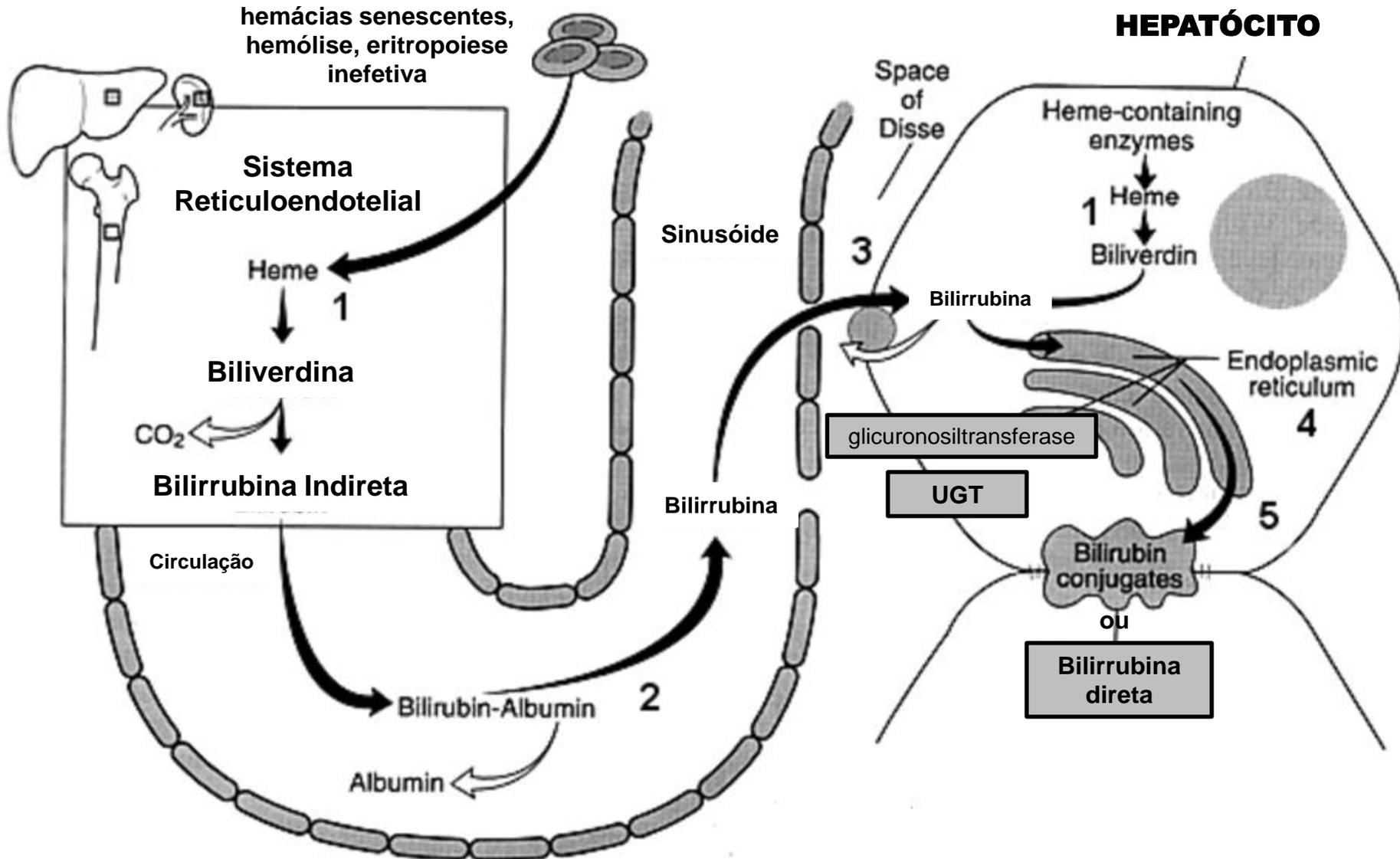


# *COLESTASE NEONATAL*

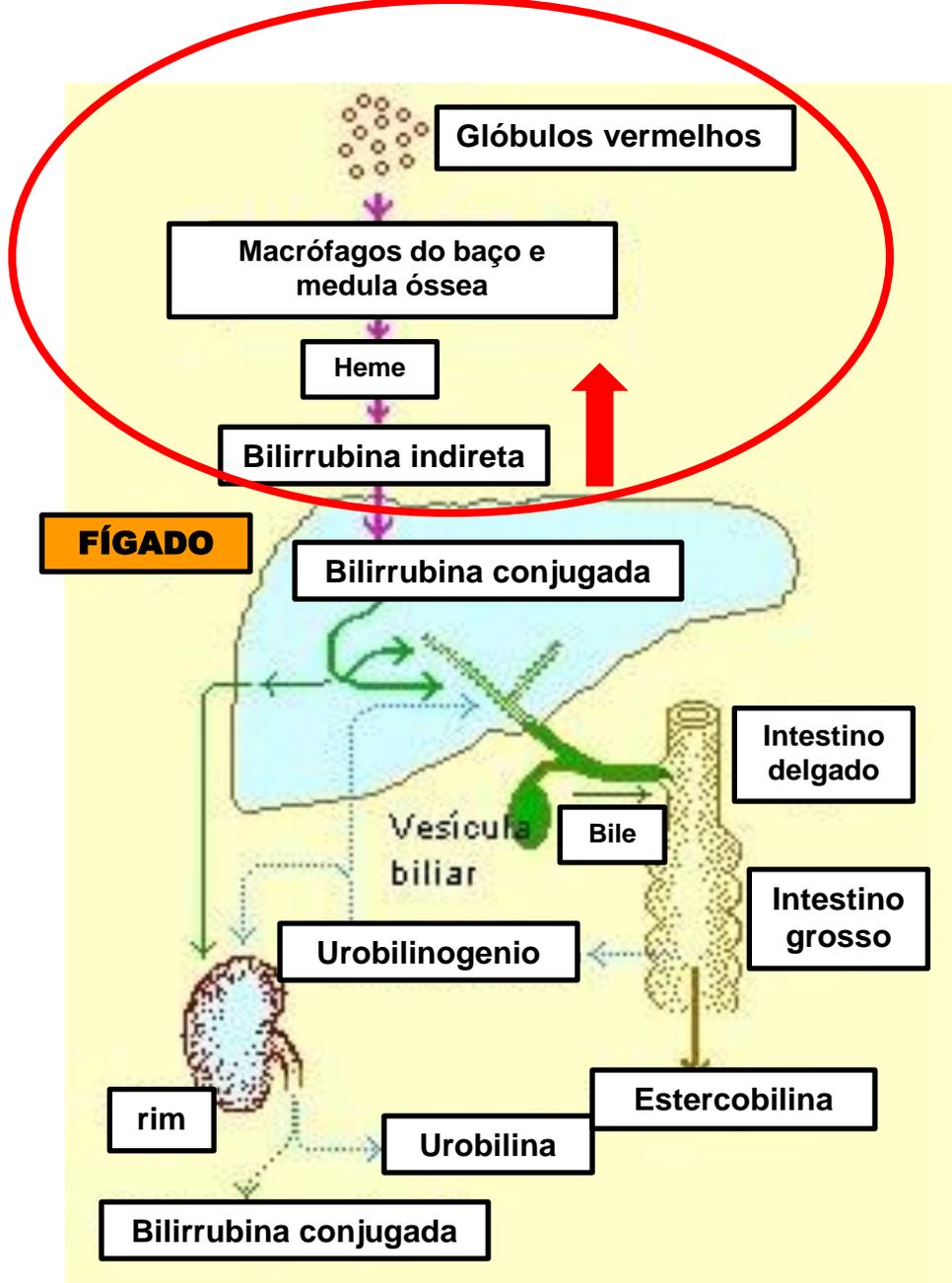


**Regina Sawamura**  
**Departamento de Puericultura e Pediatria**  
**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP**

# Metabolismo da Bilirrubina







Bilirrubina Indireta =  
Bilirrubina não conjugada =  
Lipossolúvel

- Icterícia
- Atravessa BHE → Kernicterus

• Incompatibilidade Rh

• Incompatibilidade ABO

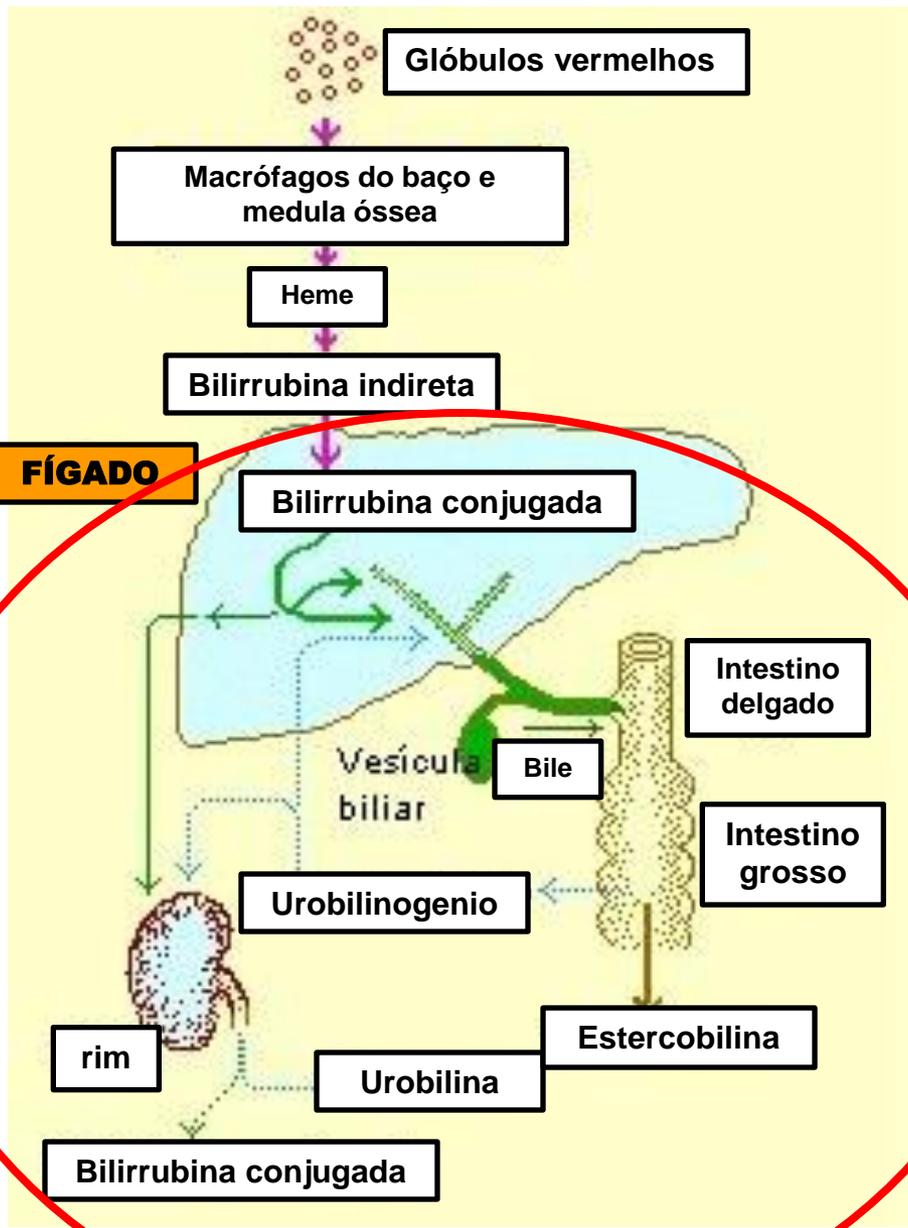
• Icterícia Fisiológica

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

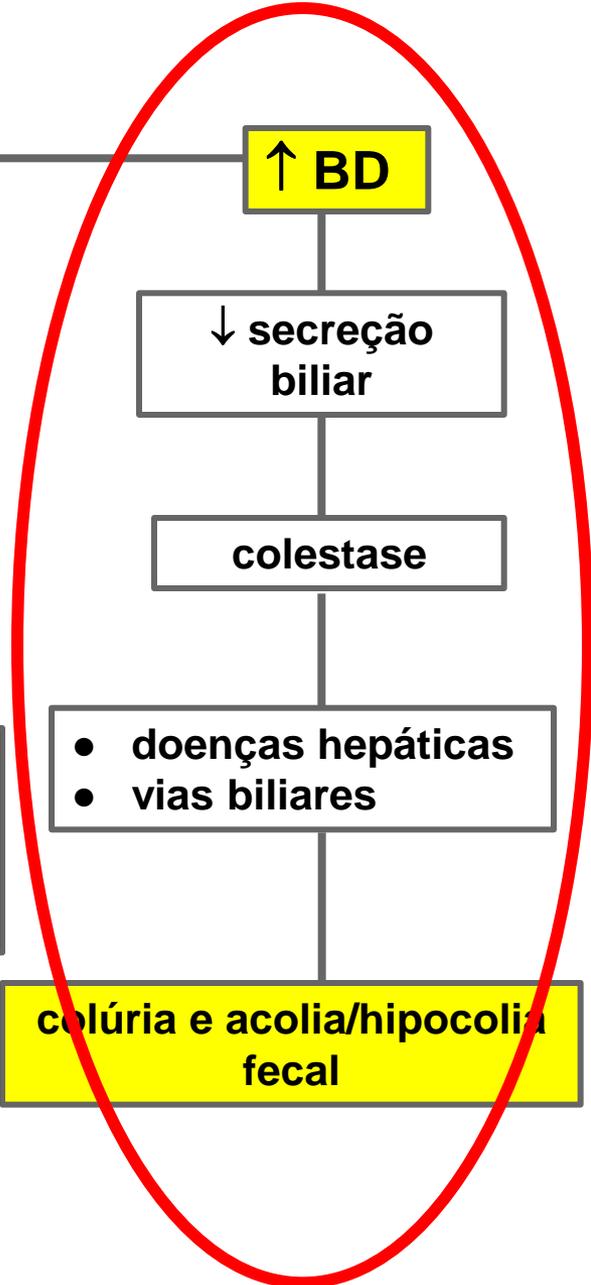
- fármacos
- sepse

- Fisiológica
- Leite Materno
- Crigler-Najjar
- Gilbert

- doenças hepáticas
- vias biliares

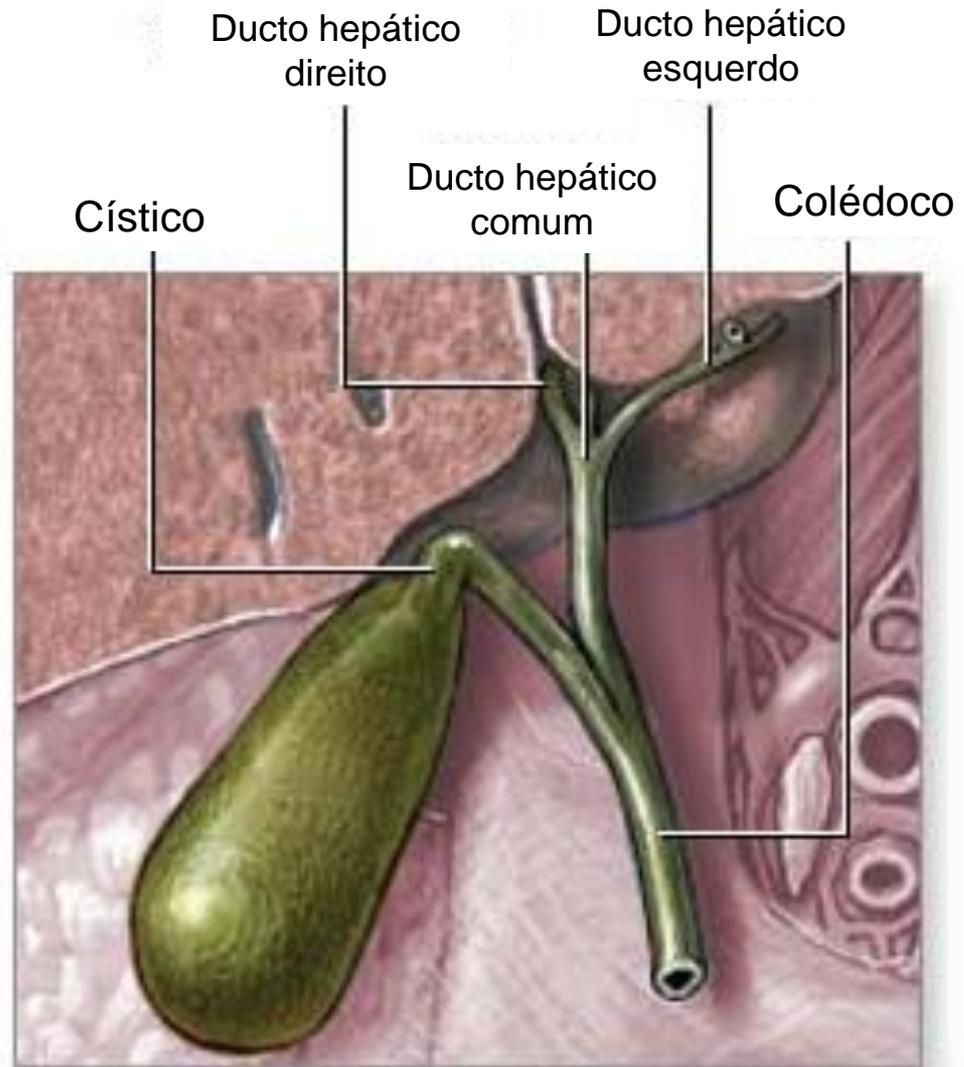
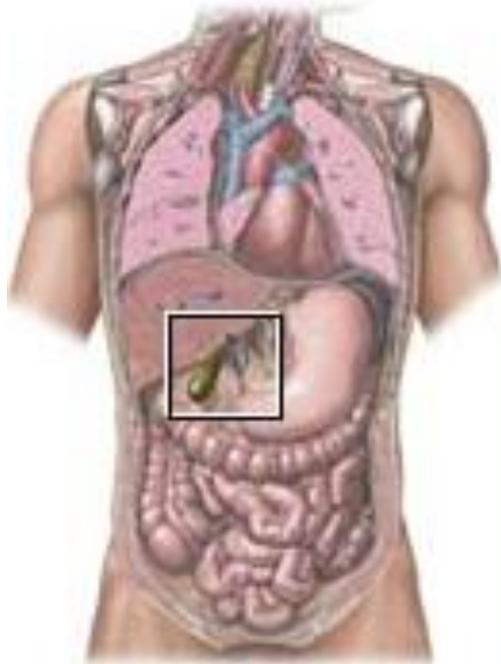
fezes e urina de coloração normal

colúria e acolia/hipocolia fecal

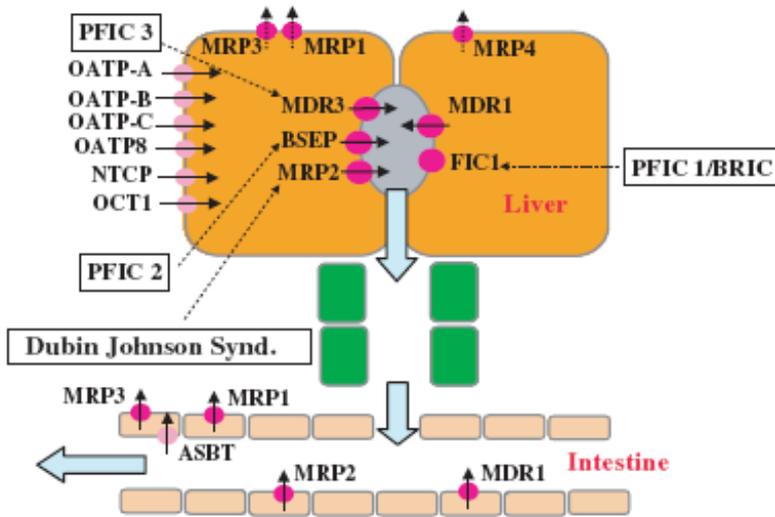


# COMPOSIÇÃO DA BILE

- **Água** ⇒ **95 %**
- **Eletrólitos (mEq/L)**
  - Na 141 - 165
  - K 2,7 - 6,7
  - Cl 77 - 117
  - HCO<sub>3</sub> 12 - 55
  - Ca 2,5 - 6,4
  - Mg 1,5 - 3
  - SO<sub>4</sub> 4 - 5
  - PO<sub>4</sub> 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 Vater

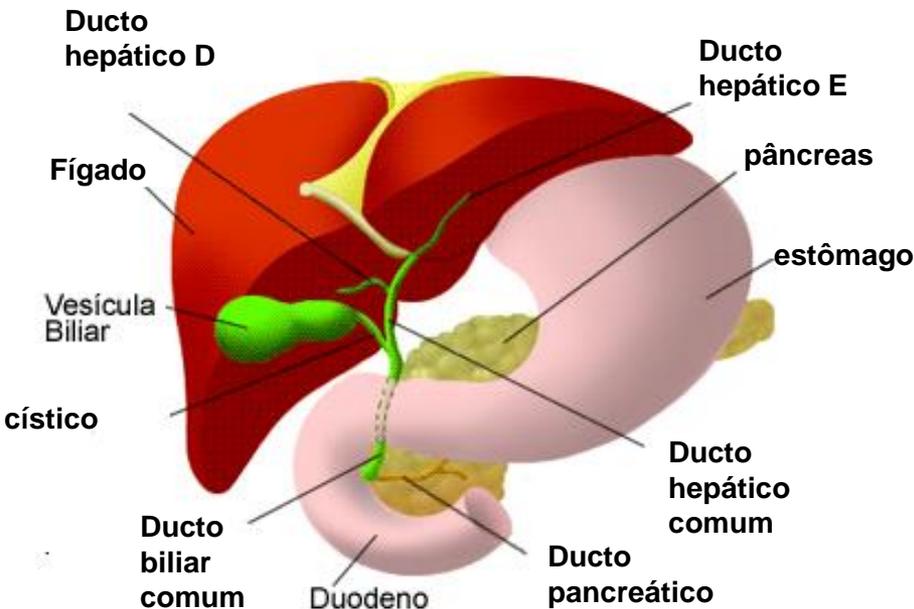
- Acúmulo no plasma de substâncias normalmente excretadas pelo sistema biliar.

↑ sais biliares

↑ colesterol

↑BD

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



# COLESTASE NEONATAL

- **Achados clínicos:**

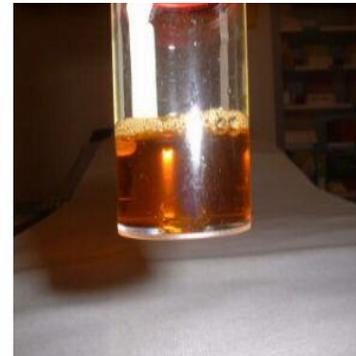
**icterícia**



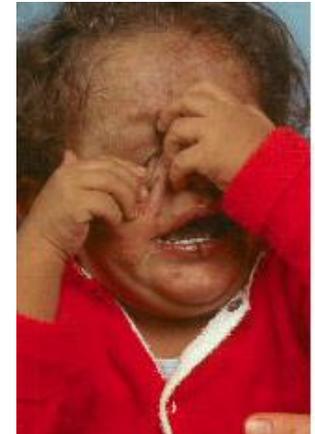
**hipocolia/acolia fecal**



**colúria**



**prurido**

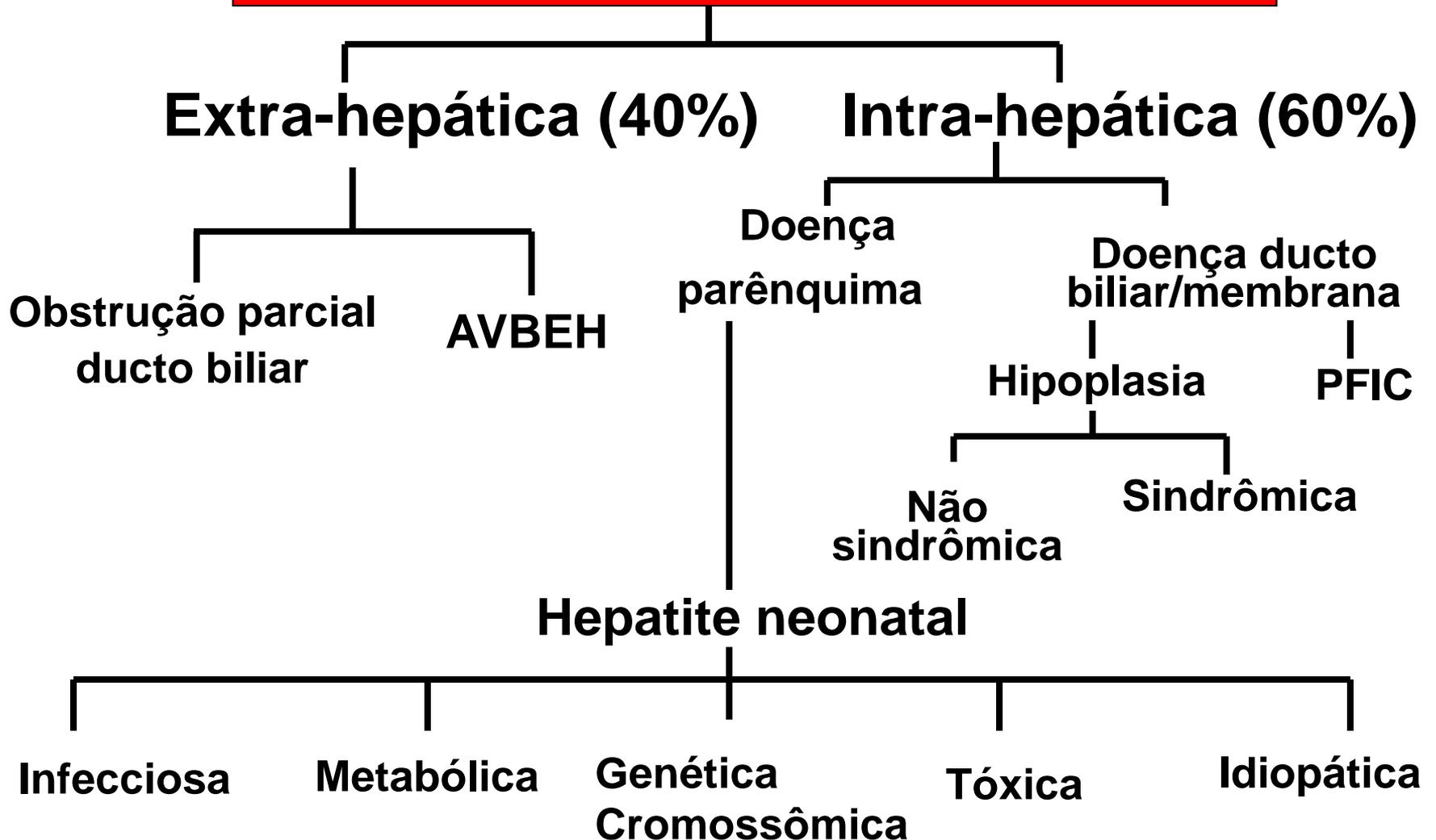


- **Idade: até 3 meses de idade**
- **Incidência → 1 : 2.500 nascidos vivos**

# **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

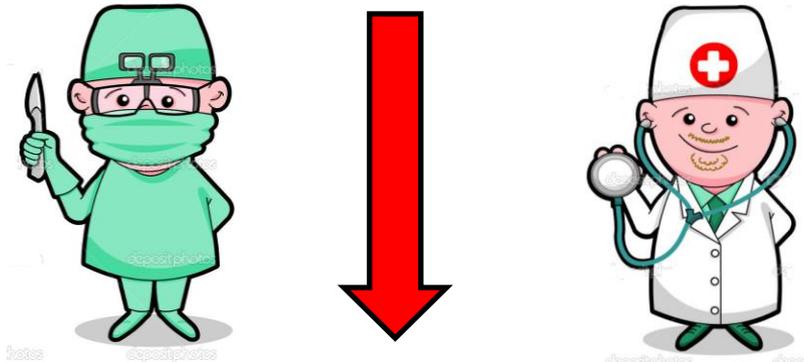
**DEVE SER CONSIDERADO UM QUADRO DE URGÊNCIA NA MEDICINA**

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

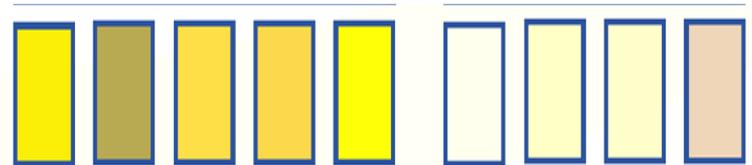
Petéquias

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

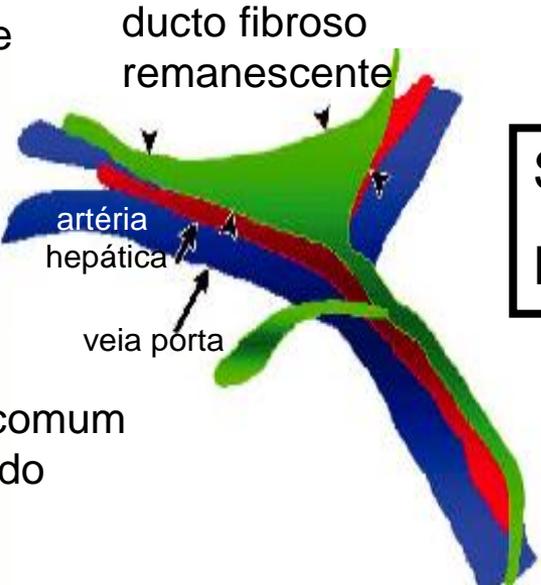
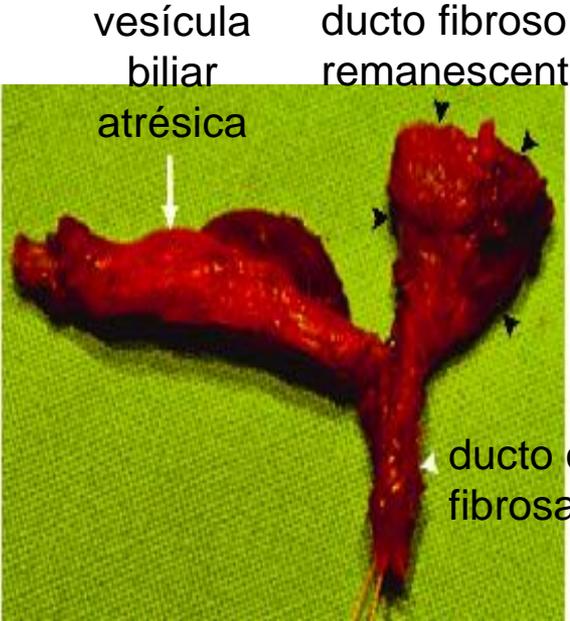
## AVALIAÇÃO LABORATORIAL

- **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%

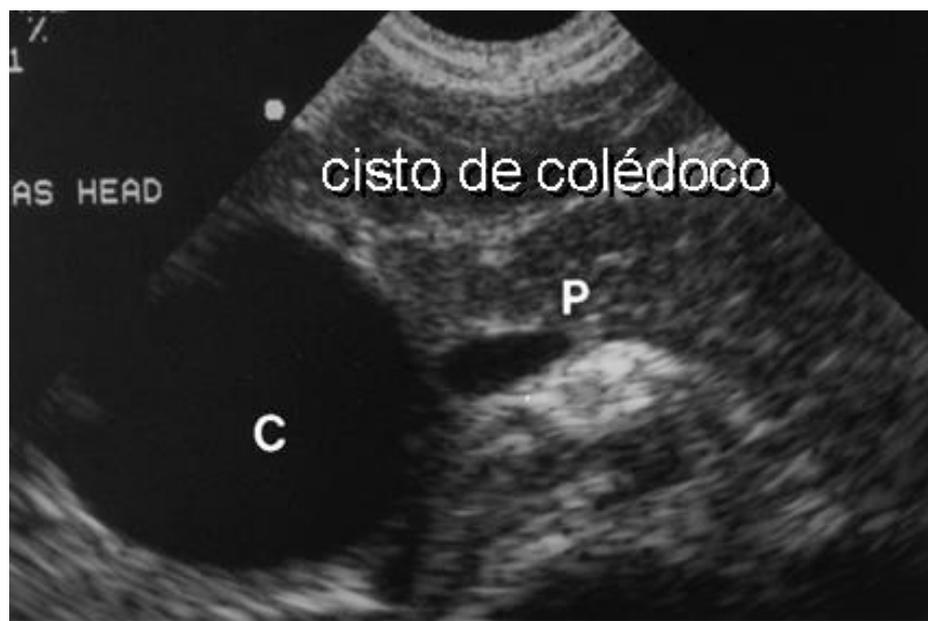
NASPGHAN 2004



# ULTRASSONOGRAFIA

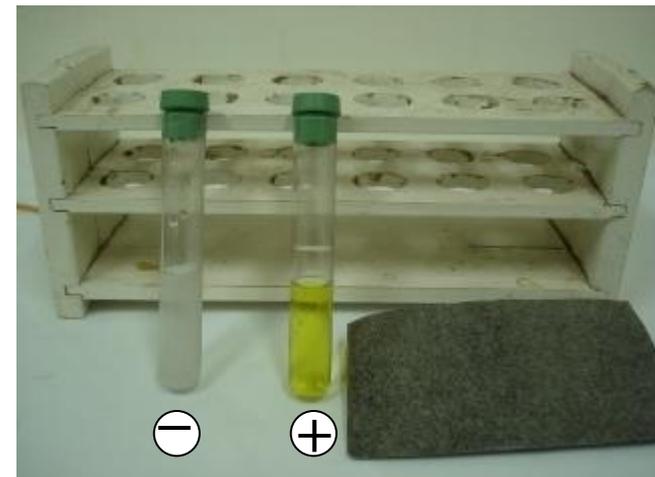
Recomendada para  
colestase de etiologia  
desconhecida

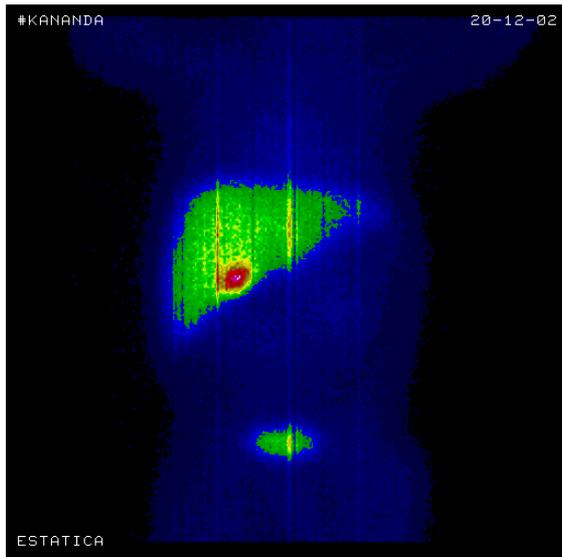
*NASPGHAN, 2004*



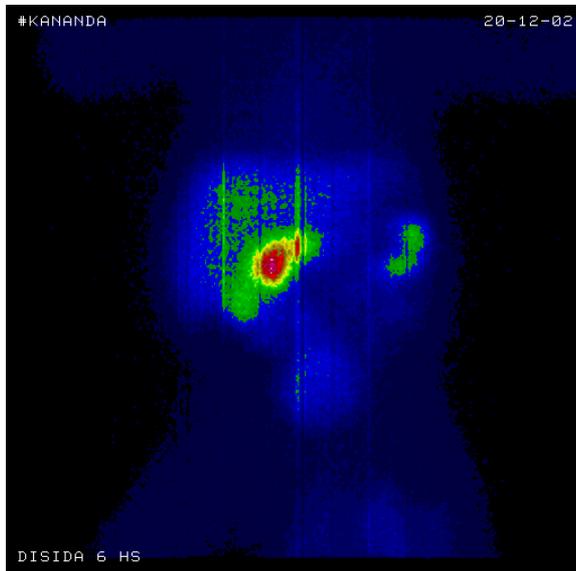
# TUBAGEM DUODENAL

- 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  $^{99m}\text{Tc}$ )

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

### **HEPATITE**

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

# CINTIOLOGRAFIA DE VIAS BILIARES

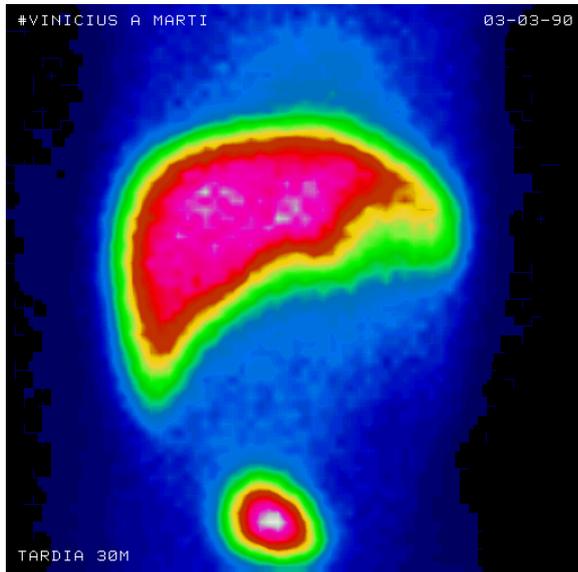
## AVBEH

- rápida captação
- eliminação urinária
- sem excreção intestinal

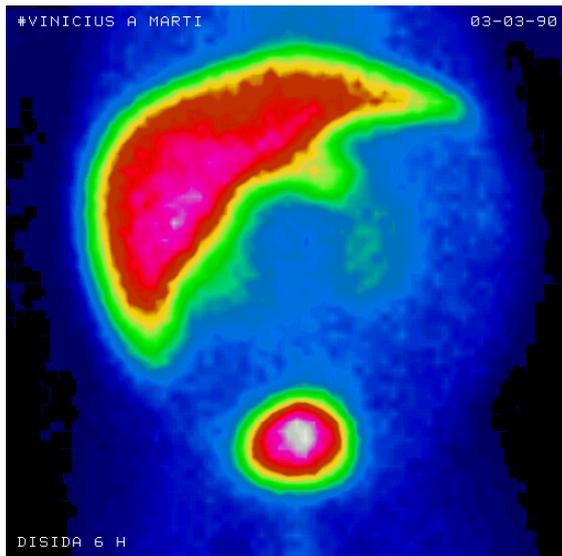
Sensibilidade 75 a 100%

Falso  $\oplus$  (doença do parênquima sem drenagem intestinal):

- Disfunção hepatocelular grave
- Ductopenia
- Colédocolitíase



30 minutos



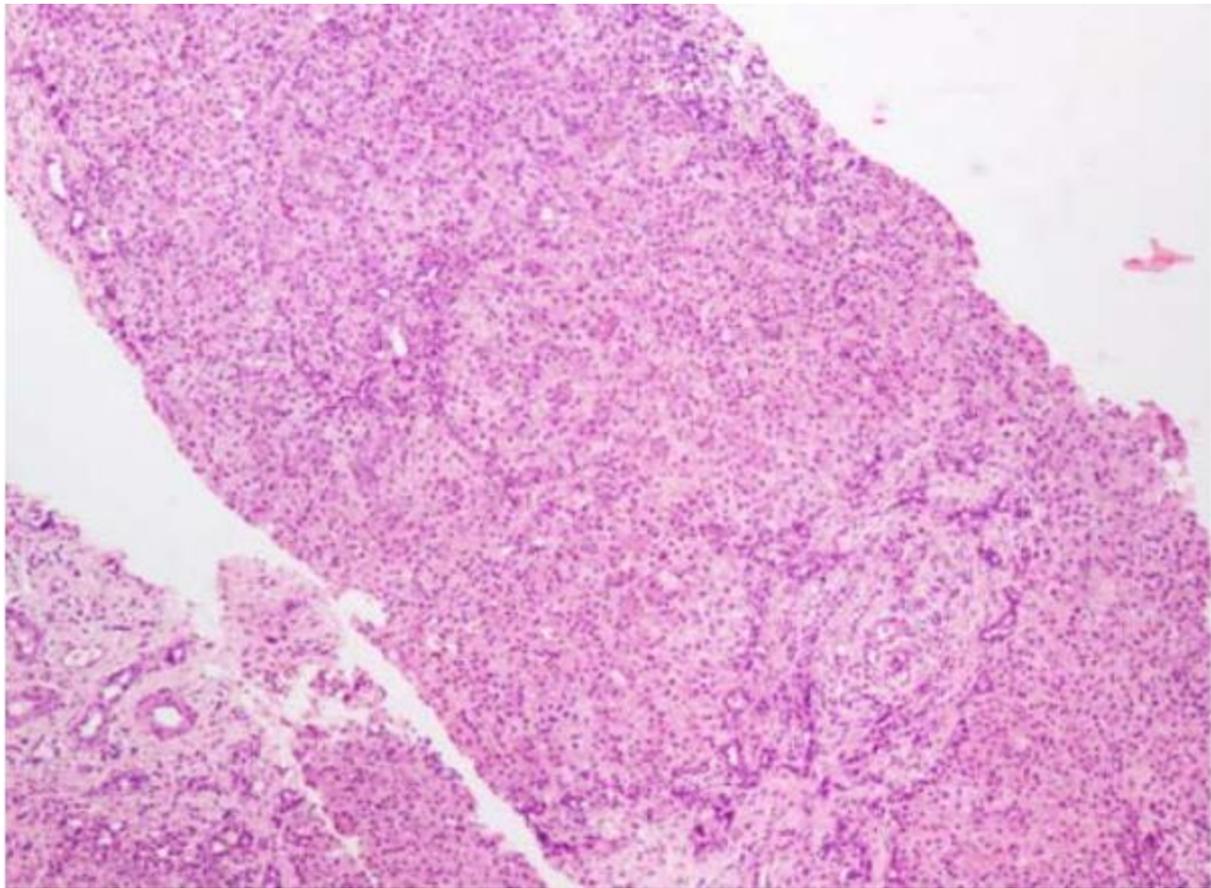
6 horas

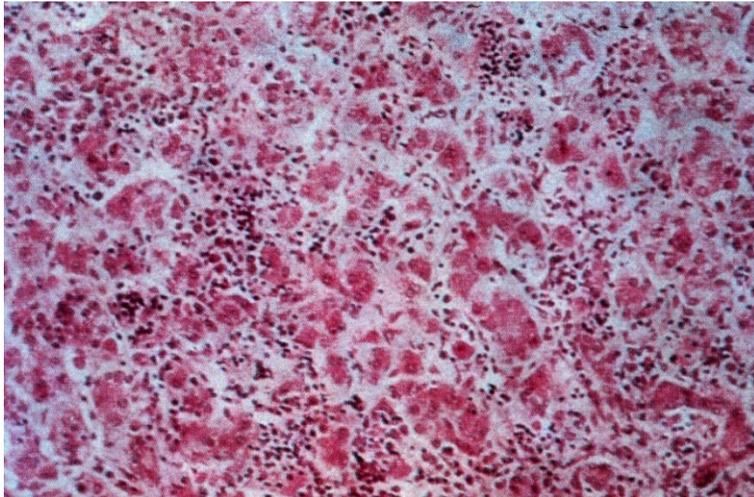
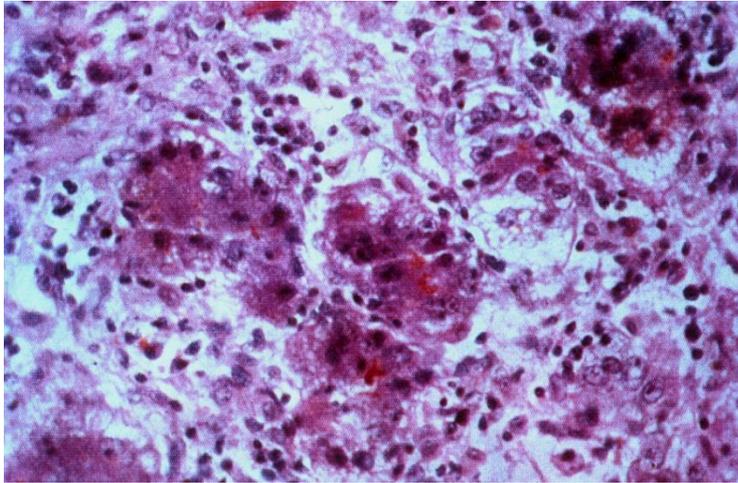
# BIÓPSIA HEPÁTICA

## CAUSA EXTRA-HEPÁTICA (AVBEH)

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

Sensibilidade/Especificidade → 95%



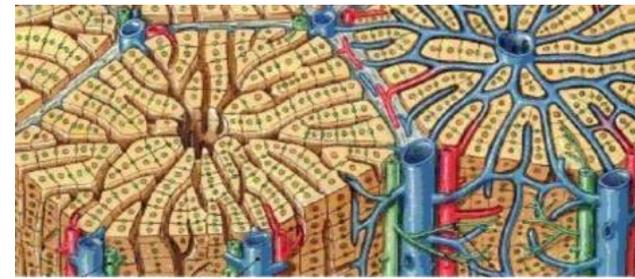


# BIÓPSIA HEPÁTICA

## CAUSA INTRA-HEPÁTICA

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

# BIÓPSIA HEPÁTICA



AGRESSÃO

GRANDES DUCTOS

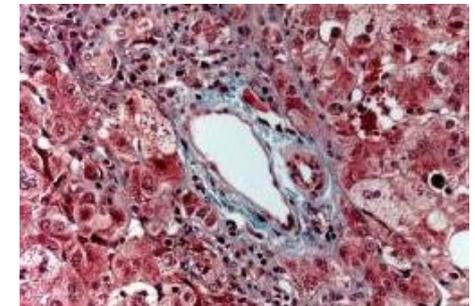
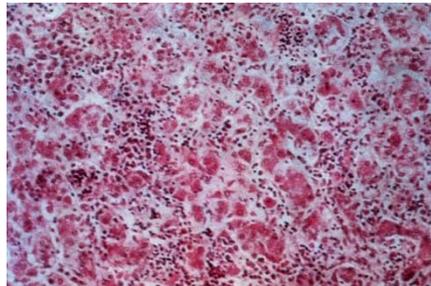
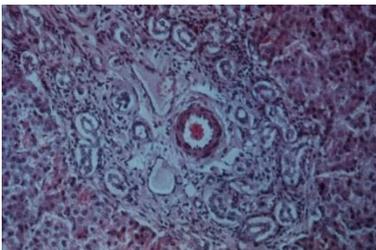
HEPATÓCITOS

DUCTOS  
INTRA-HEPÁTICOS

COLESTASE  
EXTRA-HEPÁTICA

HEPATITE  
NEONATAL

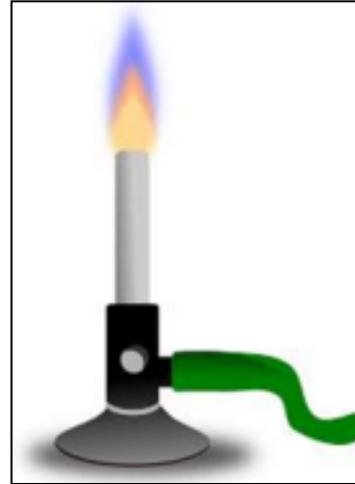
HIPOPLASIA



# **PESQUISA DE FOCO INFECCIOSO OU ETIOLOGIA ESPECÍFICA**

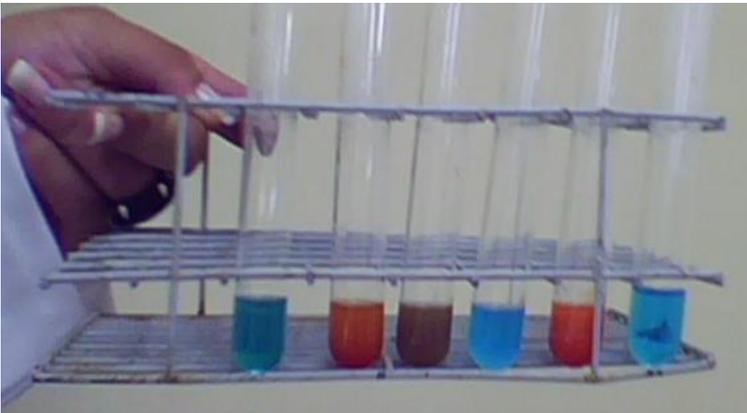
- **SR urina**
- **Sorologia (STORCH, vírus B, C, HIV)**
- **Urocultura / RX de tórax / hemocultura**
- **Dosagem  $\alpha$ 1-AT (fenotipagem)**

# 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
<b>Clínica</b>	hepatomegalia, icterícia, acolia	++++	+	+	++
<b>γGT</b>	>300IU/L	90%	50%	+	+
<b>US abd.</b>	s/vesícula s/dilatação biliar	85%	80%	++	+++
<b>CHB</b>	s/traçador no intestino >24hs	90%	90%	++	+
<b>Biópsia</b>	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 fibroesclerosante 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

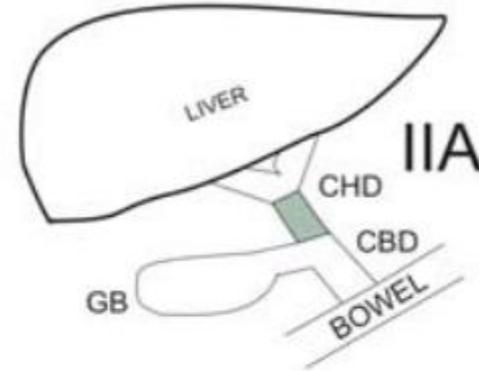
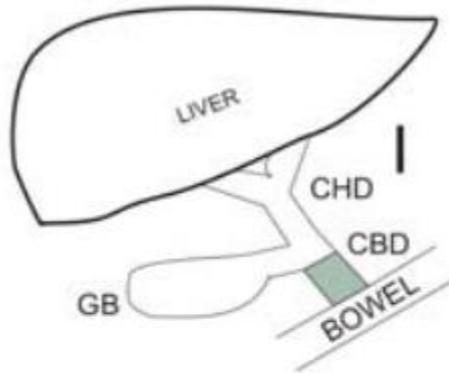
# **ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA**

## **FORMAS CLÍNICAS**

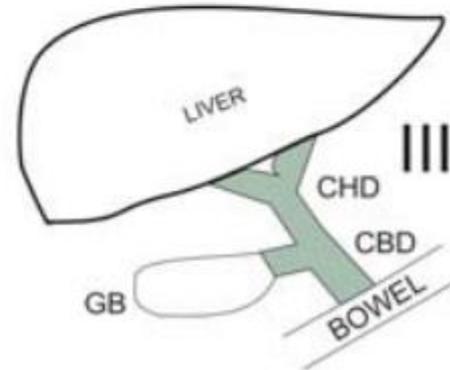
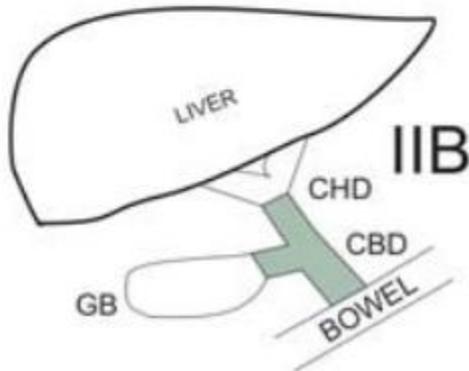
- **TIPO PERINATAL CLÁSSICO OU “ADQUIRIDO”**
  - **70 a 85% dos casos**
  - **Quadro clínico**
    - ✓ **PN normal**
    - ✓ **Ausência de anomalias congênitas**
    - ✓ **Icterícia precoce (primeiras 4s.vida)**
    - ✓ **Evolui com fígado endurecido, esplenomegalia**

# CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DE AVBEH (OHI)

10%



2%

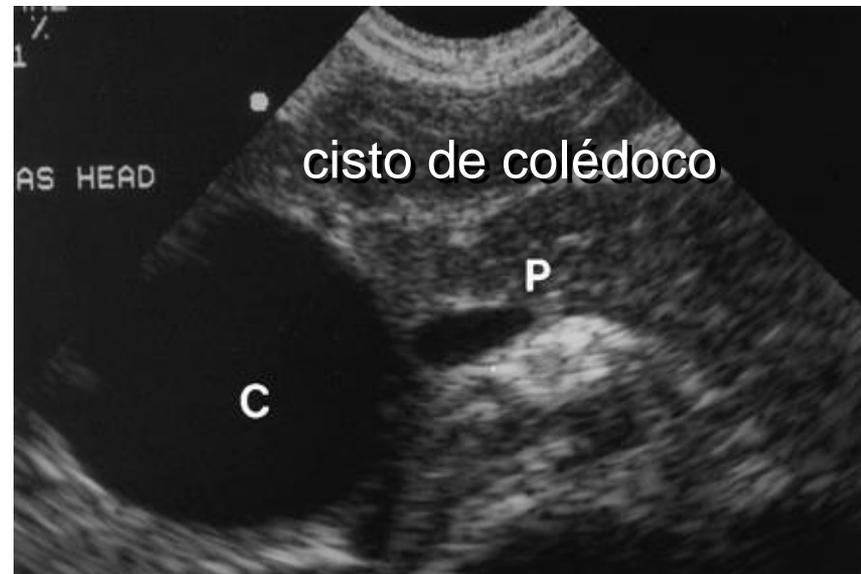


88%

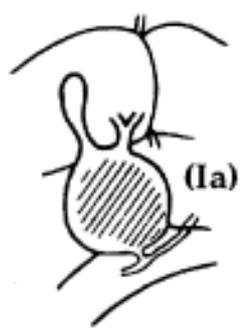
CBD – ducto biliar comum, CHD – ducto hepático comum, GB – vesícula biliar

# **CISTO DE COLÉDOCO**

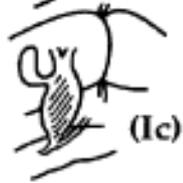
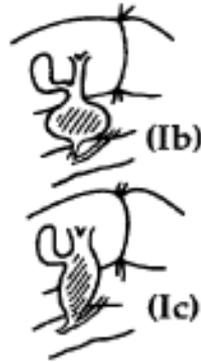
- Segunda causa cirúrgica mais comum de CN
- Apresentação é ~ AVBEH → suspeitar em colestase de início súbito ou colangite
- Massa abdominal pode ser palpável
- Diagnóstico → US abdômen
- Tratamento cirúrgico
- Prognóstico excelente



# Classificação Cisto de Colédoco Congênito (Todani)



I



II



III



IV-A



IV-B



V

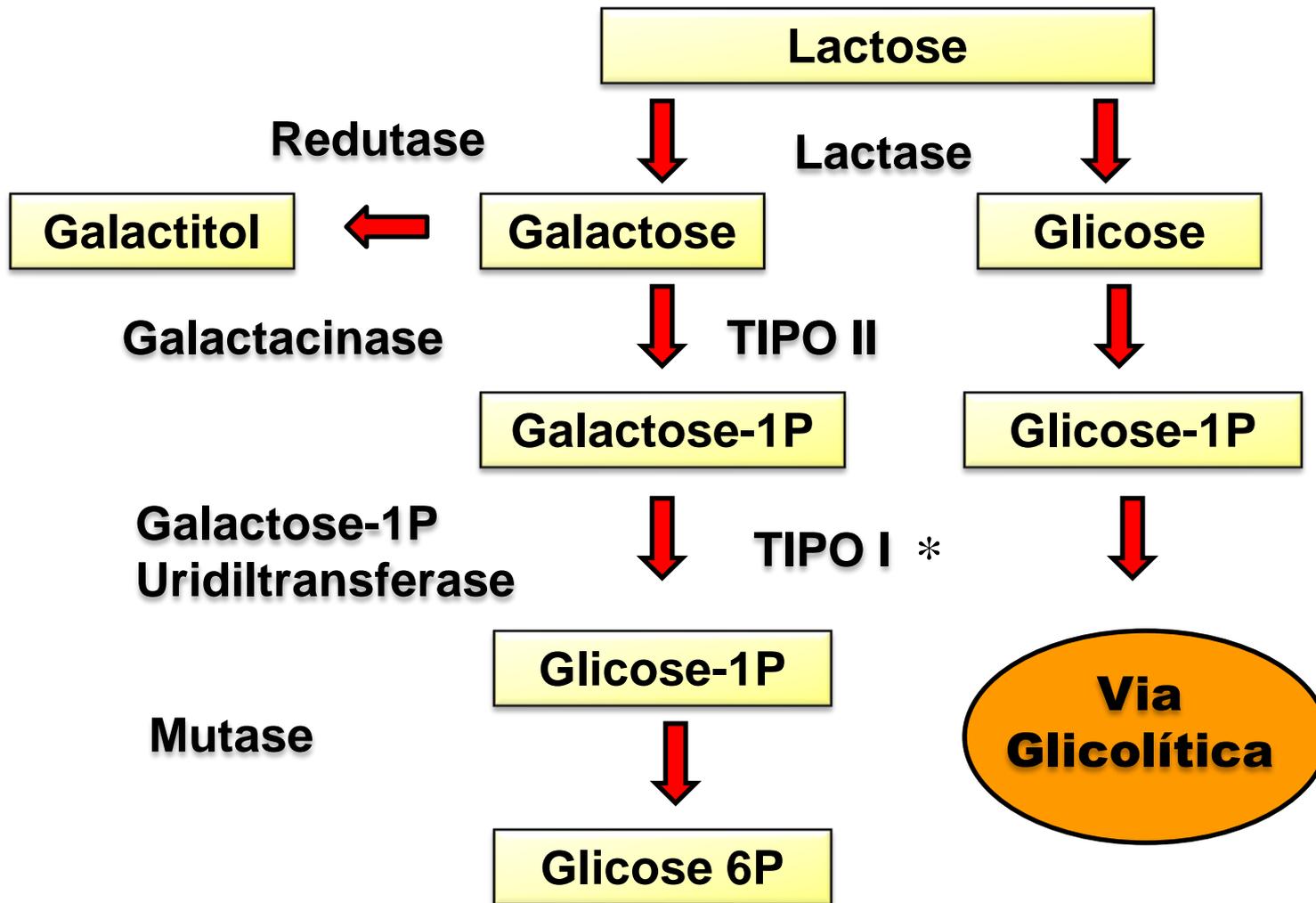
# HEPATITES INFECCIOSAS

- 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.



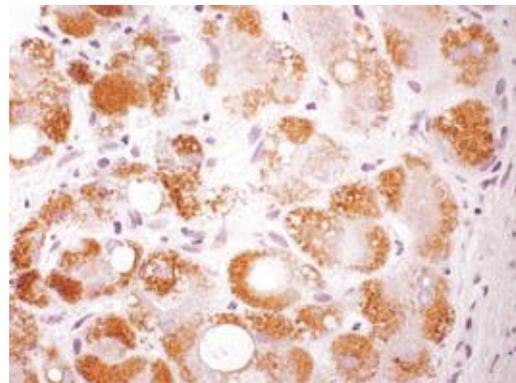
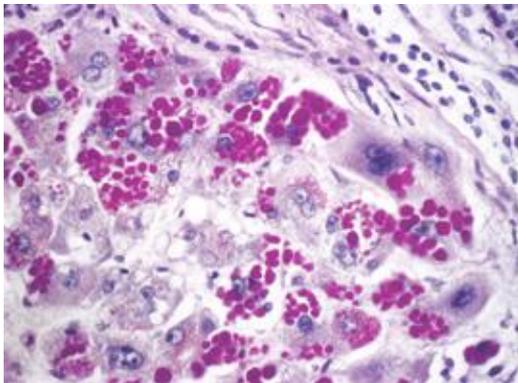
# **GALACTOSEMIA**



**Tratamento: fórmula isenta de lactose**

# DEFICIÊNCIA DE $\alpha$ -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 1<sup>a</sup> ou 2<sup>a</sup> 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

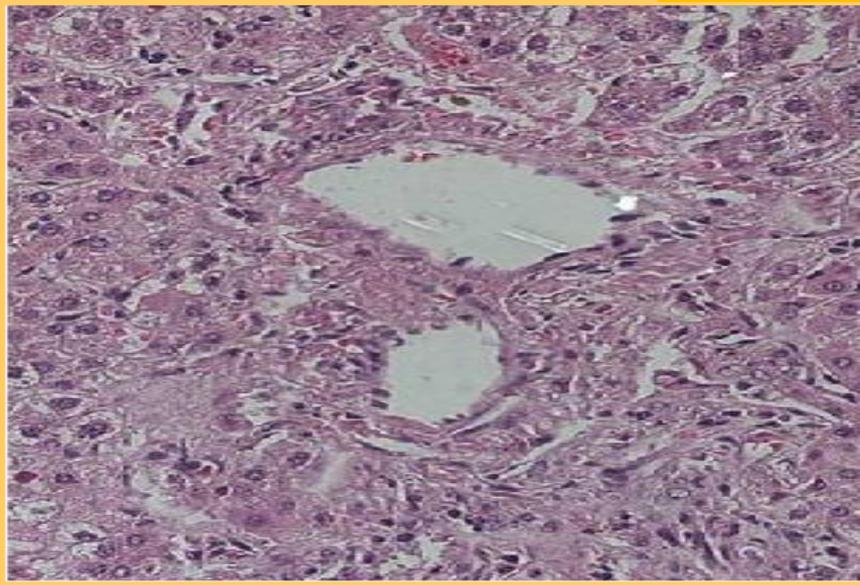
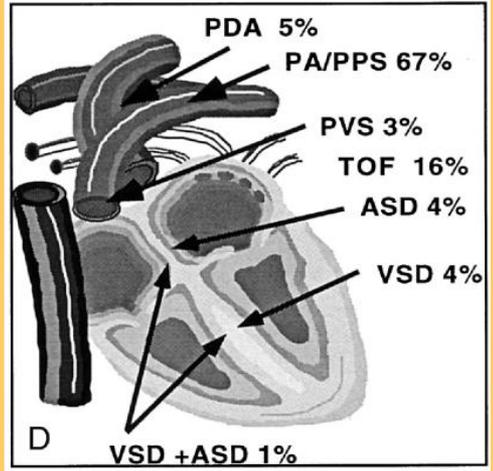
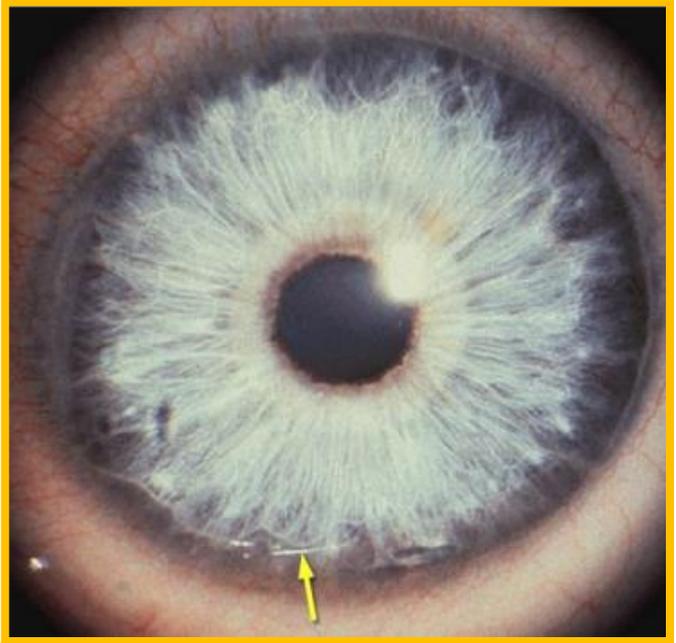


**Fronte olímpica, hipertelorismo, nariz  
comprido, queixo proeminente,  
implantação funda dos olhos.  
Aparência geral de um triângulo invertido**

# SÍNDROME DE ALLAGILE

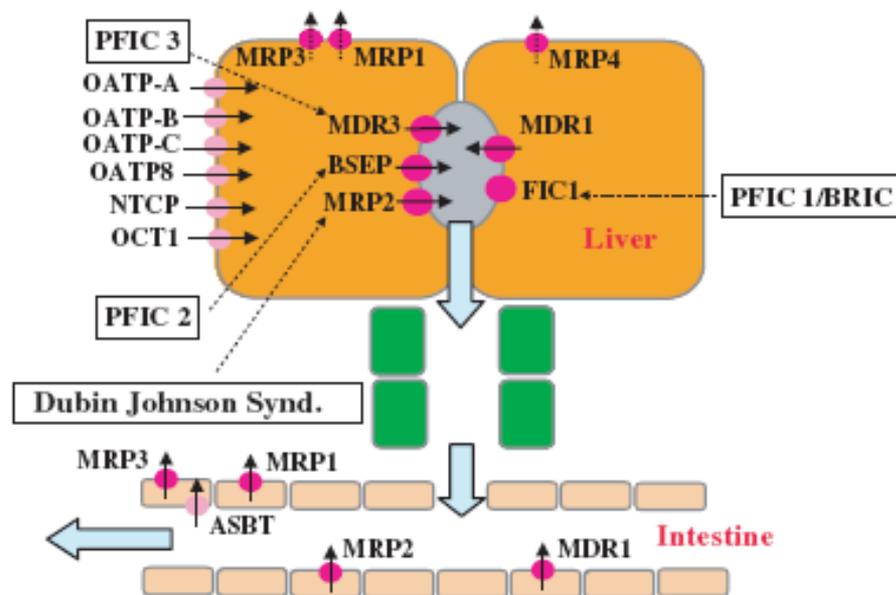
Síndrome completa =  
presença simultânea dos  
5 critérios maiores

3 DE 5  
CARACTERÍSTICAS  
MAIORES



# COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA - PFIC

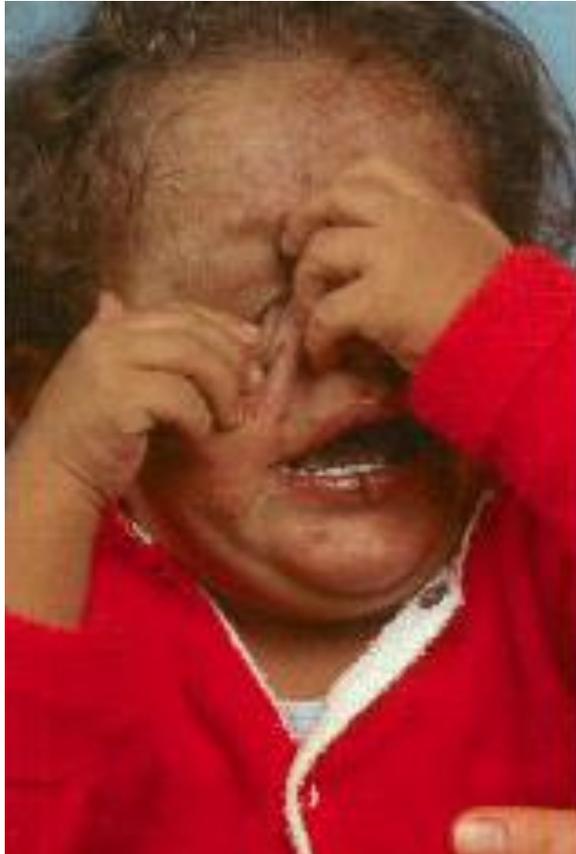
- Grupo de doenças hereditárias
- Herança autossômica recessiva
- Doença hepática colestática sem anormalidades estruturais hepatobiliares
- 4 PFIC descritas



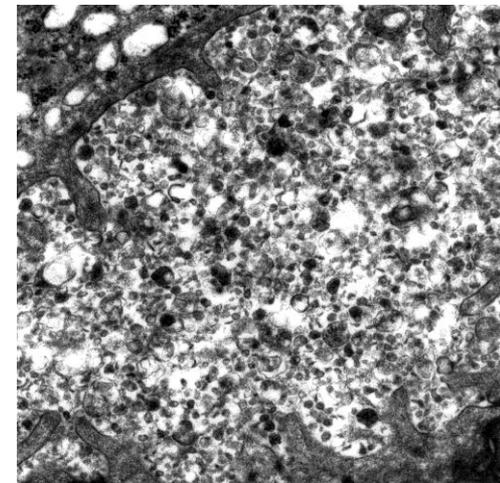
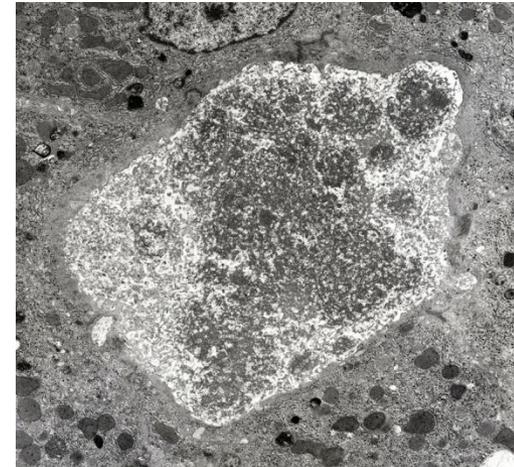
# COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA (PFIC)

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

# PFIC 1 - SÍNDROME DE BYLER

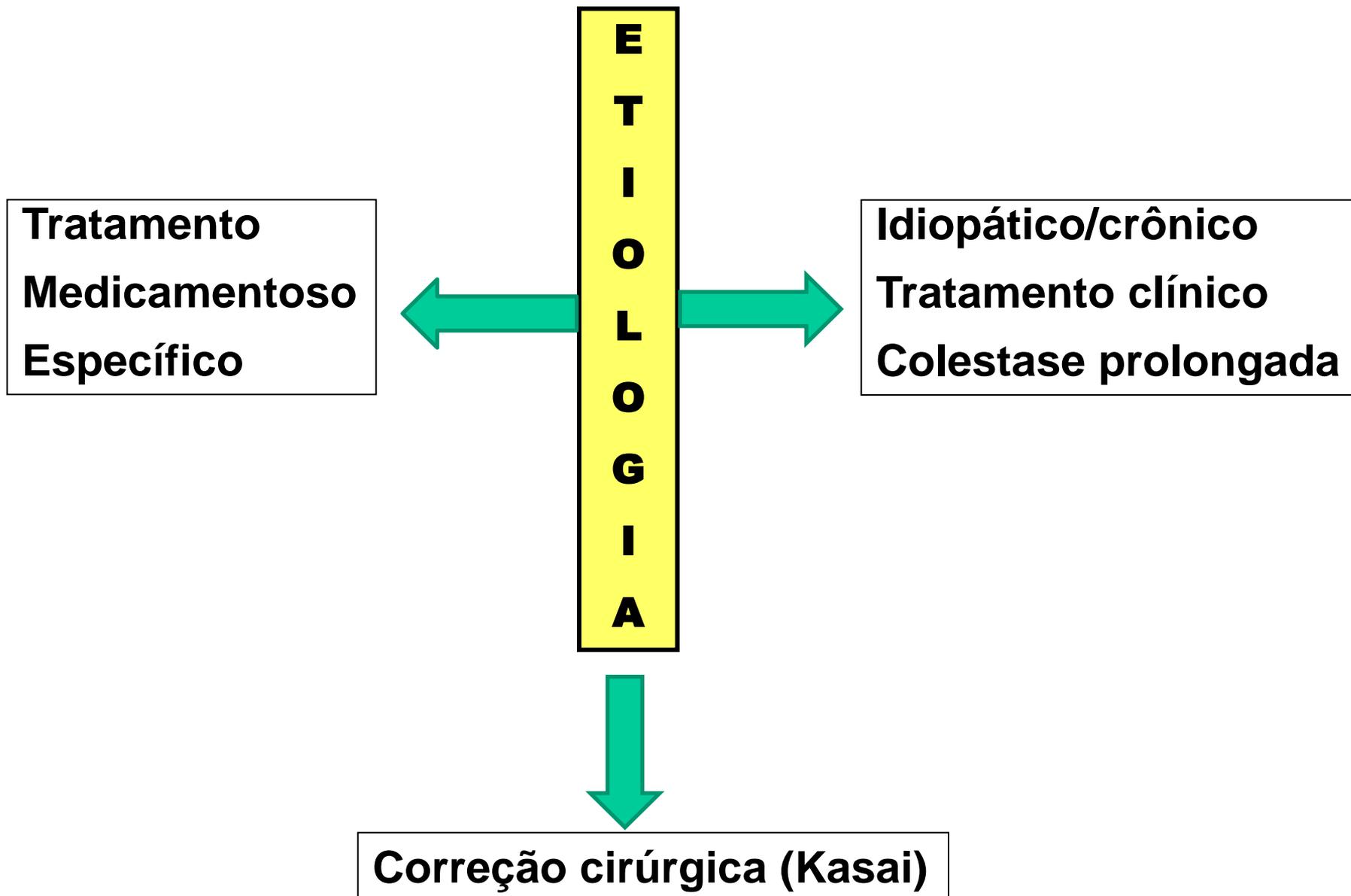


**GGT normal**

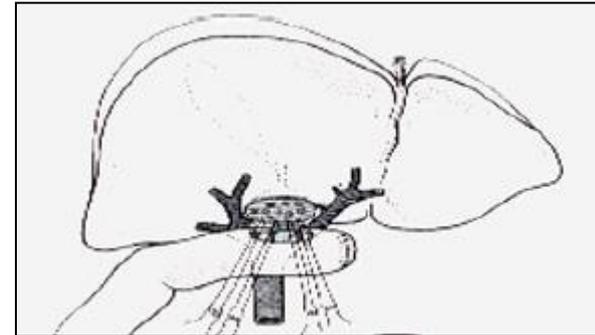
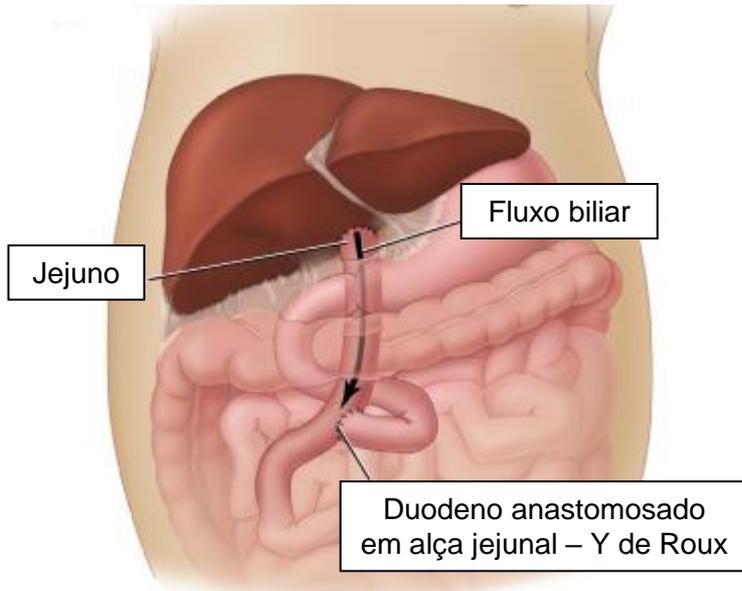


**“Bile de Byler” granular em canaliculo dilatado**

# COLESTASE NEONATAL - TRATAMENTO



# CIRURGIA DE KASAI HEPATOPORTOENTEROSTOMIA



**Alça jejunal conectada diretamente na cápsula hepática**

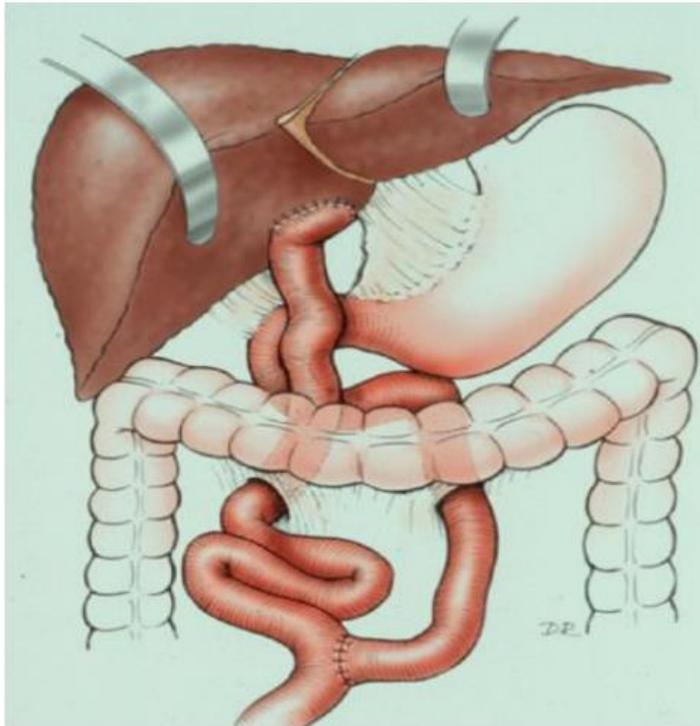
**< 60 dias → drenagem de bile 70-80%**

**60-90 dias → drenagem de bile 40-50%**

**>90 dias → drenagem de bile 25%**

**>120 dias → drenagem de bile 10-20%**

# **CIRURGIA DE KASAI HEPATOPORTOENTEROSTOMIA**



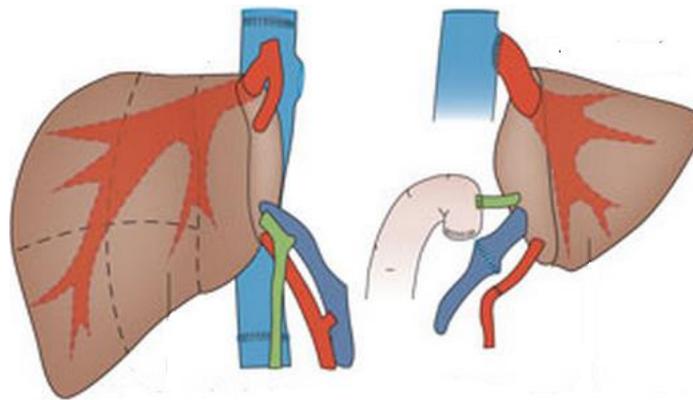
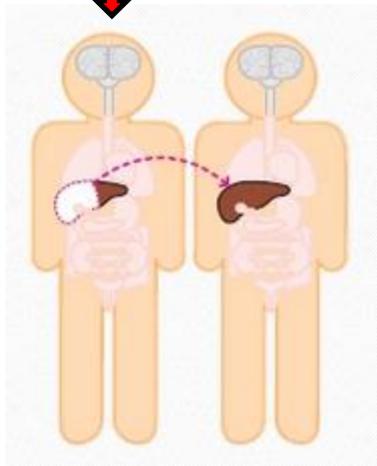
# CIRURGIA KASAI



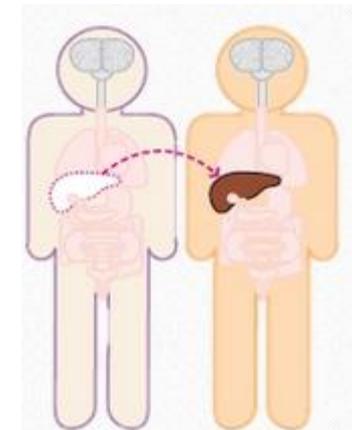
80% Transplante Hepático  
(alguma época da vida)



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