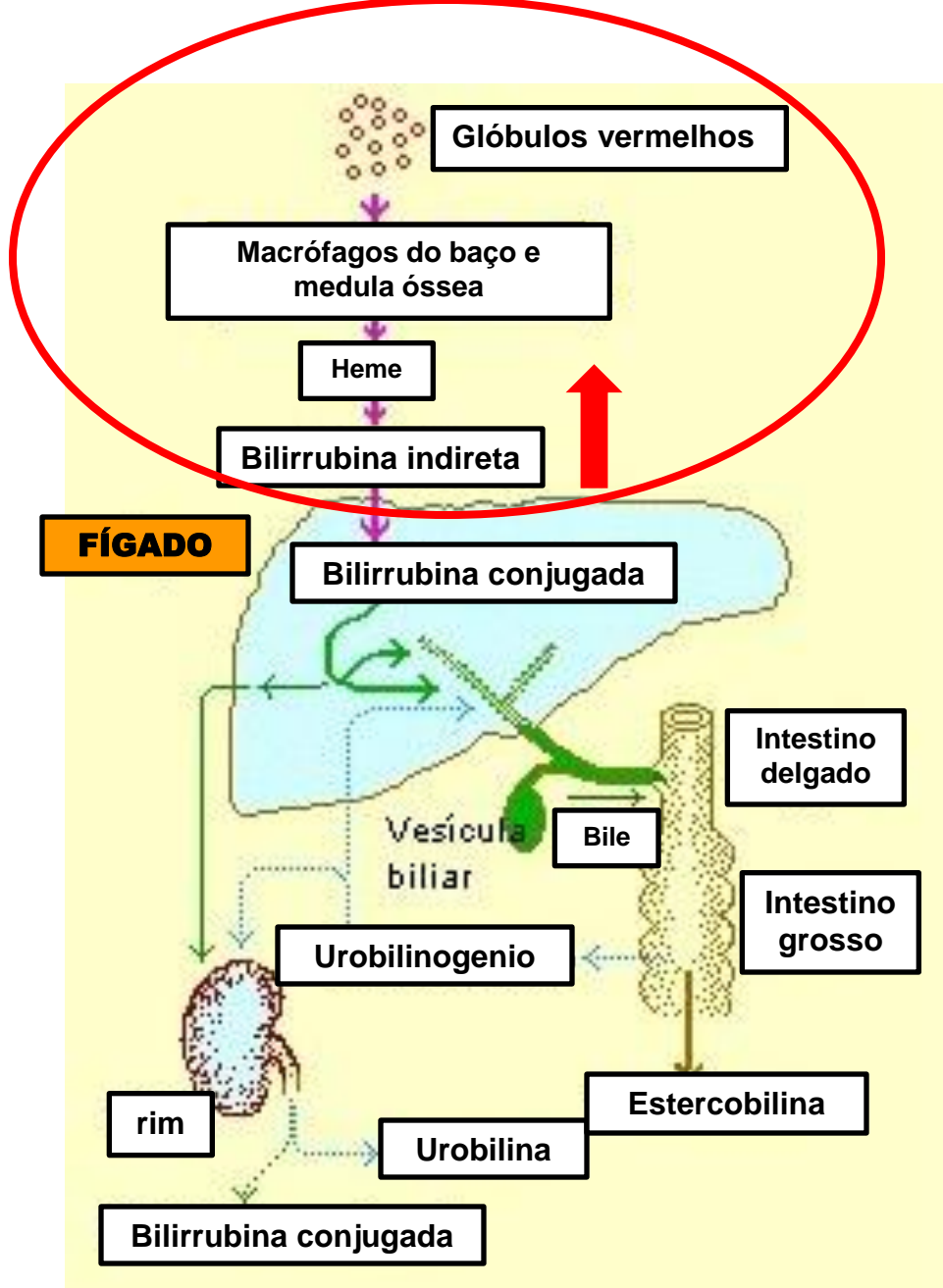
COLESTASE NEONATAL



Regina Sawamura
Departamento de Puericultura e Pediatria
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Metabolismo da Bilirrubina





Bilirrubina Indireta =
Bilirrubina não conjugada =
Lipossolúvel

- Icterícia
- Atravessa BHE → Kernicterus

• Incompatibilidade Rh

• Incompatibilidade ABO

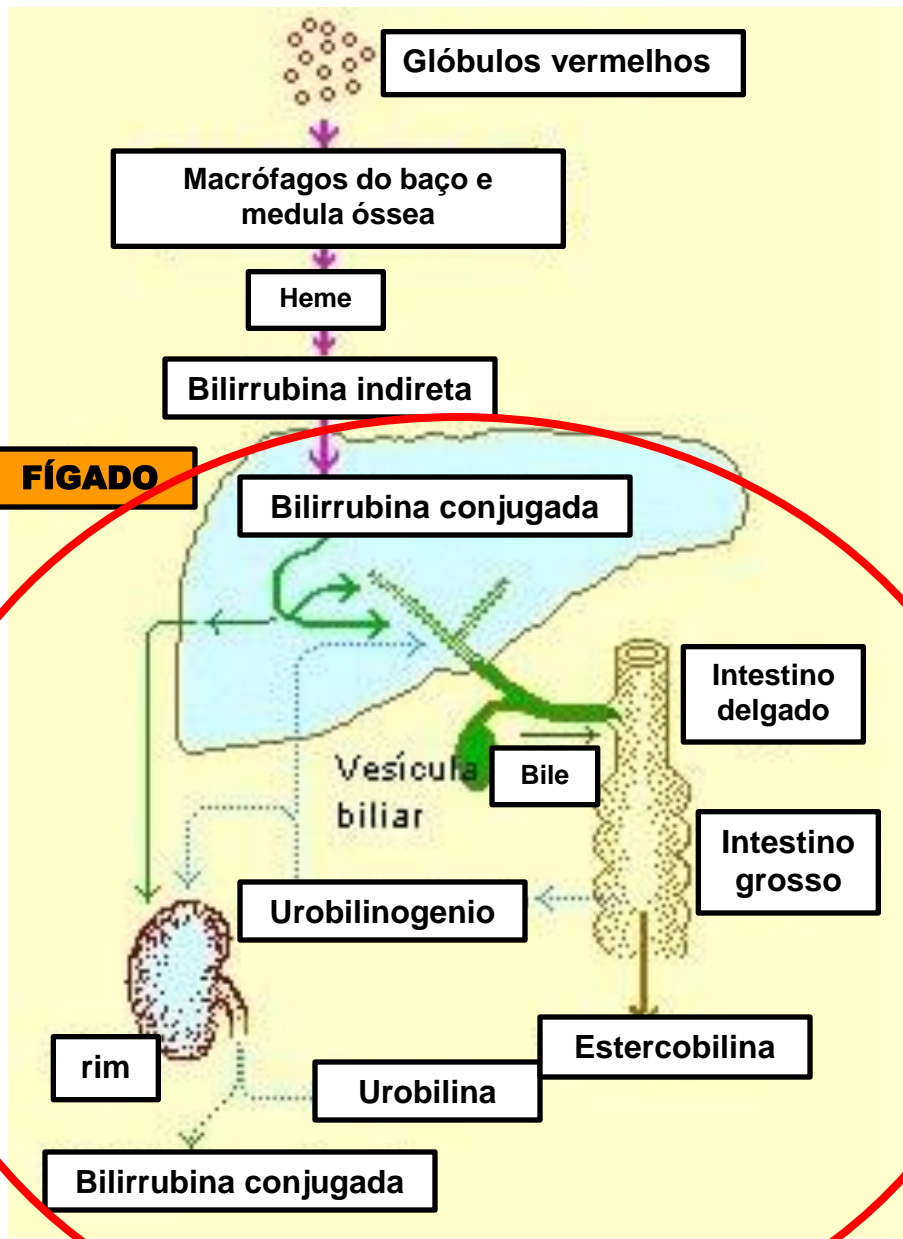
• Icterícia Fisiológica

Glicuronosil transferase

• Icterícia Leite Materno

UGT

↑ BI



Bilirrubina conjugada =
Bilirrubina Direta =
hidrossolúvel

- Icterícia
- Colúria
- Acolia fecal

COLESTASE

ICTERÍCIA

↑ BI

↑ BD

↑ reticulócitos

reticulócitos normais

↓ secreção biliar

↑ produção

↓ captação

↓ conjugação

colestase

- hemólise
- cefalohematoma
- hiperesplenismo

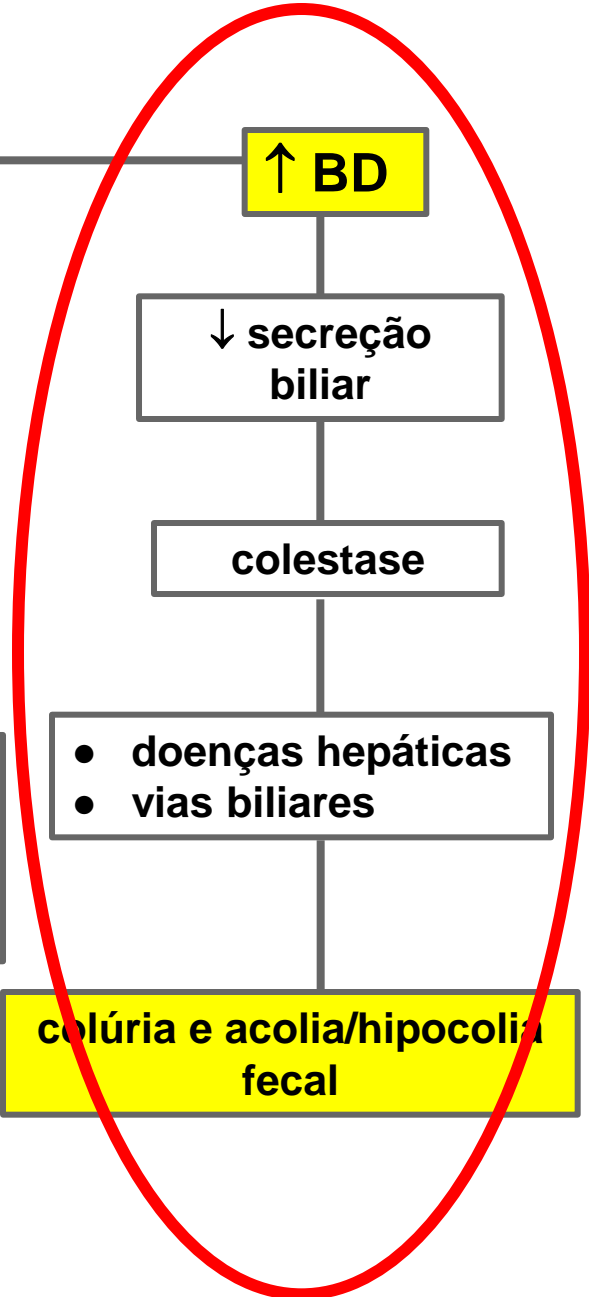
- fármacos
- sepse

- Fisiológica
- Leite Materno
- Crigler-Najjar
- Gilbert

- doenças hepáticas
- vias biliares

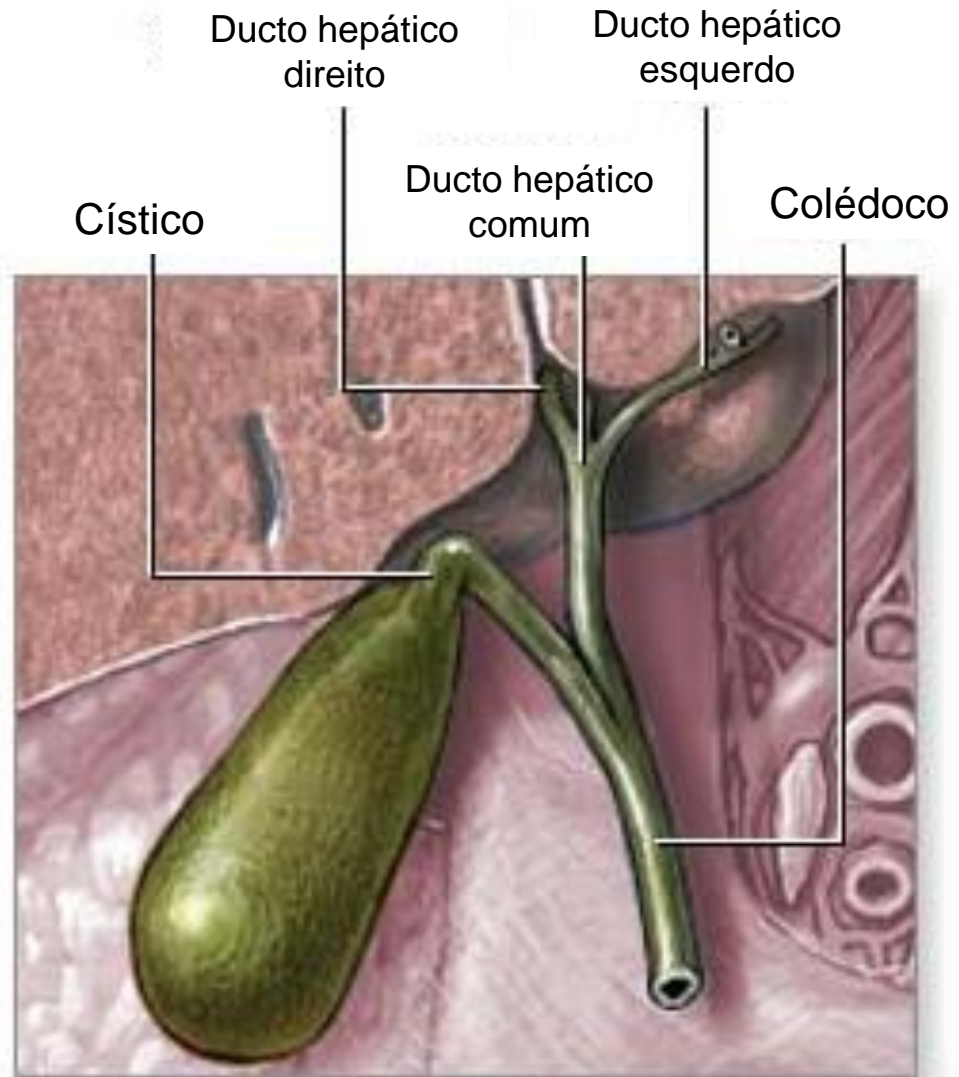
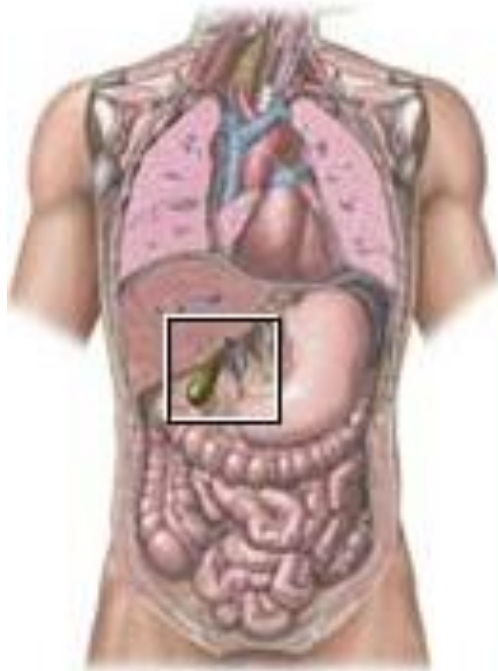
fezes e urina de coloração normal

colúria e acolia/hipocolia fecal

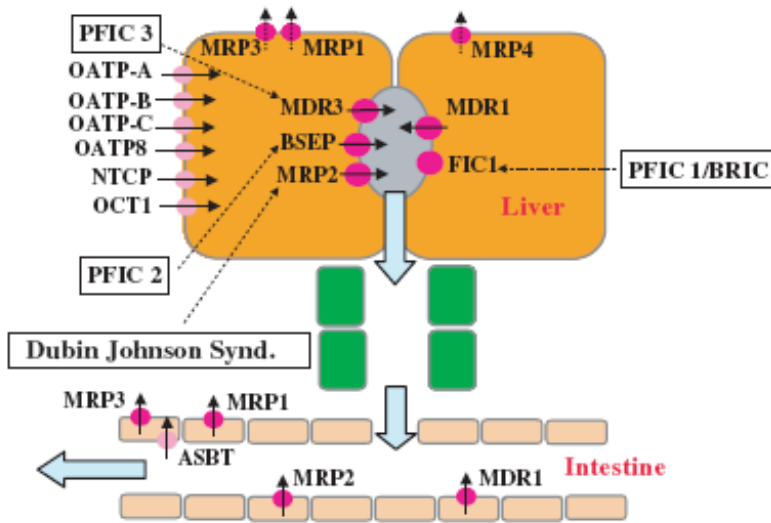


COMPOSIÇÃO DA BILE

- **Água** ⇒ **95 %**
- **Eletrólitos (mEq/L)**
 - Na 141 - 165
 - K 2,7 - 6,7
 - Cl 77 - 117
 - HCO₃ 12 - 55
 - Ca 2,5 - 6,4
 - Mg 1,5 - 3
 - SO₄ 4 - 5
 - PO₄ 1 - 2
- **Ânions orgânicos (mM)**
 - **Ácidos biliares** 3 - 45
 - **Bilirrubina** 1 - 2
- **Lipídios(mg/dl)**
 - Colesterol 97 - 310
 - Fosfatidilcolina 140 - 810
- **Proteínas plasmáticas**
 - Proteínas hepatocitárias
 - Peptídeos e aminoácidos
 - Nucleotídeos
- **Metais pesados (mg/dl)**
 - Cu 2,8
 - Mn 0,2
 - Fe < 1
 - Zn 0,2 - 0,3
- **Vitaminas**



COLESTASE



- Diminuição ou parada do fluxo biliar para o duodeno

- Alteração: Hepatócito → Ampola de Vacter

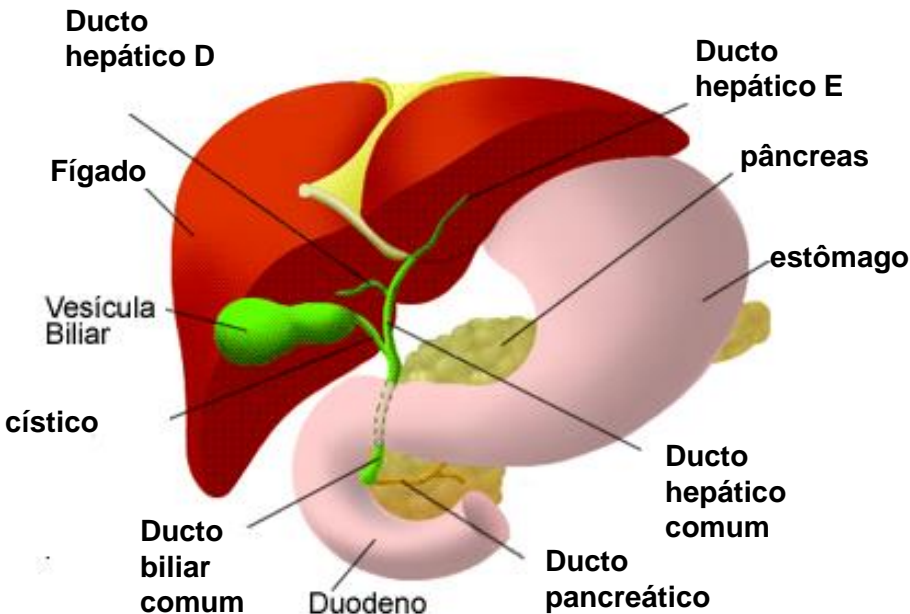
- Acúmulo no plasma de substâncias normalmente excretadas pelo sistema biliar.

↑ sais biliares

↑ colesterol

↑BD

BT < 5mg/dl → BD > 1mg/dl
BT > 5mg/dl → BD > 20% BT



COLESTASE NEONATAL

- **Achados clínicos:**

icterícia



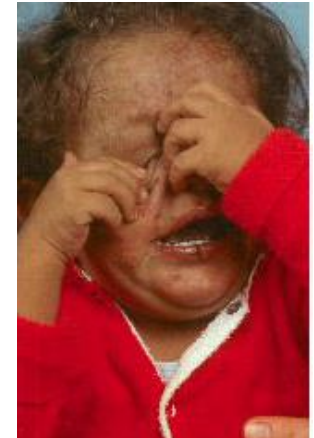
hipocolia/acolia fecal



colúria



prurido

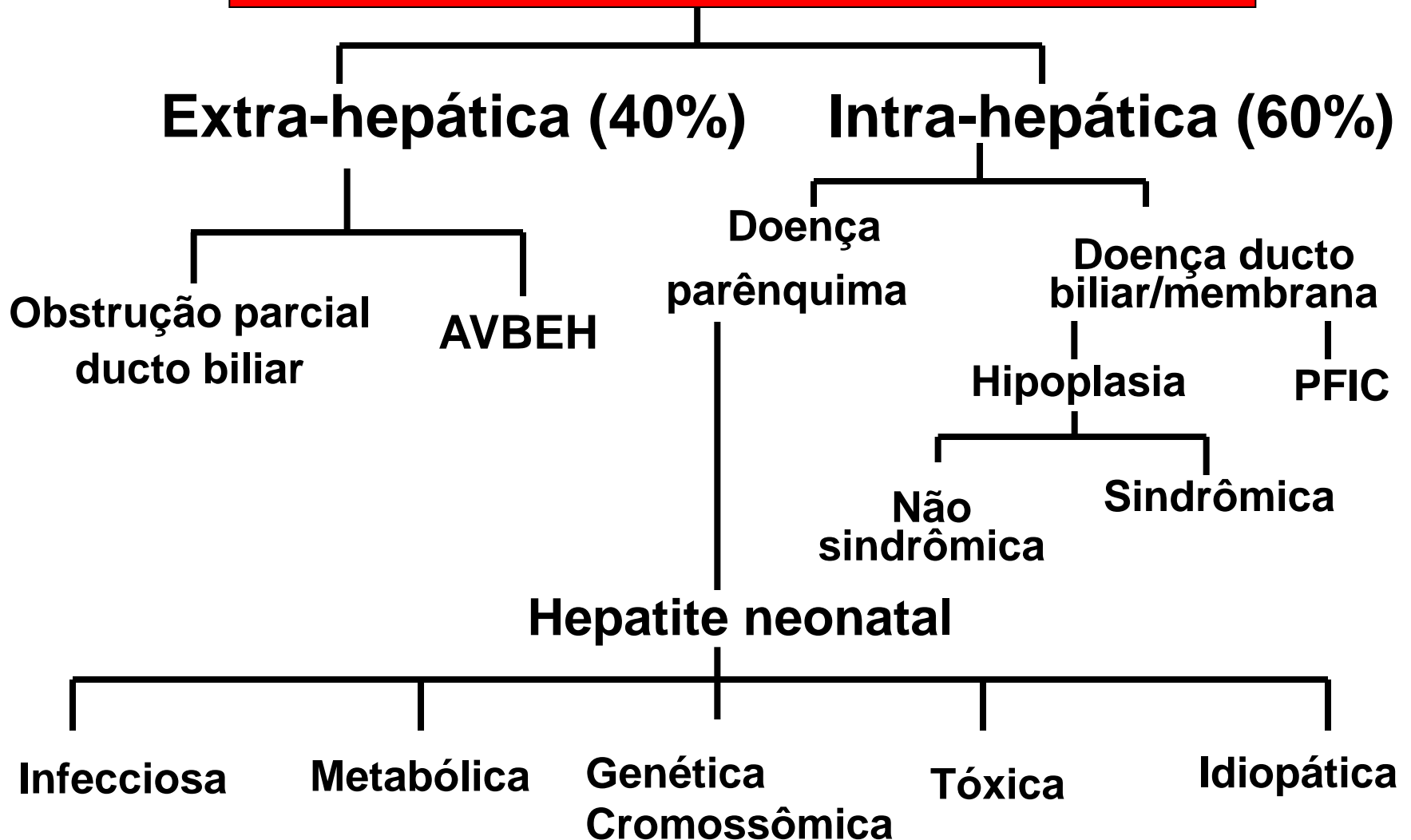


- **Idade: até 3 meses de idade**
- **Incidência → 1 : 2.500 nascidos vivos**

FÍGADO NO PERÍODO NEONATAL

- **RN apresenta propensão colestática: imaturidade dos mecanismos de produção de bile**
- **Estado de “colestase”**
 - ↓ captação, síntese e excreção de ácidos biliares
 - Alteração qualitativa dos ácidos biliares
- **RN susceptível às agressões infecciosas, metabólicas ou tóxicas.**

COLESTASE NEONATAL



COLESTASE NEONATAL

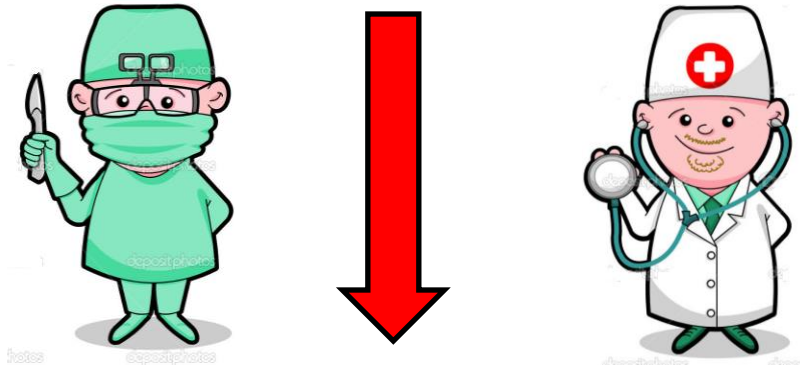
DEVE SER CONSIDERADO UM QUADRO DE URGÊNCIA NA MEDICINA

Reconhecer rapidamente afecções passíveis de tratamento clínico ou cirúrgico:

- Correção cirúrgica da AVBEH antes de 60 dias de vida;
- Correção cirúrgica imediata do cisto de colédoco;
- Diagnosticar as doenças clínicas passíveis de tratamento específico (galactosemia, frutosemia, ITU, tirosinemia);

ABORDAGEM DA CRIANÇA COM COLESTASE NEONATAL

INTERNAÇÃO IMEDIATA



- Vitamina K (5mg dose inicial)
- Observação diária da cor das fezes
- Exames laboratoriais

ETAPAS DIAGNÓSTICAS

AVALIAÇÃO CLÍNICA

- **História clínica: antecedente familiar, gestacional materna, consanguinidade, transfusional, história alimentar, peso de nascimento, data do início da icterícia, coloração das fezes e urina.**

COLESTASE NEONATAL

Abordagem diagnóstica das doenças colestáticas

EXAME FÍSICO

Hepatomegalia/Esplenomegalia

Sinais de coagulopatia

Sinais de insuficiência hepática

Hipertensão portal

Tipo de fácies

Alterações oculares/neurológicas

Dermatológicas

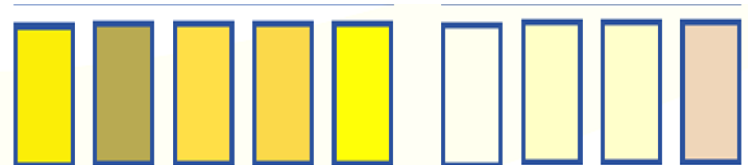
Petéquias

Sopro cardíaco

Coloração das fezes



Fezes normais Fezes suspeitas



ACHADOS CLÍNICOS X DIAGNÓSTICO

Dado clínico	Suspeita diagnóstica
Baixo peso de nascimento	Infecção congênita, Síndrome de Alagille
Microcefalia	Infecção congênita
Irritabilidade, vômito e letargia	Infecção congênita, pielonefrite, sepse, hipopituitarismo, EIM
Diarréia	Fibrose cística, PFIC
Íleo meconial	Fibrose cística
Hipoglicemia	Galactosemia, frutosemia, pan-hipopituitarismo
Associação com introdução do LM, frutose/sacarose, frutas	Galactosemia, frutosemia
Fácies sindrômica ou outra anomalia congênita	S. Alagille, cromossomopatia
Esplenomegalia	Infecção congênita, Niemann-Pick, hipertensão portal
Cardiopatía congênita	S. Alagille, AVBEH, rubéola congênita
Alteração ocular	Embriotoxon posterior, corioretinite (infecção congênita), catarata (infecção, galactosemia), hipoplasia do N.óptico (pan-hipopituitarismo)
Micropênis	Hipopituitarismo idiopático
RDNPM, hipotonia, convulsão	Erro inato do metabolismo, doença mitocondrial
S. de poliesplenia	AVBEH
Vértebra asa borboleta	S. Alagille
Raquitismo, odor repolho cozido	Tirosinemia

ETAPAS DIAGNÓSTICAS

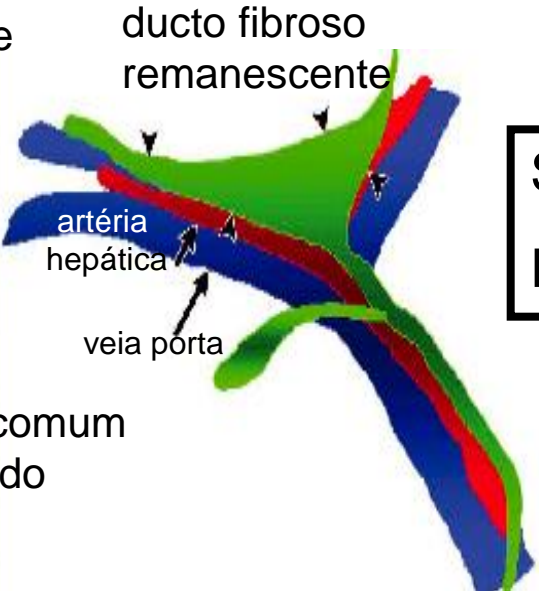
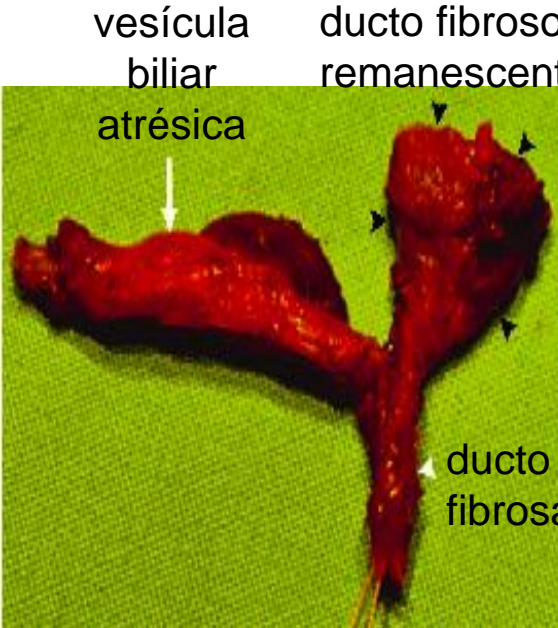
AVALIAÇÃO LABORATORIAL

- **PRIMEIRA ETAPA: BT/frações, Tempo de Protrombina (INR), hemograma com plaquetas, ALT (TGP), AST (TGO), Fosfatase Alcalina, GGT (gama-glutamil transpeptidase), eletroforese proteínas**
- **DIFERENCIAÇÃO ENTRE AVBEH E HN**

ULTRA-SONOGRAFIA DE ABDOME

- **Avaliar sinais de hepatopatia**
- **Presença de vesícula, cisto de colédoco, ascite, cálculos, dilatação biliar intra ou extra-hepática, perfuração de ducto biliar.**
- **Vesícula biliar presente em 60% das AVBEH, portanto sua presença não a descarta**

ULTRASONOGRAFIA - AVBEH



Sensibilidade → 83-100%

Especificidade → 83-100%

NASPGHAN 2004



ULTRASSONOGRAFIA

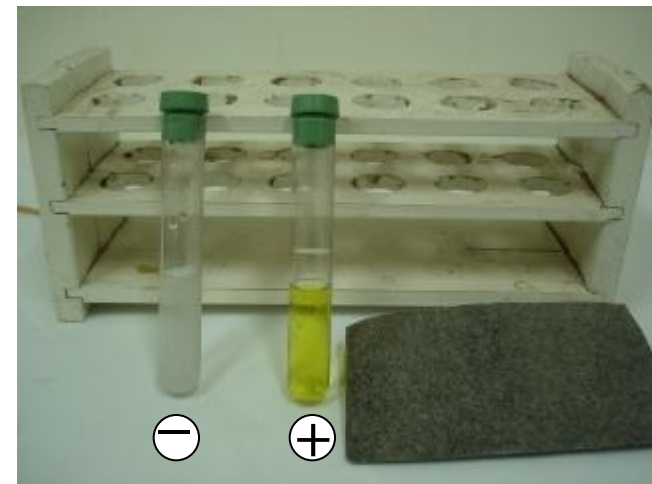
Recomendada para
colestase de etiologia
desconhecida

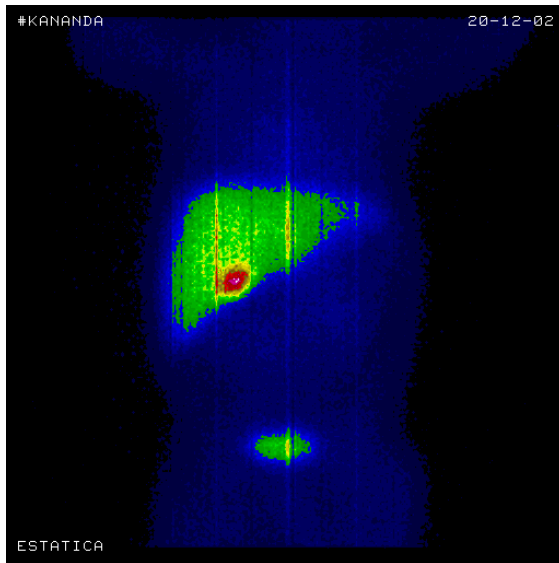
NASPGHAN, 2004



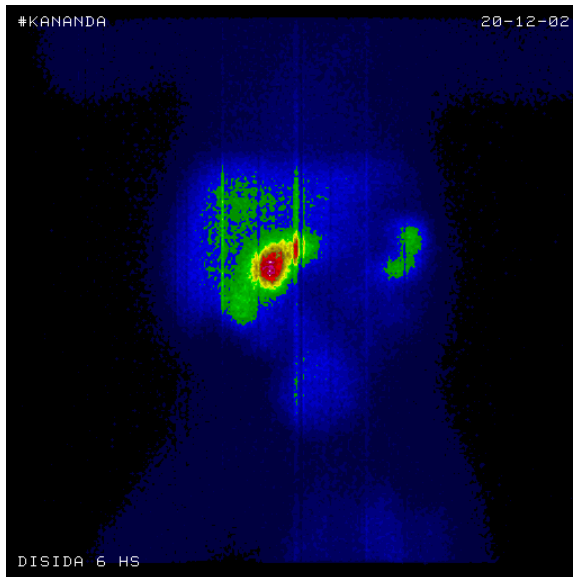
TUBAGEM DUODENAL

- Prova simples, baixo custo
- Avaliar pigmento biliar em suco duodenal, antes e após administração de sulfato de magnésio 20%
- Uma prova \oplus \rightarrow descarta AVBEH
- Três provas \emptyset \rightarrow altamente sugestivo AVBEH





30 minutos



6 horas

CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES

(derivado iminodiacético DISIDA ^{99m}Tc)

**Fenobarbital, 3 a 5 dias antes,
5mg/Kg/dia, VO, 2 a 3 doses**

HEPATITE

- **Captação retardada**
- **Excreção intestinal**

CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES

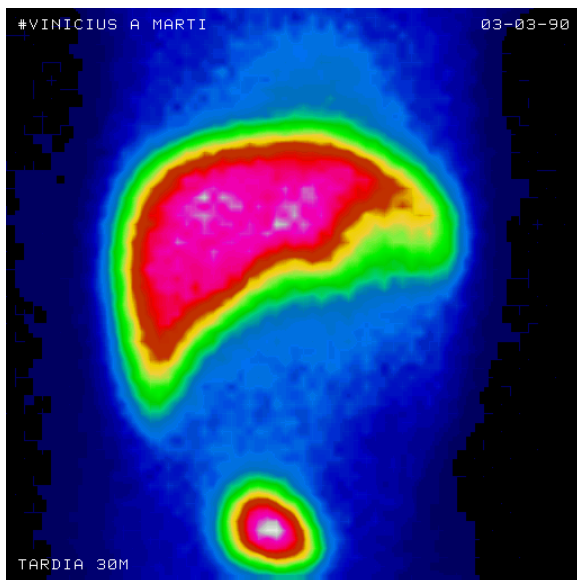
AVBEH

- rápida captação
- eliminação urinária
- sem excreção intestinal

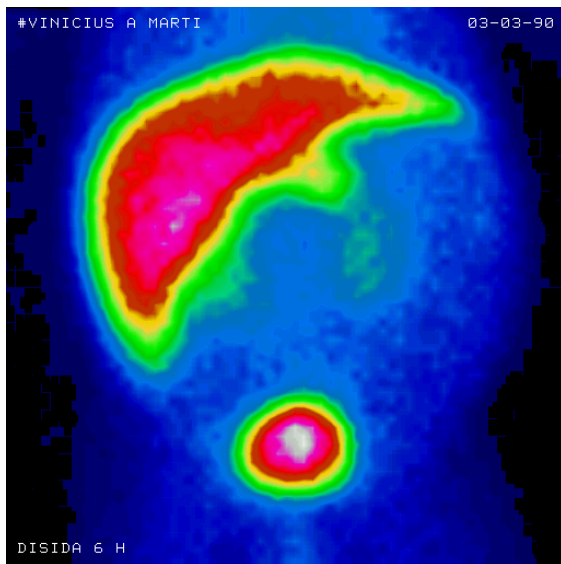
Sensibilidade 75 a 100%

Falso ⊕ (doença do parênquima sem drenagem intestinal):

- Disfunção hepatocelular grave
- Ductopenia
- Colédocolitíase



30 minutos



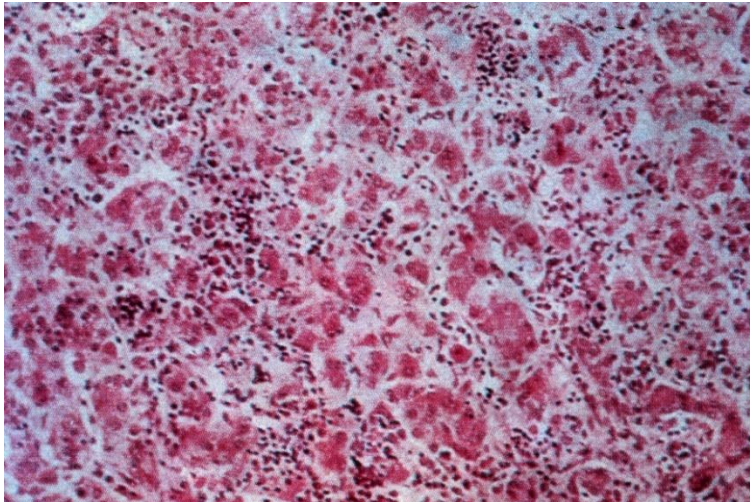
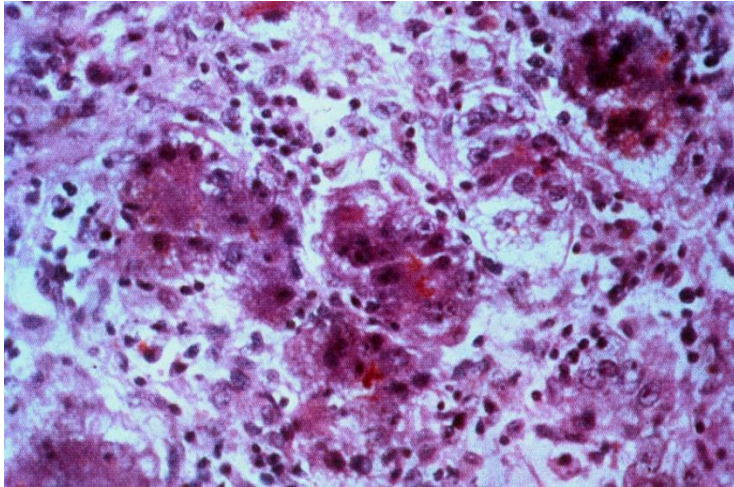
6 horas

BIÓPSIA HEPÁTICA

CAUSA EXTRA-HEPÁTICA (AVBEH)

- Intensa proliferação ductal
- Colestase (“plugs” biliares)
- Fibrose portal e perilobular
- Transformação gigantocelular

Sensibilidade/Especificidade → 95%

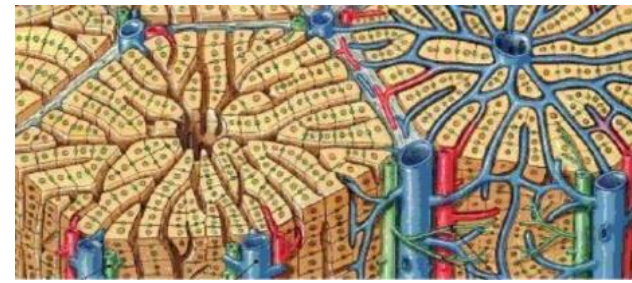


BIÓPSIA HEPÁTICA

CAUSA INTRA-HEPÁTICA

- desarranjo da arquitetura
- necrose e edema de hepatócitos
- transformação gigantocelular
- colestase intra-hepática

BIÓPSIA HEPÁTICA



AGRESSÃO

GRANDES DUCTOS

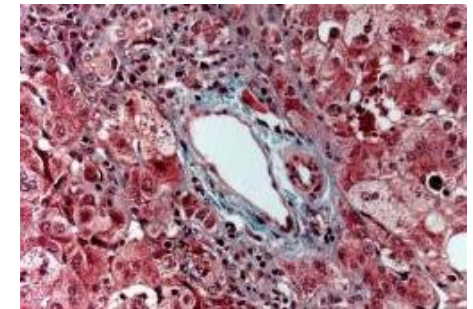
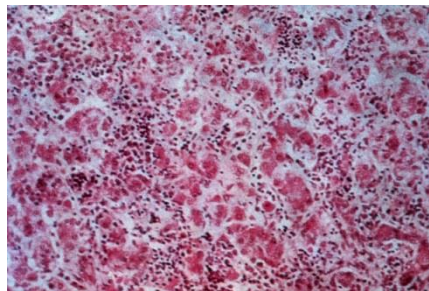
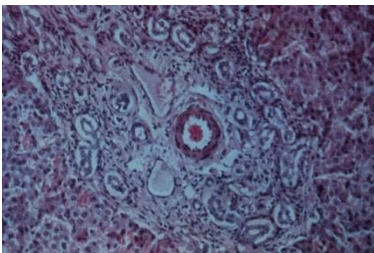
HEPATÓCITOS

DUCTOS
INTRA-HEPÁTICOS

COLESTASE
EXTRA-HEPÁTICA

HEPATITE
NEONATAL

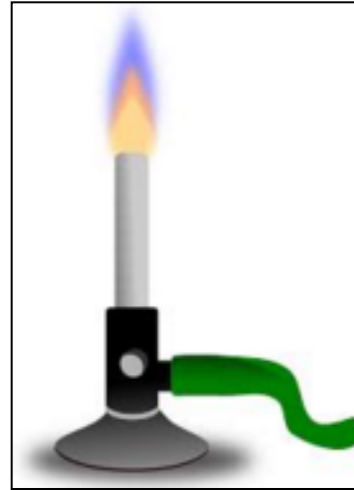
HIPOPLASIA



PESQUISA DE FOCO INFECCIOSO OU ETIOLOGIA ESPECÍFICA

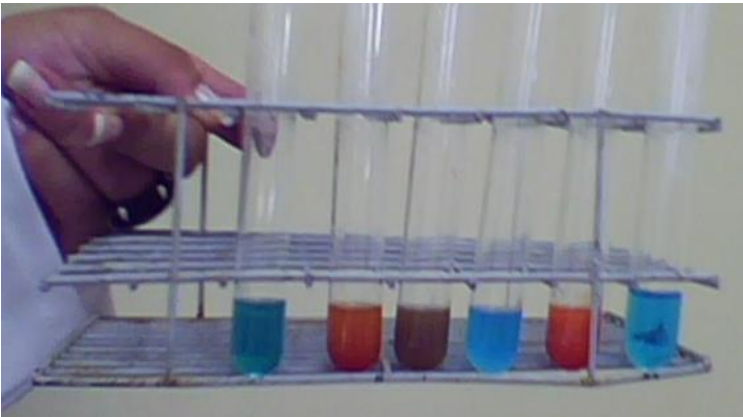
- **SR urina**
- **Sorologia (STORCH, vírus B, C, HIV)**
- **Urocultura / RX de tórax / hemocultura**
- **Dosagem α 1-AT (fenotipagem)**

TESTE DE BENEDICT



Açúcares redutores

- Glicose
- Frutose
- Galactose



GLUCOSE	NEGATIVE	g/dL (%) mg/dL	1/10 (1%) 100	1/4 250	1/2 500	1 1000	2 or more 2000 or more
30 seconds							



ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA- HEPÁTICA

	AVBEH	Sens.	Espec.	Custo	Identificar outras doenças
Clínica	hepatomegalia, icterícia, acolia	++++	+	+	++
γGT	>300IU/L	90%	50%	+	+
US abd.	s/vesícula s/dilatação biliar	85%	80%	++	+++
CHB	s/traçador no intestino >24hs	90%	90%	++	+
Biópsia	plugs biliares, proliferação ductal, fibrose	90%	80%	+++	+++

LAPAROTOMIA EXPLORADORA



Colangiografia intraoperatória



Vesícula Biliar

via biliar
cordão fibroso

**ETIOLOGIAS MAIS
FREQUENTES DE
COLESTASE NEONATAL**

ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA

- **Incidência 1/8.000 a 1/15.000 nascidos vivos**
- **30% dos casos de colestase neonatal**
- **Ligeira predominância no sexo feminino (1,2:1)**
- **Caracterizada por uma obliteração fibroesclerizante dos ductos biliares extra-hepáticos**

ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA

FORMAS CLÍNICAS

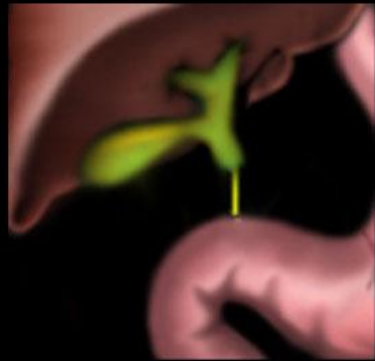
- **TIPO EMBRIONÁRIO OU FETAL**
 - **15 a 30% dos casos**
 - **Colestase início precoce**
 - **Associa-se: poliesplenia, anomalias da VP, má rotação, situs inverso, cardiopatia congênita**
 - **Etiologia: genética ou epigenética**
 - ✓ defeito na morfogênese
 - ✓ malformação da placa ductal

ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA

FORMAS CLÍNICAS

- **TIPO PERINATAL CLÁSSICO OU “ADQUIRIDO”**
 - **70 a 85% dos casos**
 - **Quadro clínico**
 - ✓ **PN normal**
 - ✓ **Ausência de anomalias congênicas**
 - ✓ **Icterícia precoce (primeiras 4s.vida)**
 - ✓ **Evolui com fígado endurecido, esplenomegalia**

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DE AVBEH



Tipo I

10%

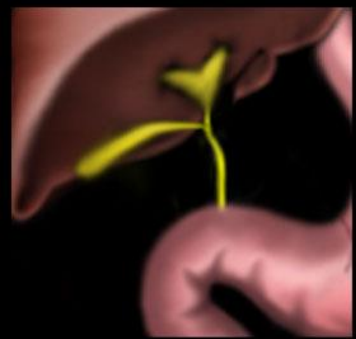
Atresia do colédoco



Tipo II

2%

Atresia do hepático comum



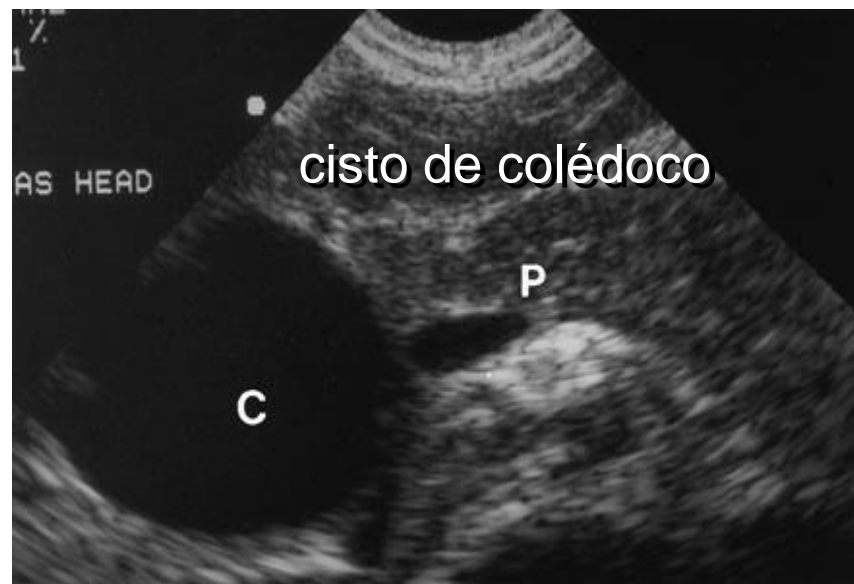
Tipo III

88%

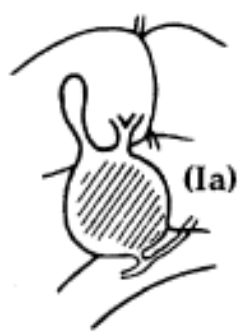
Atresia ao nível do porta hepatis

CISTO DE COLÉDOCO

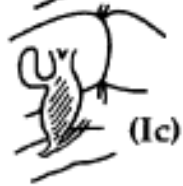
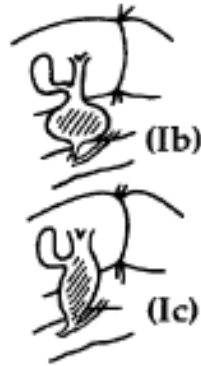
- Segunda causa cirúrgica mais comum de CN
- Apresentação é ~ AVBEH → suspeitar em colestase de início súbito ou colangite
- Massa abdominal pode ser palpável
- Diagnóstico → US abdômen
- Tratamento cirúrgico
- Prognóstico excelente



Classificação Cisto de Colédoco Congênito (Todani)



I



II



III



IV-A



IV-B



V

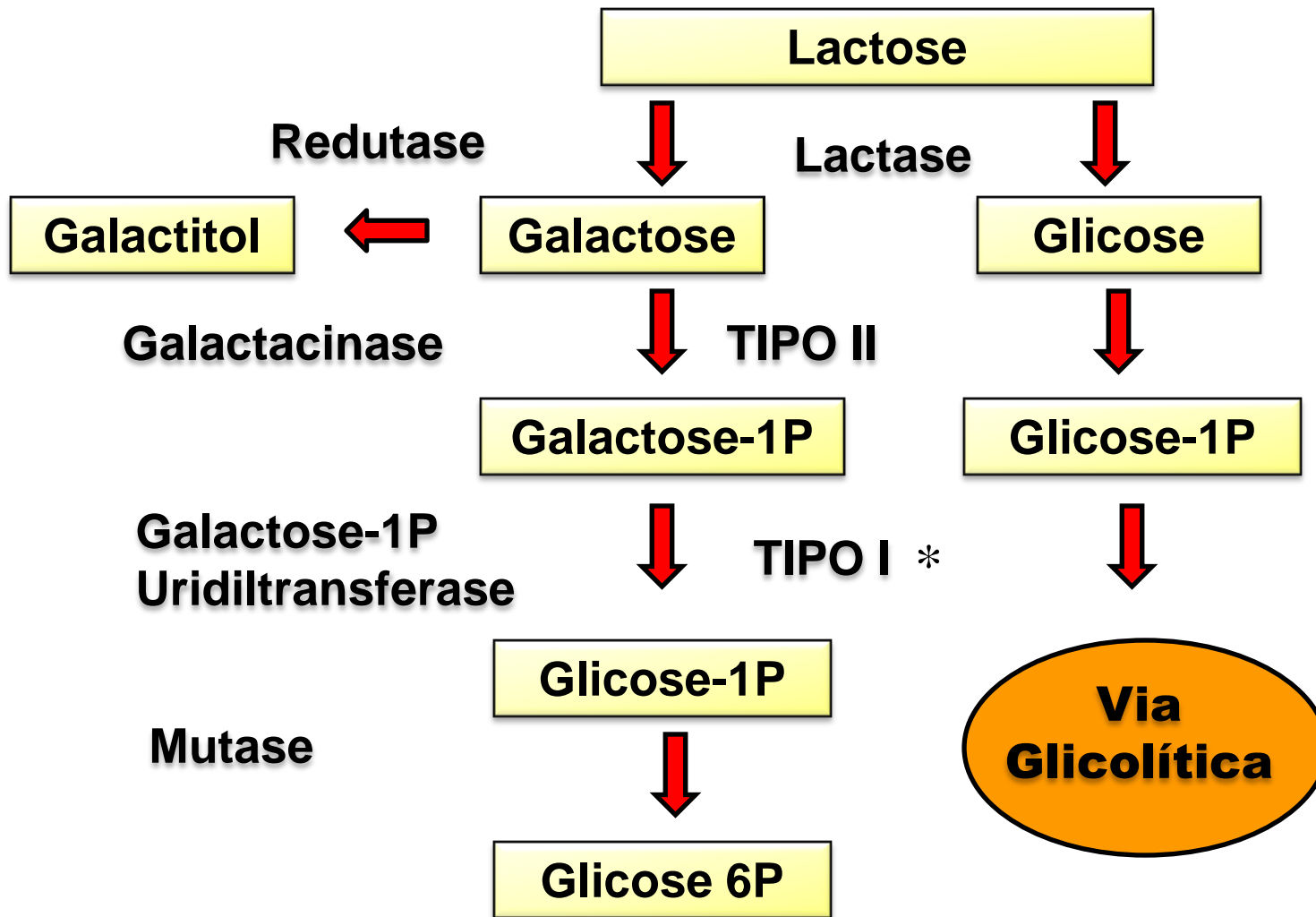
HEPATITES INFECCIOSAS

- Sífilis (S)
- Toxoplasmosis (TO)
- Rubéola (R)
- Citomegalovirus (C)
- Herpes (H)
- ECHO víru
- Coxsackie
- Adenovirus
- Hepatite B e C
- HIV
- Parvovirus B19
- Sepsis Bacteriana, particularmente gram negativo

DOENÇAS METABÓLICAS

- Galactosemia
- Fructosemia
- Tirosinemia
- Deficiência de A1-AT
- Hipotireoidismo
- Hipopituitarismo idiopático
- Fibrose Cística
- Doença de Niemann-Pick
- Hemocromatose Neonatal
- EIM de sais biliares

GALACTOSEMIA



* Incidência → 1:50.000

GALACTOSEMIA TIPO I

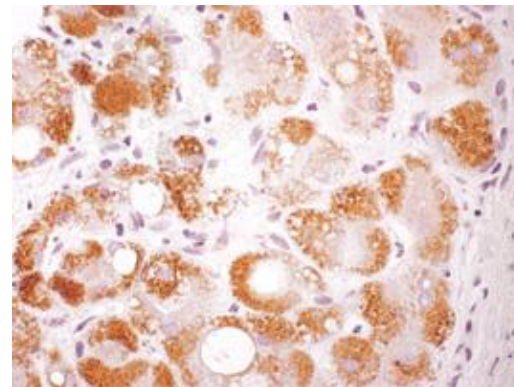
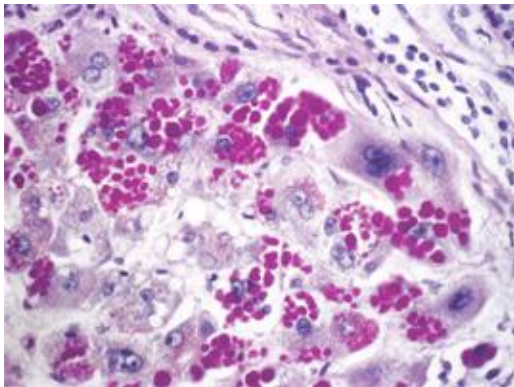
PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES

- **Hepáticas e gastrointestinais** → irritabilidade, letargia, vômitos, dificuldade de alimentação, baixo ganho de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, cirrose hepática → Insuficiência hepática fulminante
- **Oculares** → catarata.
- **Infeciosas** → galactose inibe atividade antibacteriana dos leucócitos → ↑ frequência de mortes neonatais por infecção por *E. coli*.
- **Neurológicas** → retardo mental, problemas de fala e coordenação motora.
- **Endócrinas** → disfunção ovariana com amenorréia.



DEFICIÊNCIA DE α -1-ANTITRIPSINA

- 10% dos casos de CN
- Enfermidade genética → cromossomo afetado 14
- Clínica: colestase neonatal inespecífica
- Laboratório → ↓ A1AT sérica, fenótipo PiZZ



- Evolui para cirrose e HP na 1ª ou 2ª década de vida.
- Tratamento → Transplante hepático

SÍNDROME DE ALLAGILE

- **Hipoplasia sindrômica das vias biliares**
- **Incidência 1/40.000 a 1/70.000 nascidos vivos**
- **Hereditária com traço autossômico dominante com penetrância variável**
- **Deleção do cromossomo 20p11.2-p12, JAG-1**
- **Predomino no sexo masculino**

FÁCIES TÍPICA DA SÍNDROME DE ALAGILLE

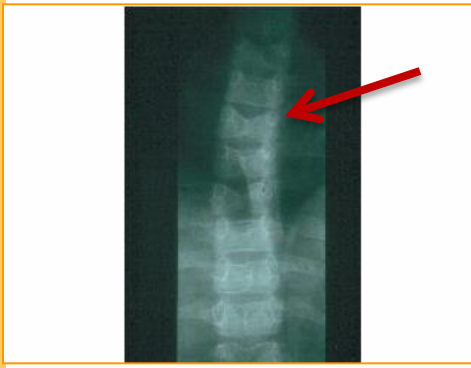
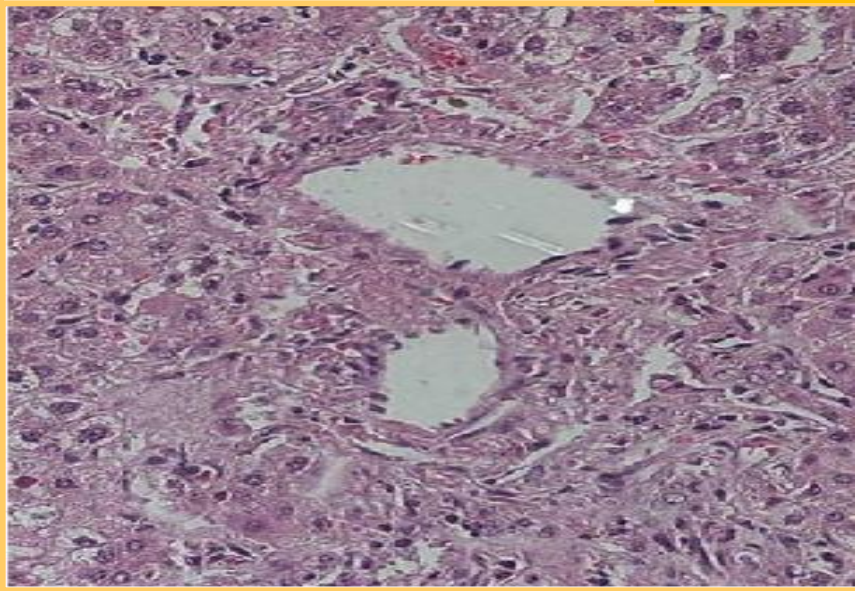
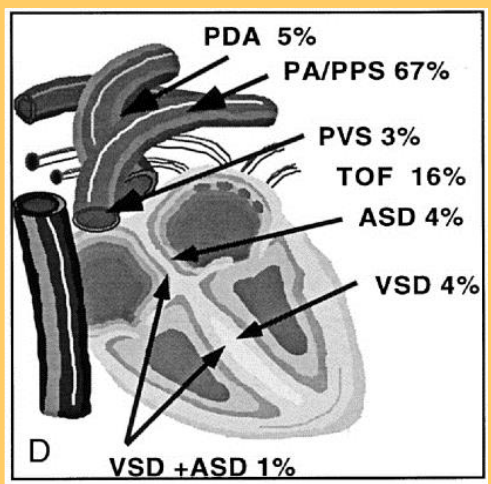
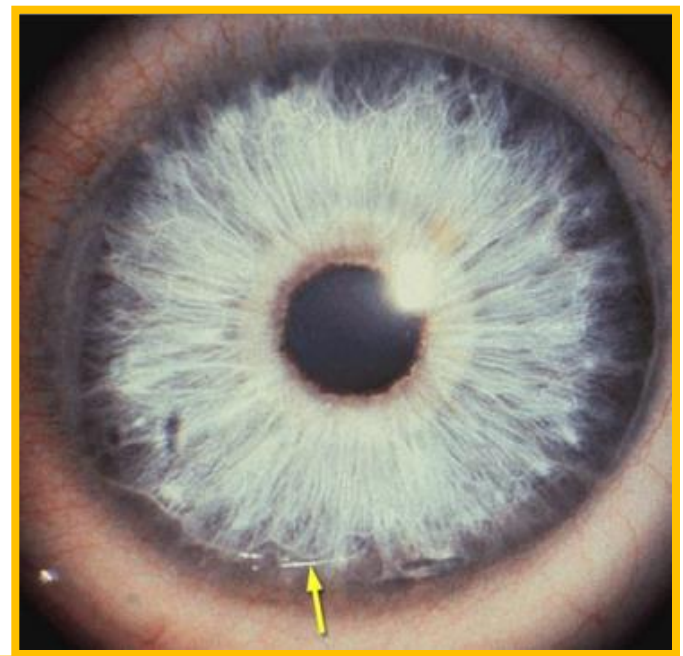


**Fronte olímpica, hipertelorismo, nariz
comprido, queixo proeminente,
implantação funda dos olhos.
Aparência geral de um triângulo invertido**

SÍNDROME DE ALLAGILE

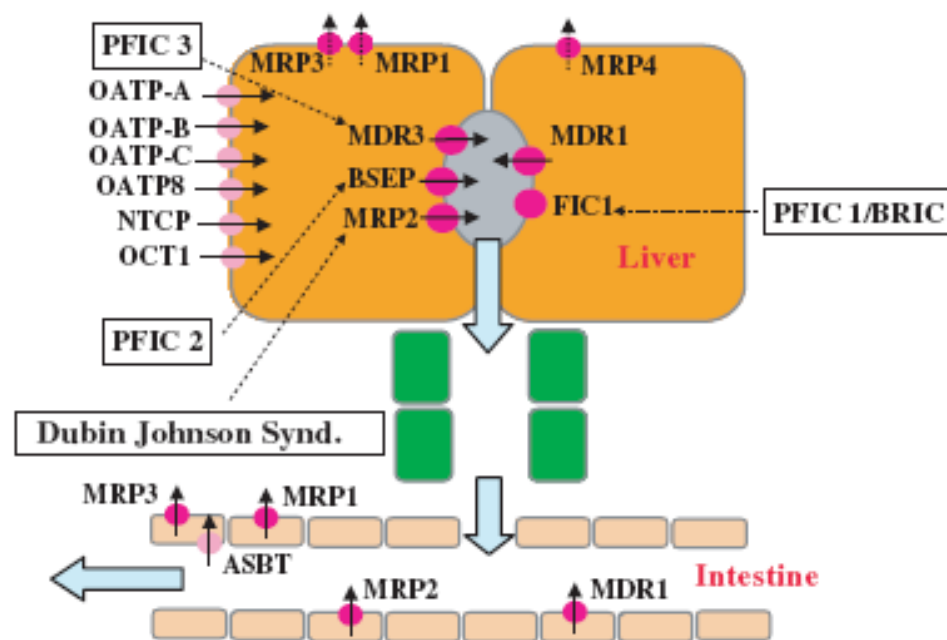
Síndrome completa =
presença simultânea dos
5 critérios maiores

3 DE 5
CARACTERÍSTICAS
MAIORES



COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA - PFIC

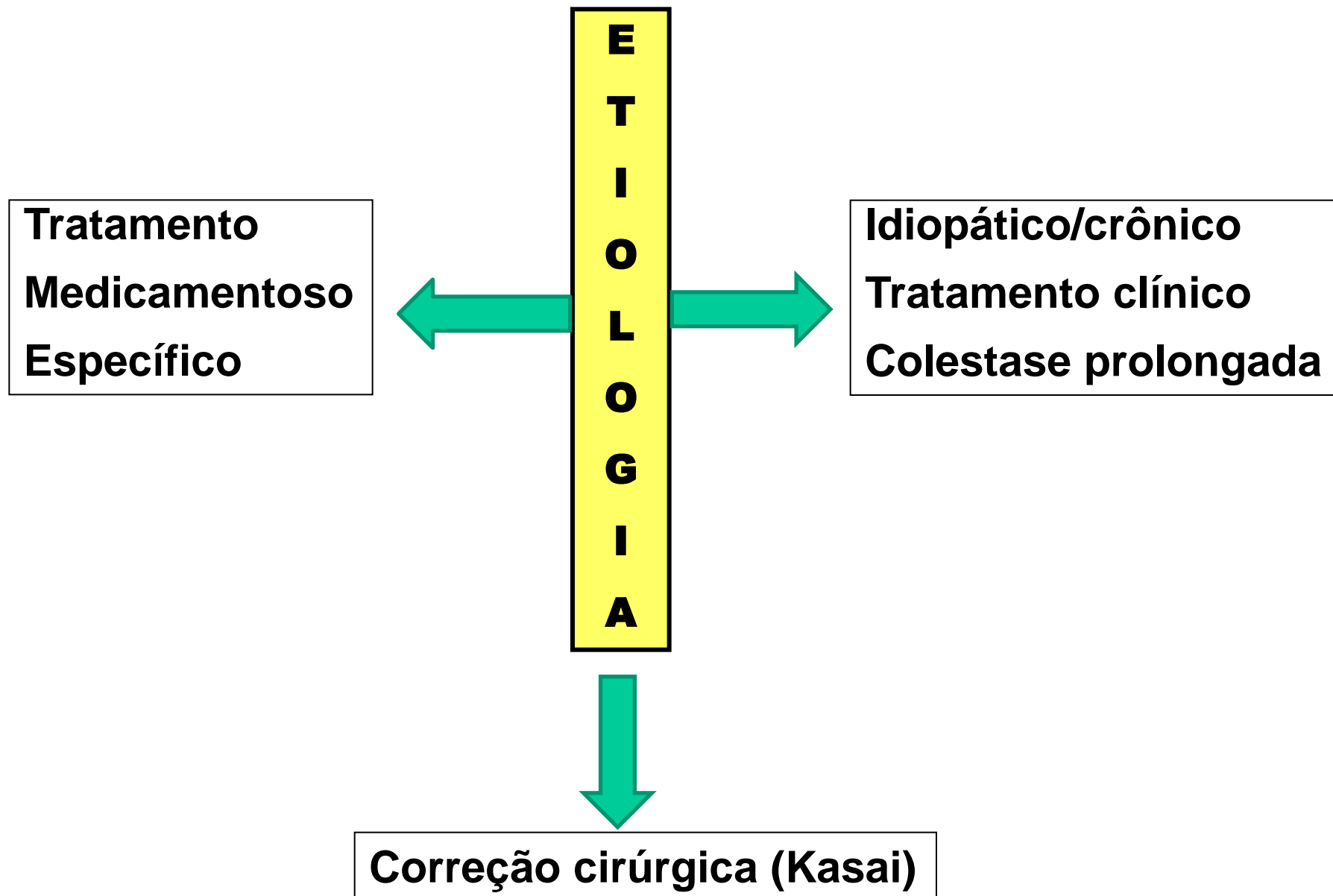
- Grupo de doenças hereditárias
- Herança autossômica recessiva
- Doença hepática colestática sem anormalidades estruturais hepatobiliares
- 4 PFIC descritas



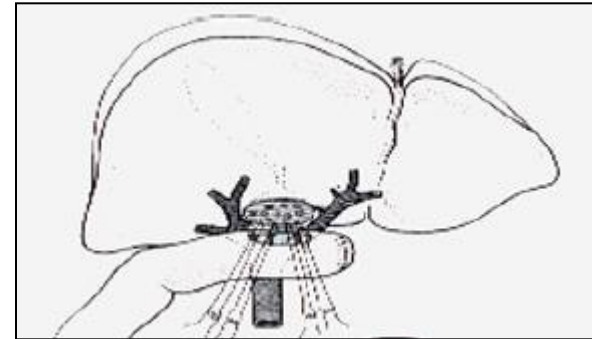
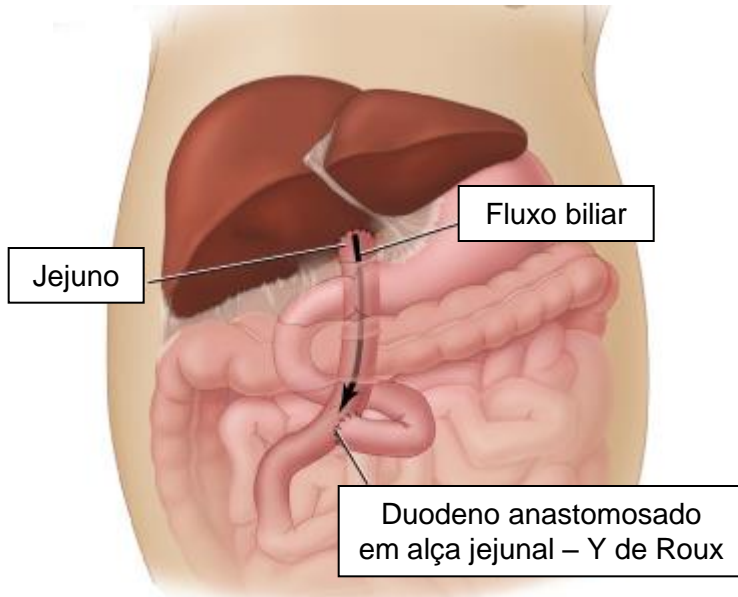
COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA (PFIC)

	PFIC 1	PFIC2	PFIC3	PFIC4
Déficit funcional	Def FIC1	Def BSEP	Def MDR3	Def 3 β HSD
Prurido	presente	presente	presente	ausente
Ác.biliares	elevado	elevado	elevado	baixo
GGT	normal	normal	elevado	normal
Bile	↓ác quenod	↓AB 1 ^{arios}	↓ fosfolíp	
Histologia	Colestase intracanicu- lar leve, bile de Byler	Hepatite de células gigantes bile amorfa	Proliferação ductal, infiltrado inflamatório portal	variável

COLESTASE NEONATAL - TRATAMENTO



CIRURGIA DE KASAI HEPATOportoENTEROSTOMI A



Alça jejunal conectada diretamente na cápsula hepática

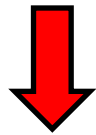
< 60 dias → drenagem de bile 70-80%

60-90 dias → drenagem de bile 40-50%

>90 dias → drenagem de bile 25%

>120 dias → drenagem de bile 10-20%

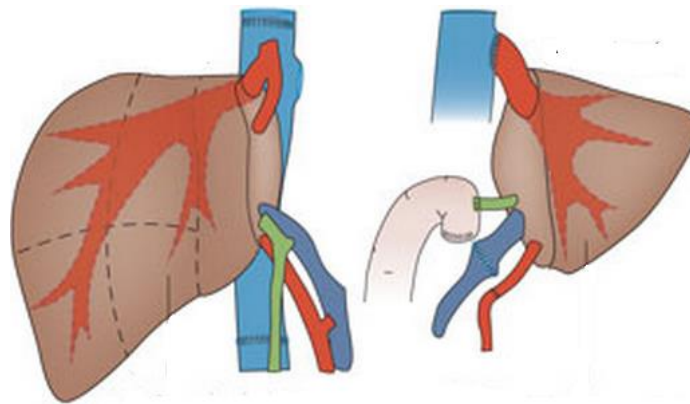
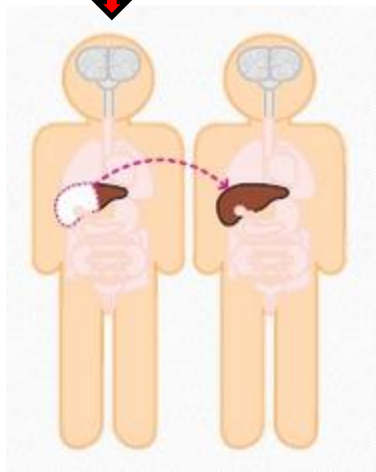
CIRURGIA KASAI



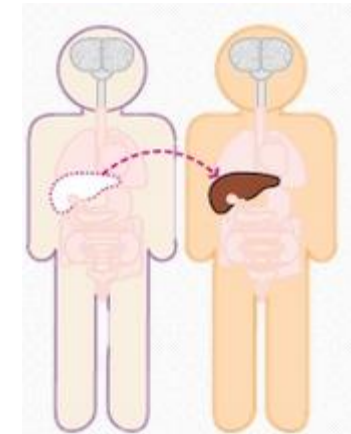
80% Transplante Hepático
(alguma época da vida)



20% fígado nativo
por toda vida



Split liver = bipartido



TRATAMENTO CLÍNICO

SUPORTE NUTRICIONAL

- **Dieta**

Caloria: 150% das necessidades normais
(60%HC, 30% G e 10-15% P)

Gordura: TCM (fórmulas ou óleo), ácidos graxos essenciais

Proteínas: 3-4g/Kg/dia (reduzir se EH)

- **Vitaminas → lipossolúveis (ADEK)**

- **Minerais → Ca, P,Zn e Fe**

CAUSAS DE CN COM TRATAMENTO ESPECÍFICO

Doença	Tratamento
Atresia biliar	Portoenterostomia em Y de Roux
Cisto de colédoco	
Sífilis	Penicilina cristalina 50 mil U/kg/dia, 10 a 14 dias, EV
Toxoplasmose	Pirimetamina 1mg/kg/dia, cada 2-4 dias e sulfadiazina 50-100mg/kg/dia, por 21 dias, VO
Citomegalovírus	Ganciclovir 10mg/kg/dia, 14 dia, EV
Herpes simples	Aciclovir 30mg/kg/dia, 10-14 dias, EV
Tuberculosa	Hidrazida 10mg/kg/dia, pirazinamida 10mg/kg/dia e rifampicina 10mg/kg/dia
Sepse	Antibioticoterapia
Galactosemia	Dieta sem lactose e galactose
Frutosemia	Dieta sem frutose e sacarose
Tirosinemia	Dieta sem tirosina e fenilalanina, NTBC (4 hidroxifenilpiruvato dioxenase)
Fibrose cística	Ácido ursodeoxicólico
Hipopituitarismo	Hormonioterapia
Hipotireodismo	Hormonioterapia
Hemocromatose	Desferoxamine e transplante hepático
Anemia hemolítica autoimune ⊕ hepatite de células gigantes	Imunossupressor