

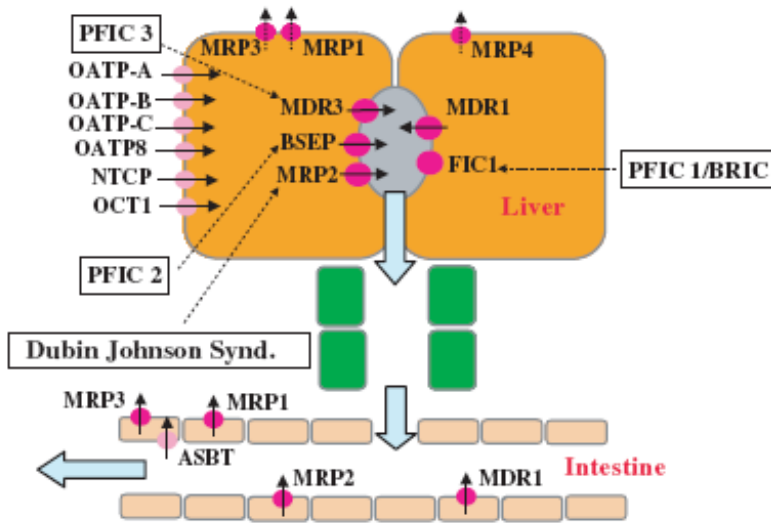


# *COLESTASE NEONATAL*



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

# COLESTASE



- Diminuição ou parada do fluxo biliar para o duodeno

- Alteração:  
Hepatócito → Ampola de Vacter

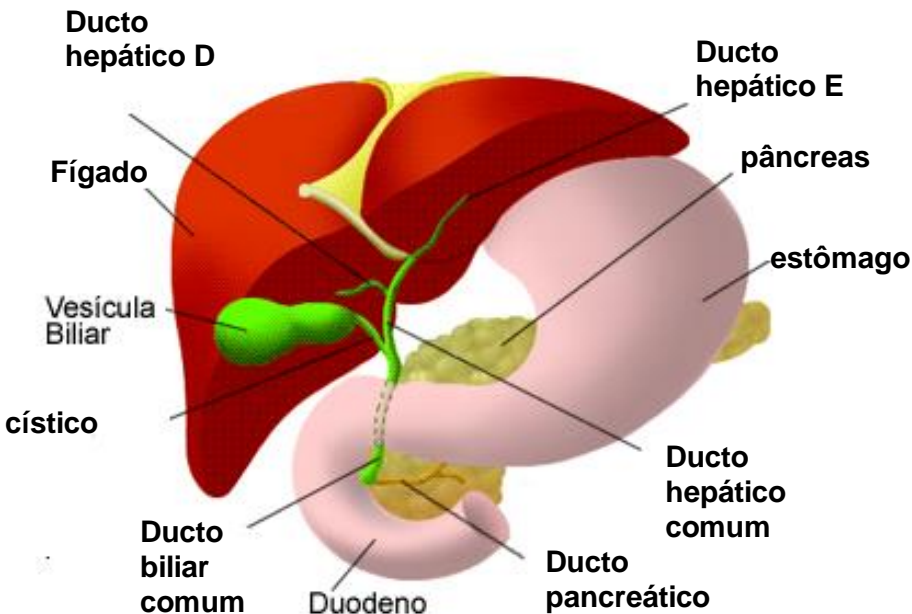
- Acúmulo no plasma de substâncias normalmente excretadas pelo sistema biliar.

↑ sais biliares

↑ colesterol

↑BD

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



# COLESTASE NEONATAL

- **Achados clínicos:**

**icterícia**



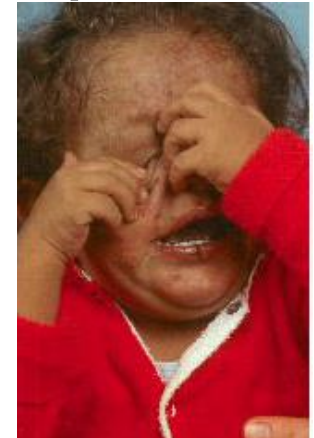
**hipocolia/acolia fecal**



**colúria**



**prurido**

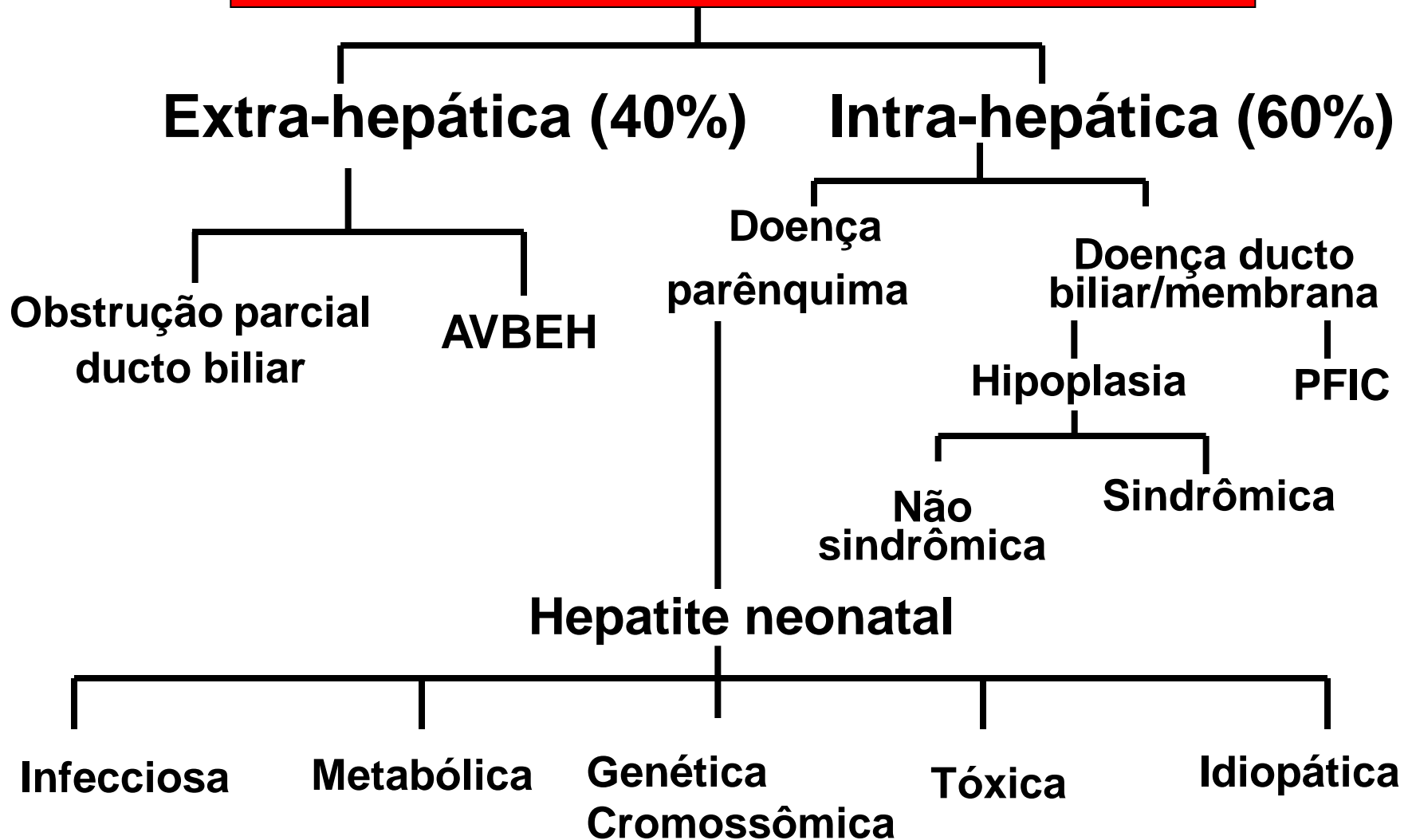


- **Idade: até 3 meses de idade**
- **Incidência → 1 : 2.500 nascidos vivos**

# **FÍGADO NO PERÍODO NEONATAL**

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

# COLESTASE NEONATAL



# COLESTASE NEONATAL

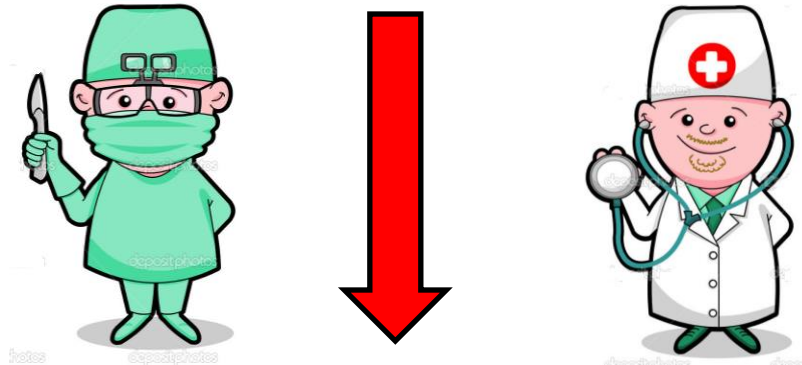
**DEVE SER CONSIDERADO QUADRO DE URGÊNCIA NA MEDICINA**

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, fructosemia, pan-hipopituitarismo
Esplenomegalia	Infecção congênita, Niemann-Pick, hipertensão portal
Cardiopatía congênita	S. Alagille, AVBEH, rubéola congênita
Alteração ocular	Catarata (rubéola, galactosemia), corioretinite (infecção congênita), embriotoxon posterior (Alagille)
Micropênis	Hipopituitarismo idiopático
RDNPM, hipotonia, convulsão	EIM, doença mitocondrial
S. de poliesplenia	AVBEH
Vértebra asa borboleta	S. Alagille
Raquitismo, odor repolho cozido	Tirosinemia

# **ETAPAS DIAGNÓSTICAS**

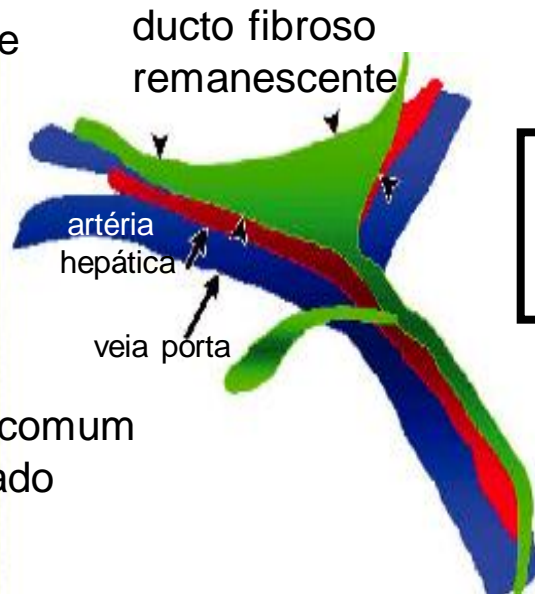
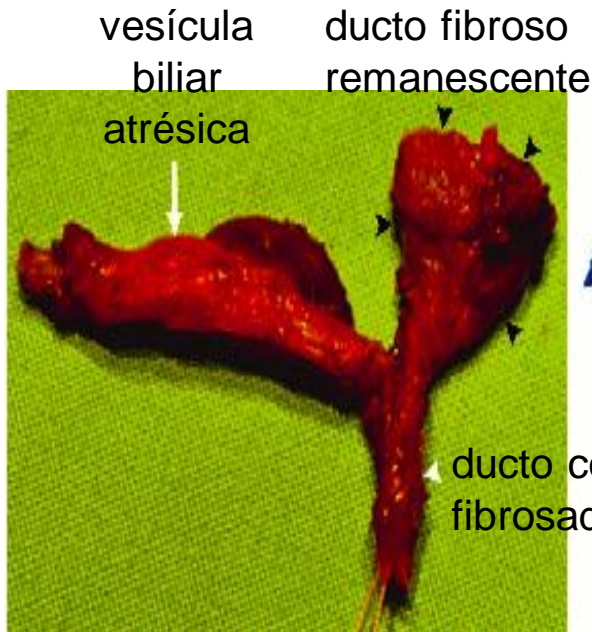
## **AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

- **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%

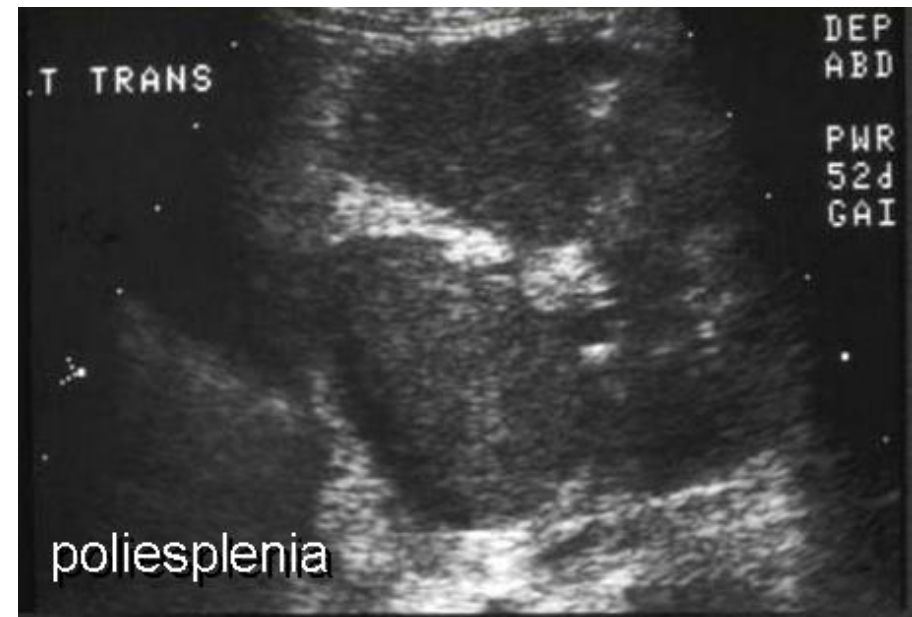
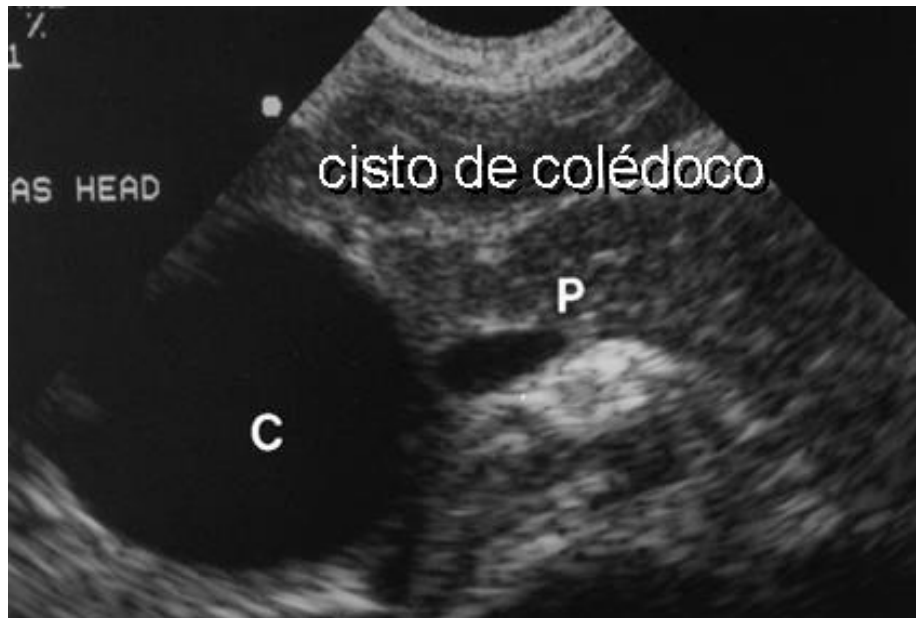
NASPGHAN 2004



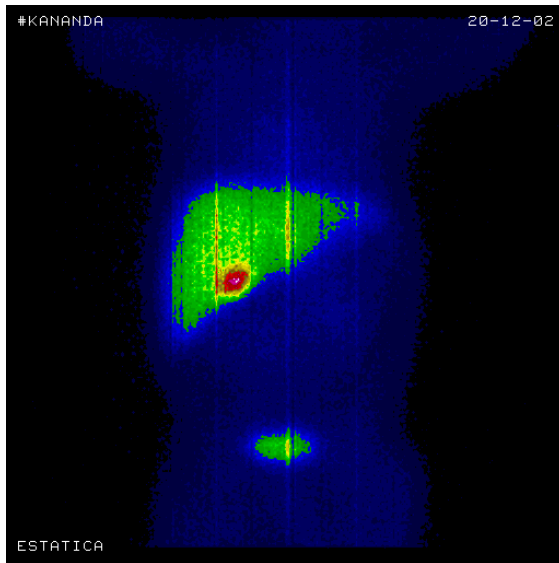
# ULTRASSONOGRAFIA

Recomendada para  
colestase de etiologia  
desconhecida

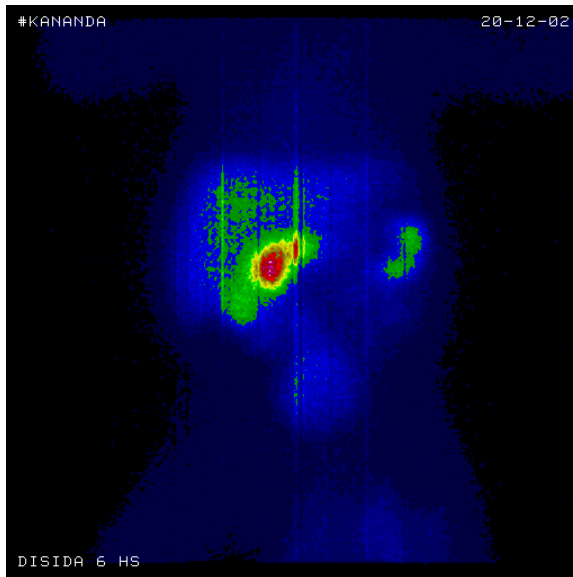
*NASPGHAN, 2004*







**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
- Realizar somente BT<10

### **HEPATITE**

- Captação retardada
- Excreção intestinal

# CINTIOLOGRAFIA DE VIAS BILIARES

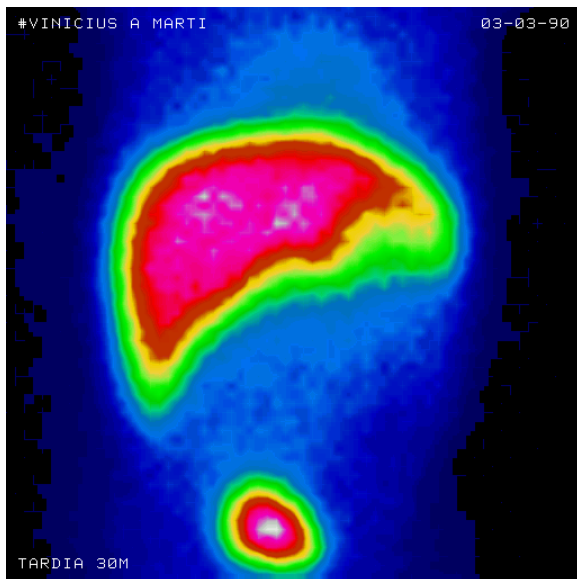
## AVBEH

- rápida captação
- eliminação urinária
- sem excreção intestinal

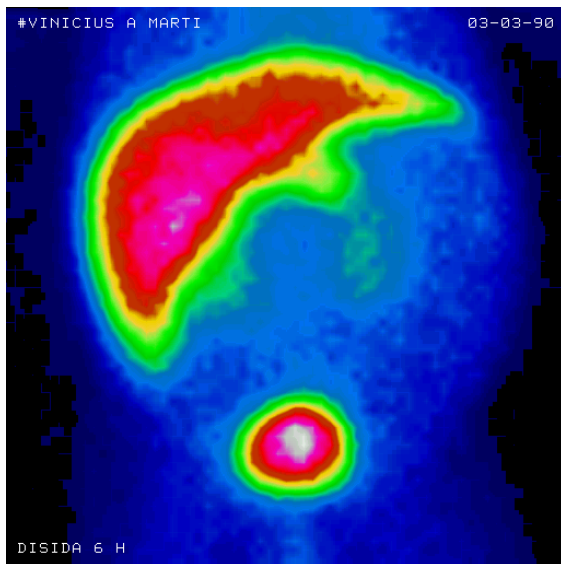
Sensibilidade 75 a 100%

Falso ⊕ (doença do parênquima sem drenagem intestinal):

- Disfunção hepatocelular grave
- Ductopenia
- Colédocolitíase



30 minutos



6 horas

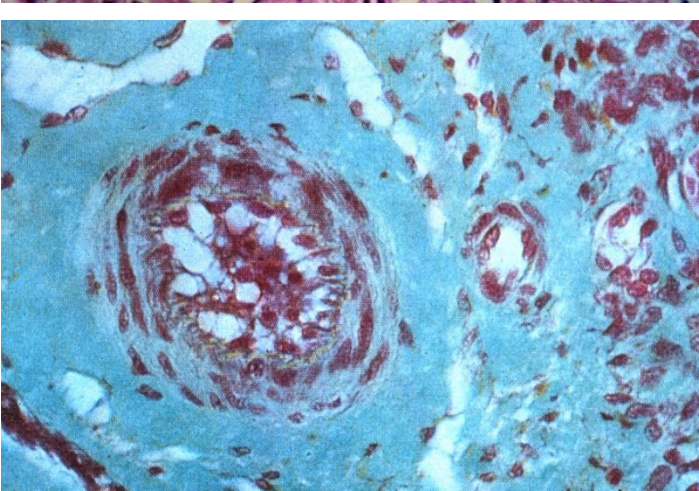
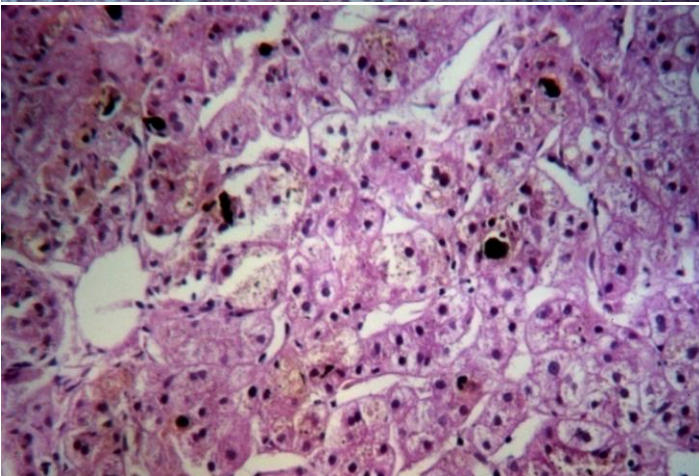
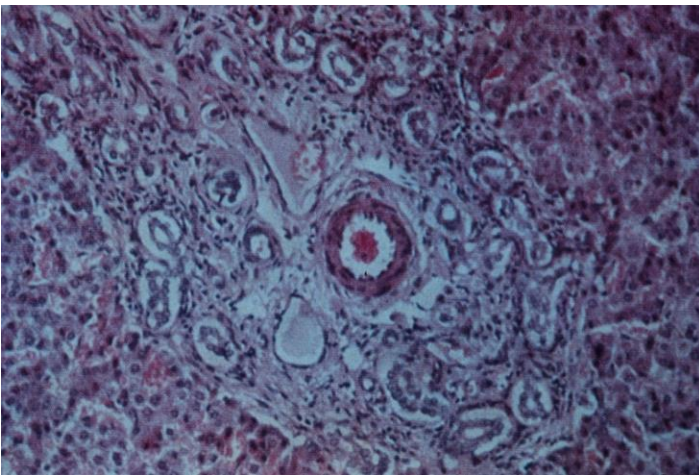


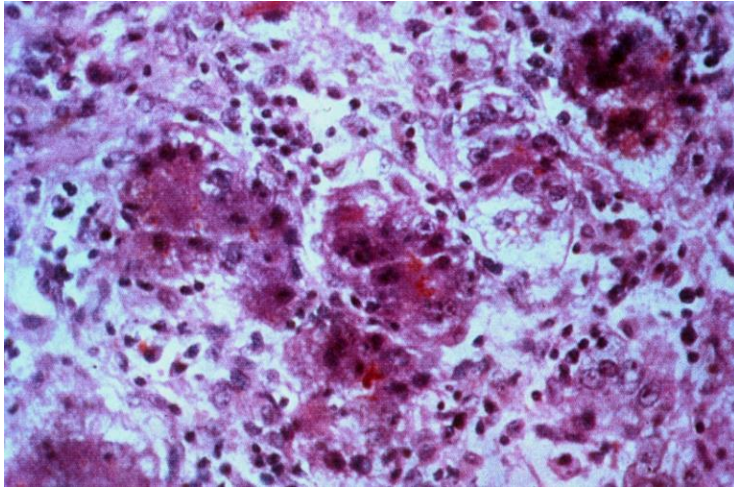
# BIÓPSIA HEPÁTICA

## CAUSA EXTRA-HEPÁTICA (AVBEH)

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

Sensibilidade/Especificidade → 95%

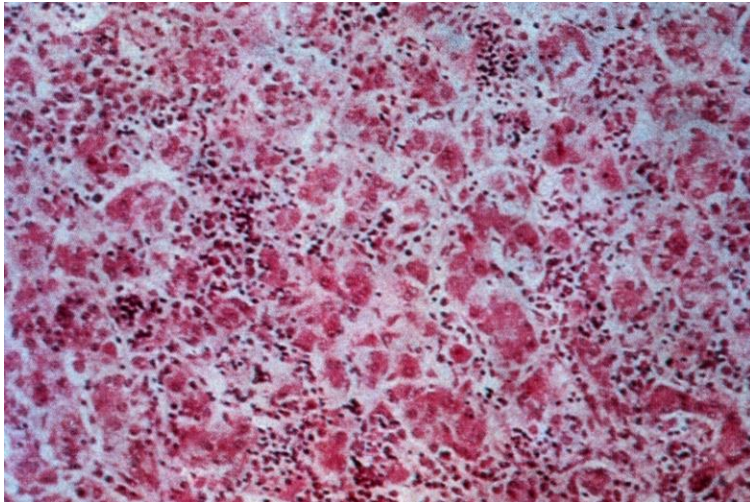




# **BIÓPSIA HEPÁTICA**

## **CAUSA INTRA-HEPÁTICA**

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



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

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

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

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



# 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**

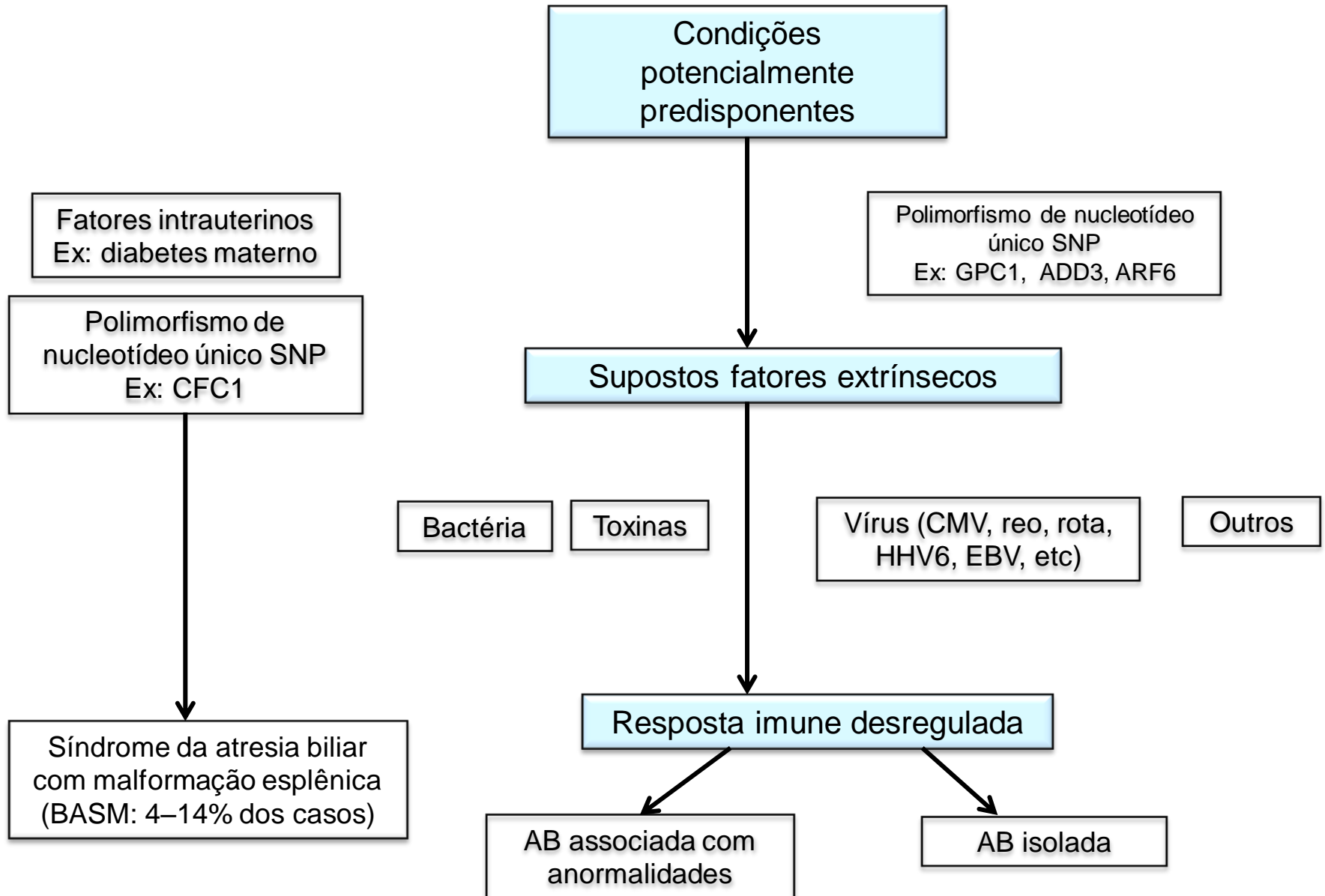


# **ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA**

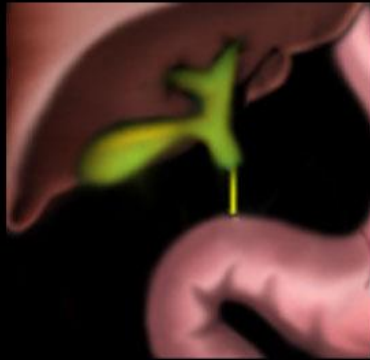
## **FORMAS CLÍNICAS**

- **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**

# ATRESIA VIAS BILIARES - ETIOLOGIA



# CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DE AVBEH



Tipo I

10%

Atresia do  
colédoco



Tipo II

2%

Atresia do  
hepático  
comum



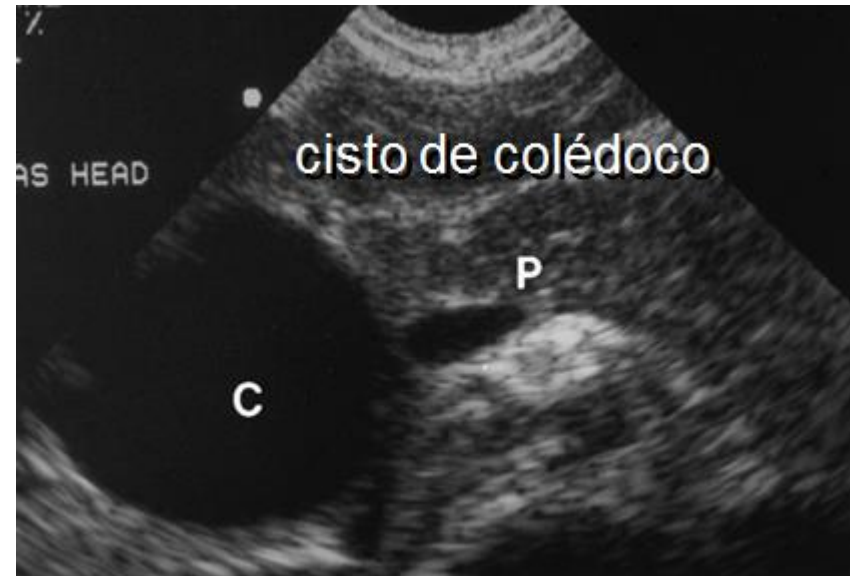
Tipo III

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:**
  - exérese do cisto
  - hepaticojejunostomia em Y de Roux
- **Prognóstico excelente**



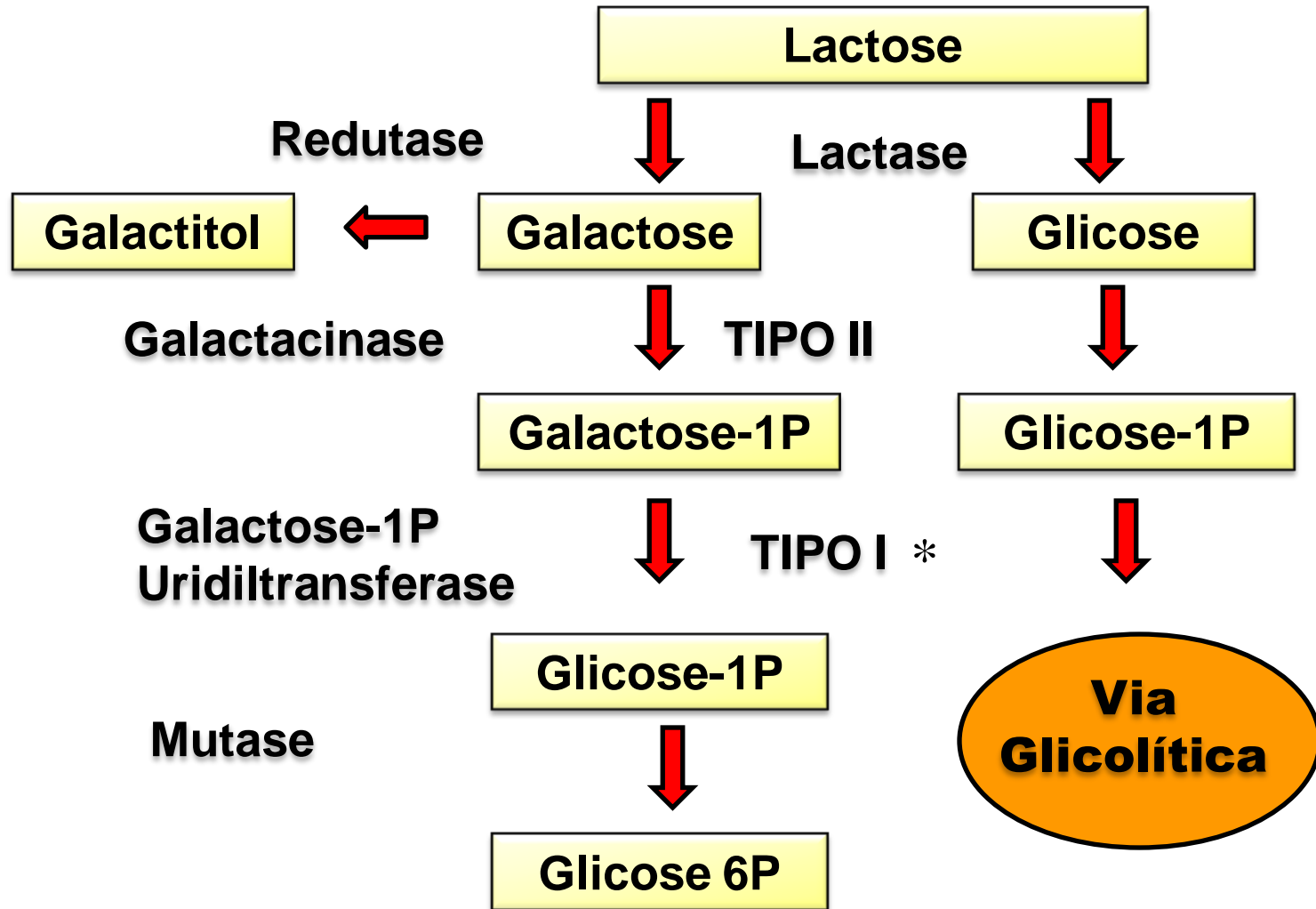
# HEPATITES INFECCIOSAS

- 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**

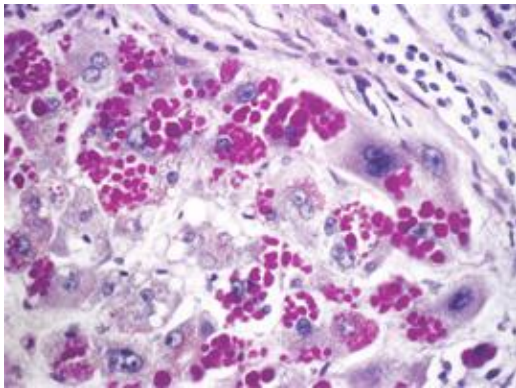
- **Hepáticas e gastrointestinais** → irritabilidade, letargia, vômitos, dificuldade de alimentação, baixo ganho de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, cirrose hepática → Insuficiência hepática fulminante
- **Oculares** → catarata.
- **Infeciosas** → galactose inibe atividade antibacteriana dos leucócitos → ↑ frequência de mortes neonatais por infecção por *E. coli*.



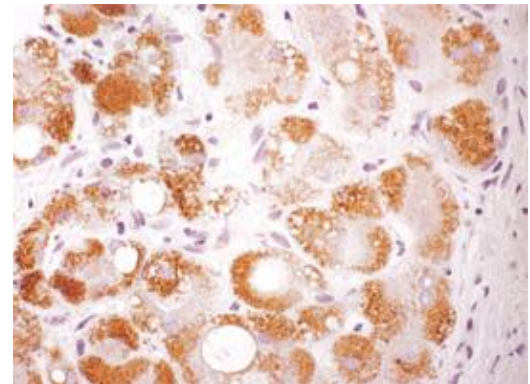


# DEFICIÊNCIA DE $\alpha$ -1-ANTITRIPSINA

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



PAS +, diastase resistente



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

# **COLESTASE MULTIFATORIAL DA CRIANÇA PREMATURA**

- **Criança prematura**
  - ✓ **Imaturidade da excreção biliar + exagerada**
  - ✓ **Insultos colestáticos (hipóxia, interrupção alimentação enteral, NPT, drogas tóxicas, sepse)**
- **BH e cintilografia → adiadas até que a idade corrigida seja > que a termo ou peso > 2Kg**
- **Tratamento:**
  - ✓ **ácido ursodeoxicólico**
  - ✓ **Tentar descontinuar NPT**
  - ✓ **Introduzir alimentação enteral**

# **SÍNDROME DE ALLAGILE**

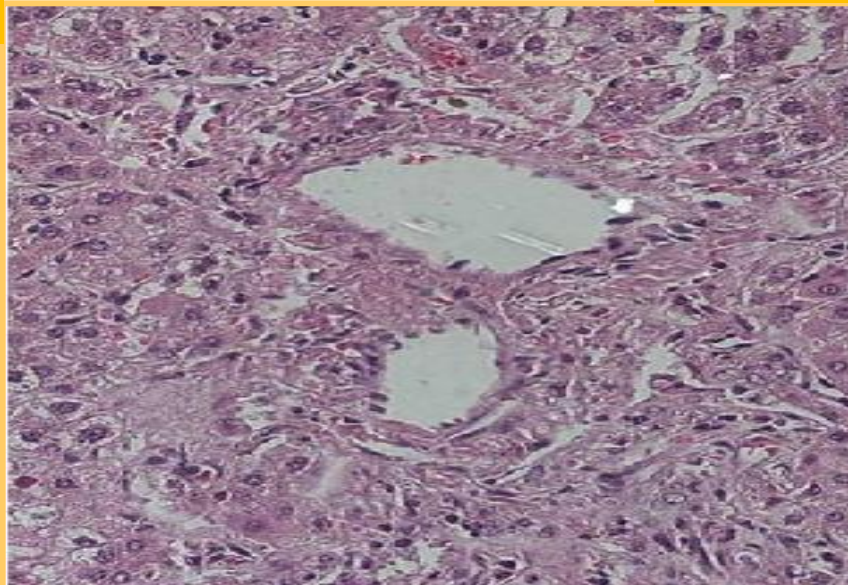
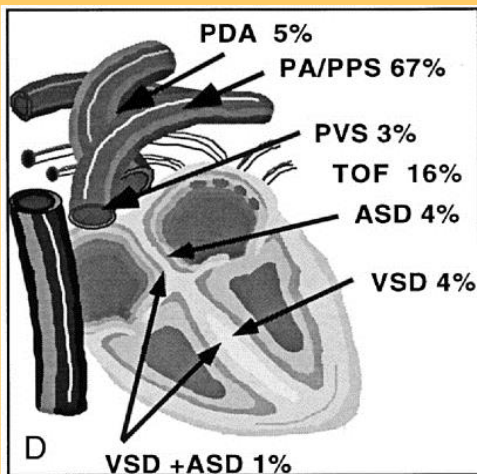
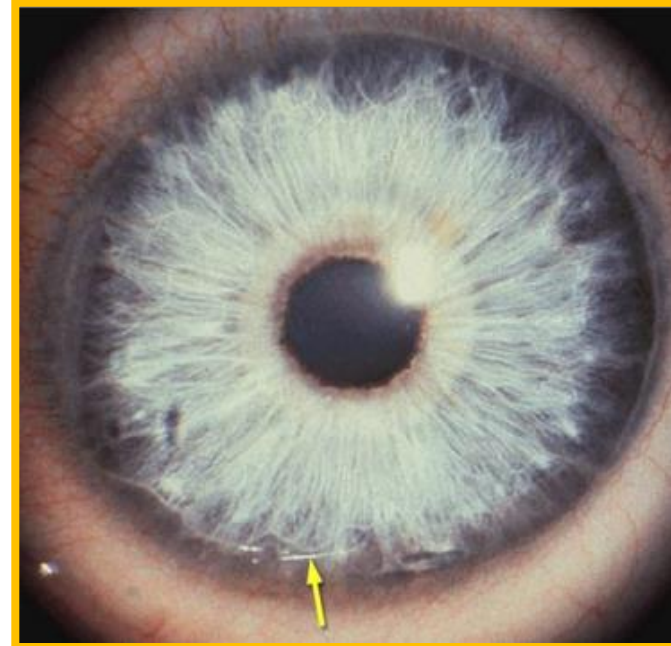
- **Hipoplasia sindrômica das vias biliares**
- **Incidência 1/40.000 a 1/70.000 nascidos vivos**
- **Hereditária com traço autossômico dominante com penetrância variável**
- **Deleção do cromossomo 20p11.2-p12, JAG-1**
- **Predomino no sexo masculino**

# SÍNDROME DE ALLAGILE



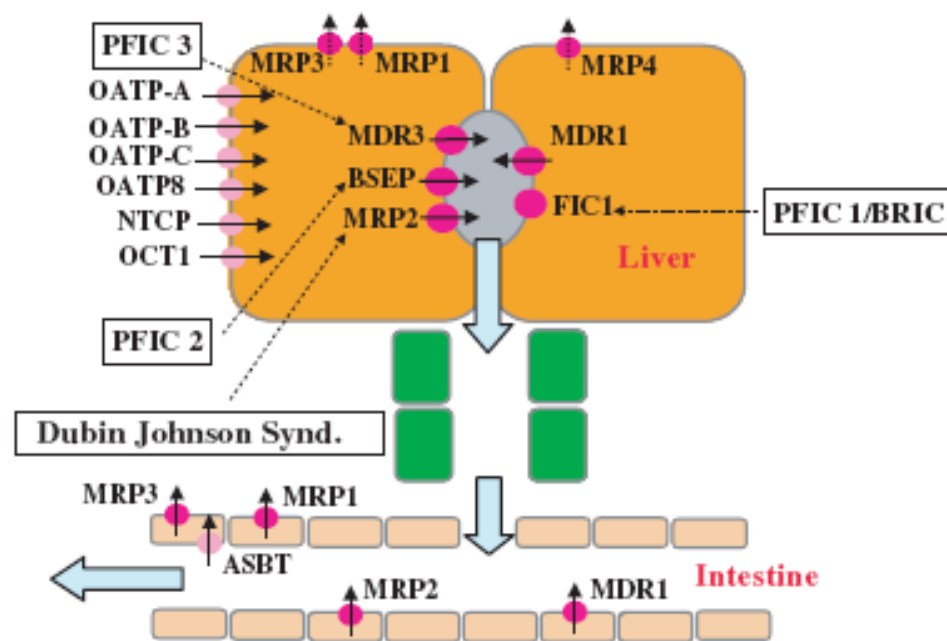
Síndrome completa =  
presença simultânea dos  
5 critérios maiores

3 DE 5  
CARACTERÍSTICAS  
MAIORES



# COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA - PFIC

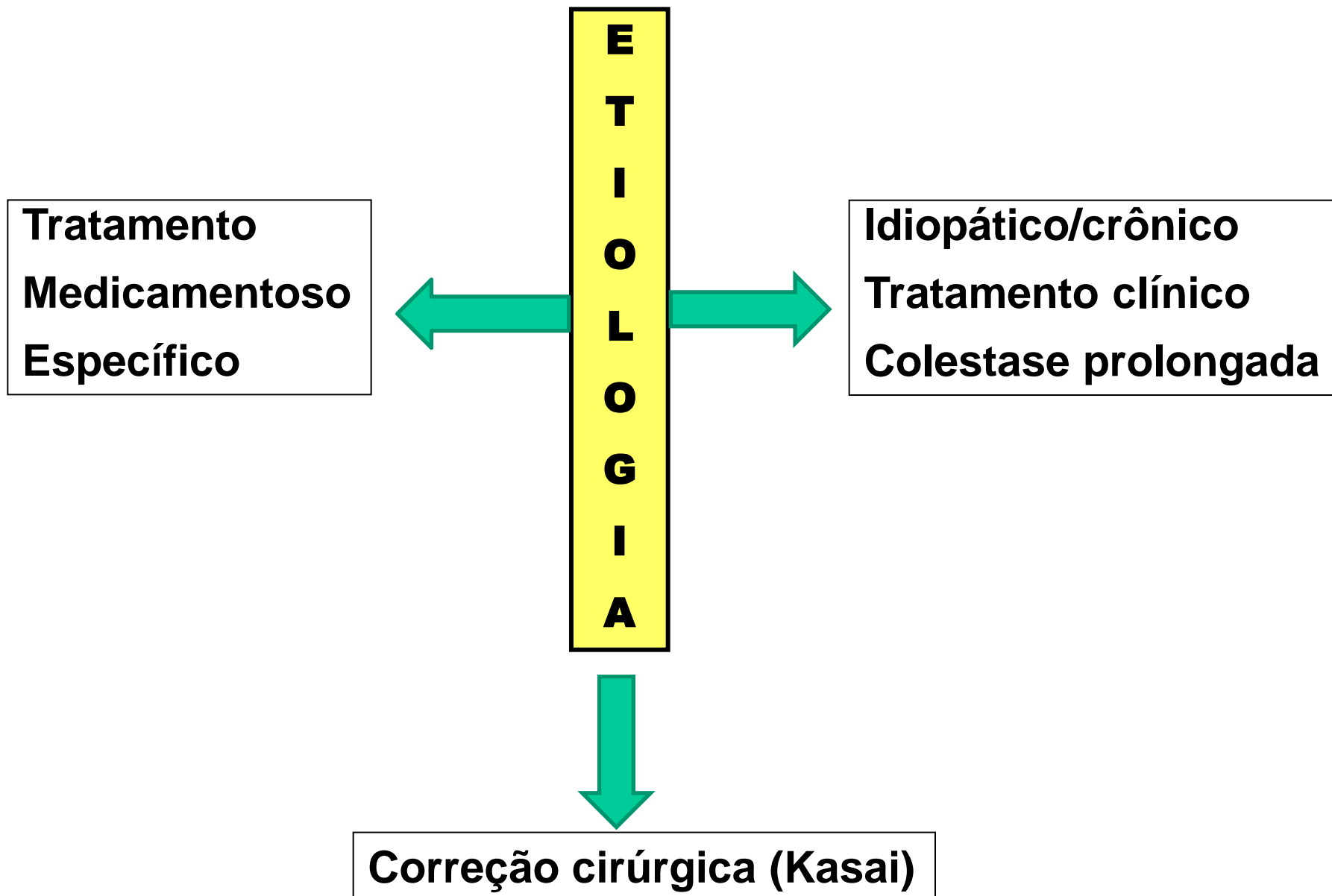
- Grupo de doenças hereditárias
- Herança autossômica recessiva
- Doença hepática colestática sem anormalidades estruturais hepatobiliares
- 5 PFIC descritas



# 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

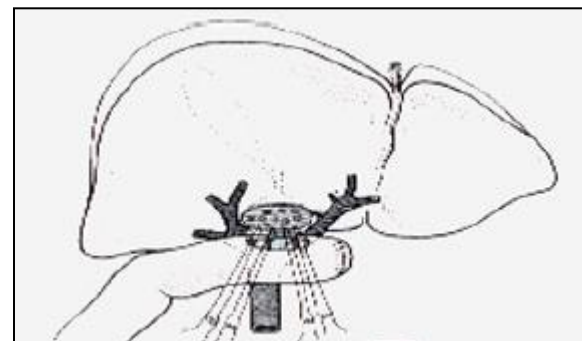
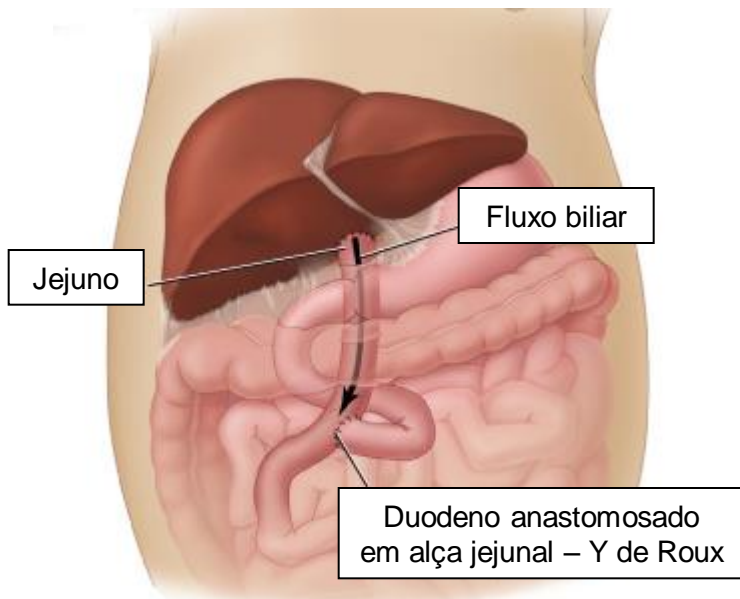
# COLESTASE NEONATAL - TRATAMENTO





# CIRURGIA DE KASAI

## HEPATOportoENTEROSTOMIA



Alça jejunal conectada diretamente na cápsula hepática

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

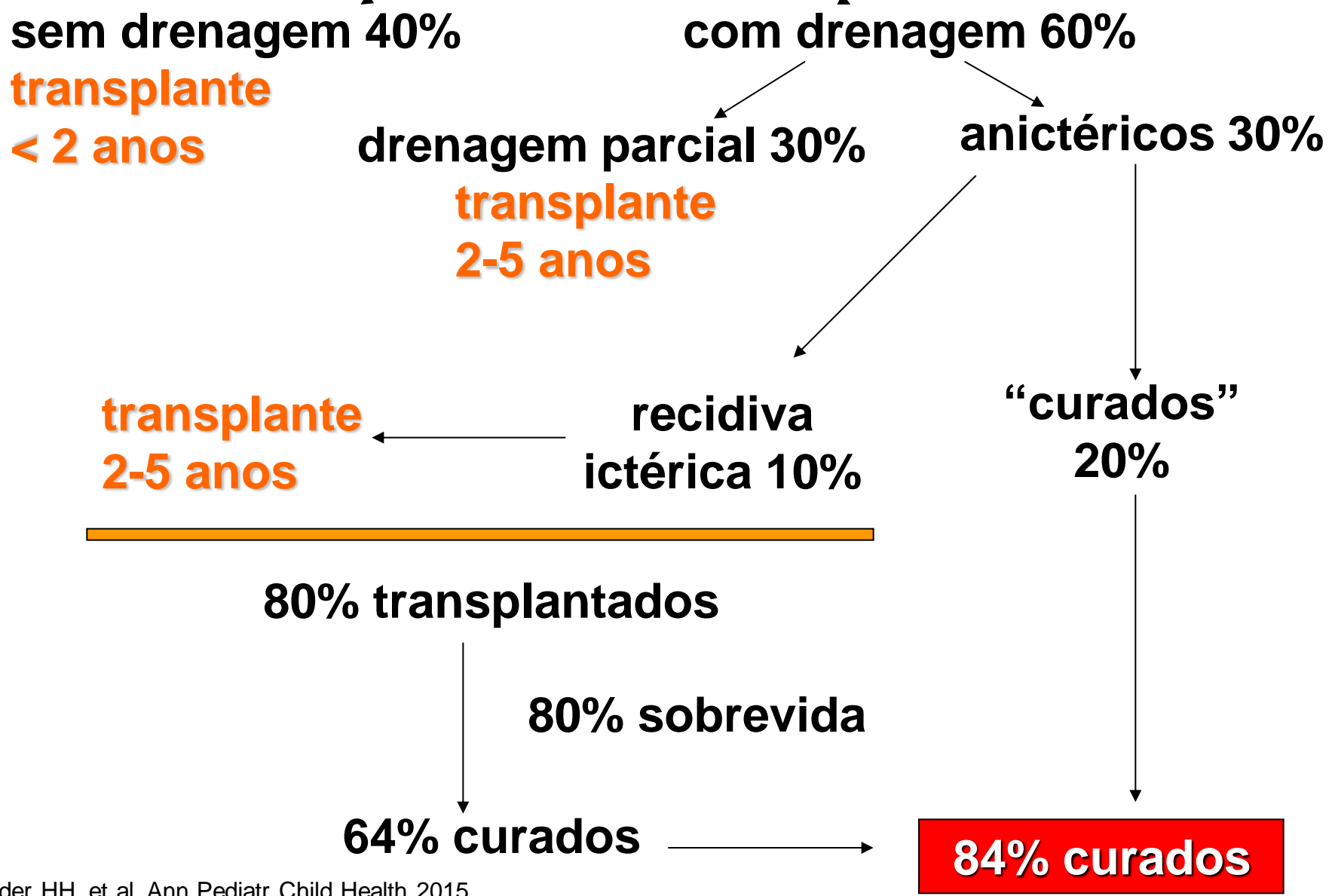
**60-90 dias → drenagem de bile 40-50%**

**>90 dias → drenagem de bile 25%**

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



# AVB com Kasai



# CAUSAS DE CN COM TRATAMENTO ESPECÍFICO

Doença	Tratamento
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
Tuberculose	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



[sawamura@fmrp.usp.br](mailto:sawamura@fmrp.usp.br)