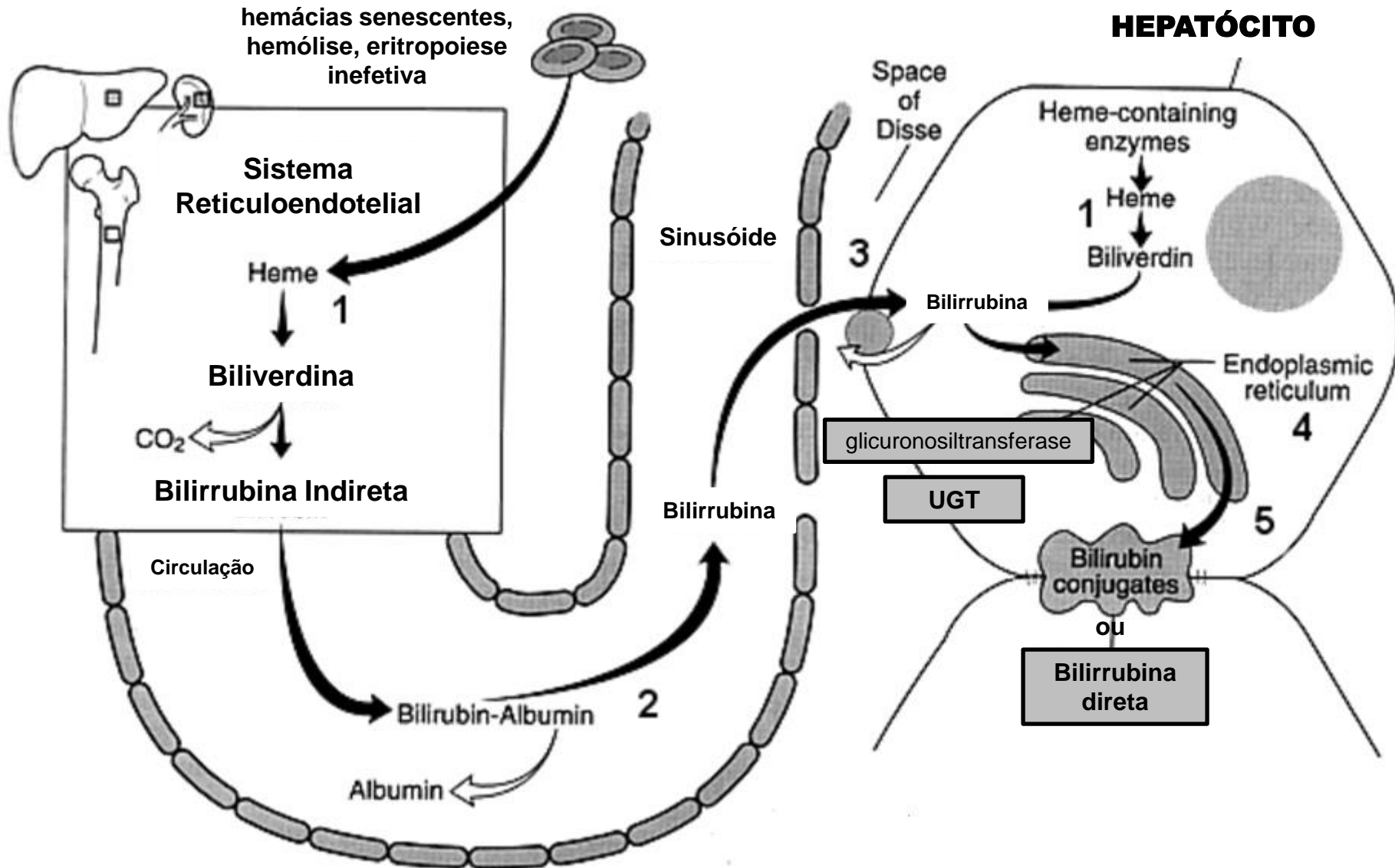


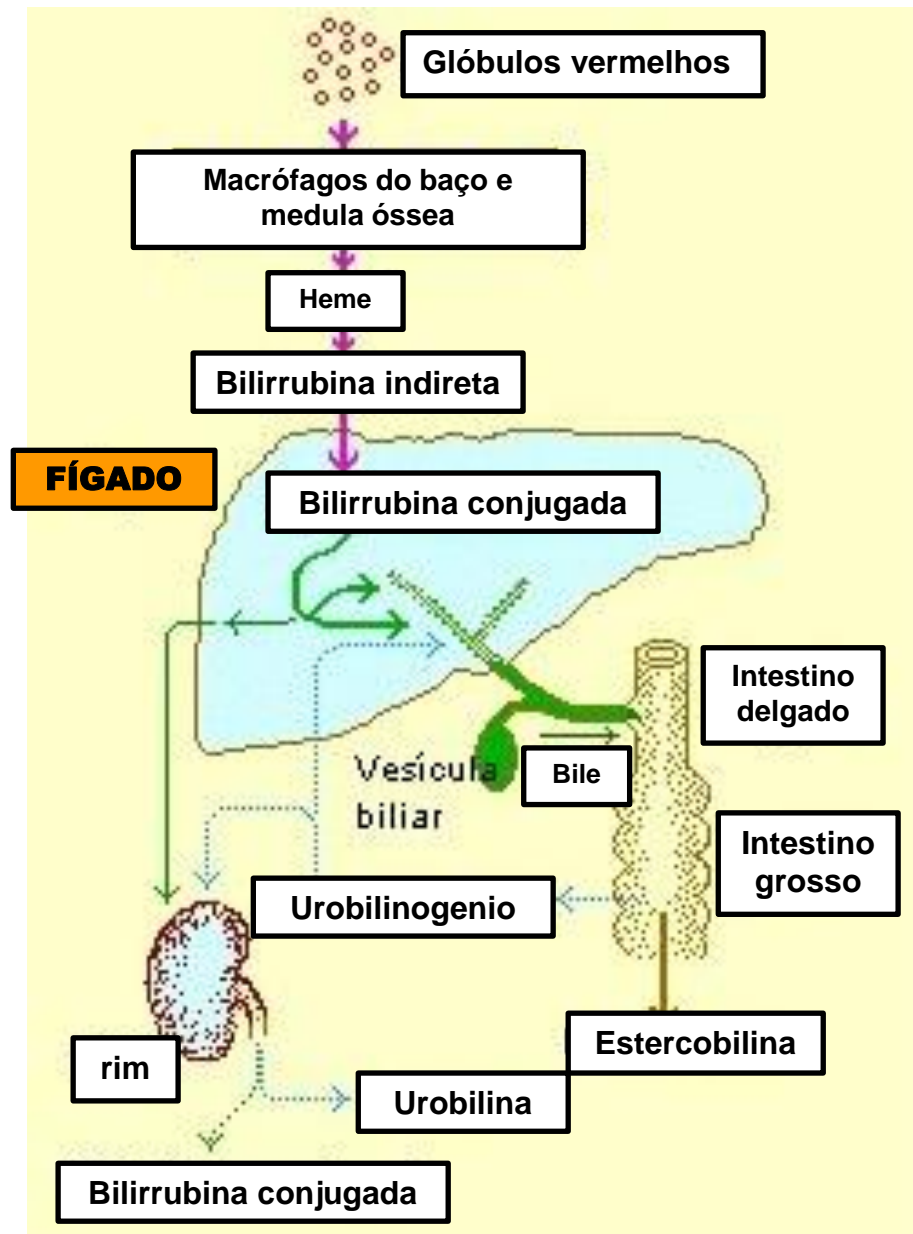
# *COLESTASE NEONATAL*

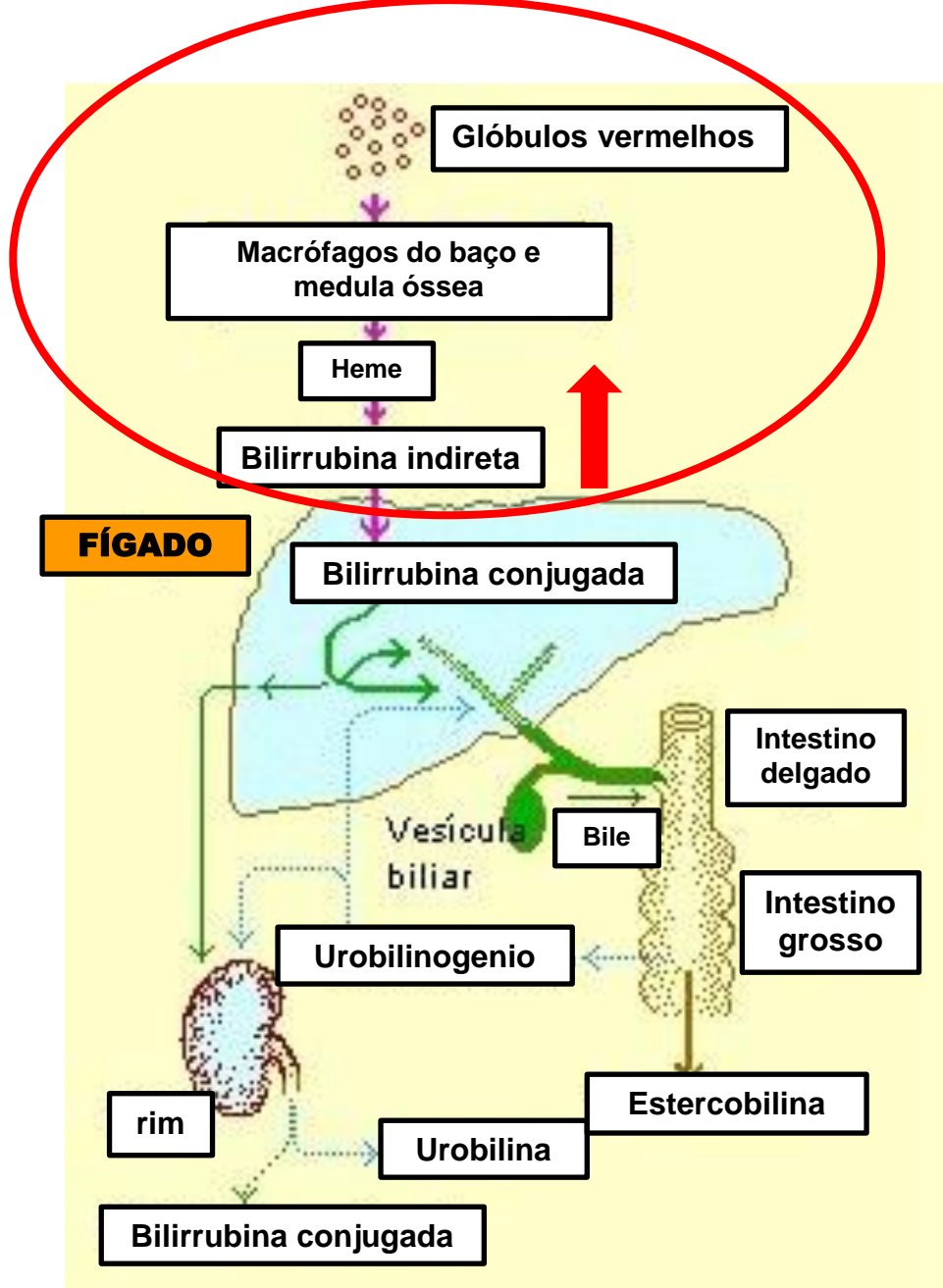


**Regina Sawamura**  
**Departamento de Puericultura e Pediatria**  
**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP**

# Metabolismo da Bilirrubina







Bilirrubina Indireta =  
Bilirrubina não conjugada =  
Lipossolúvel

- Icterícia
- Atravessa BHE → Kernicterus

• Incompatibilidade Rh

• Incompatibilidade ABO

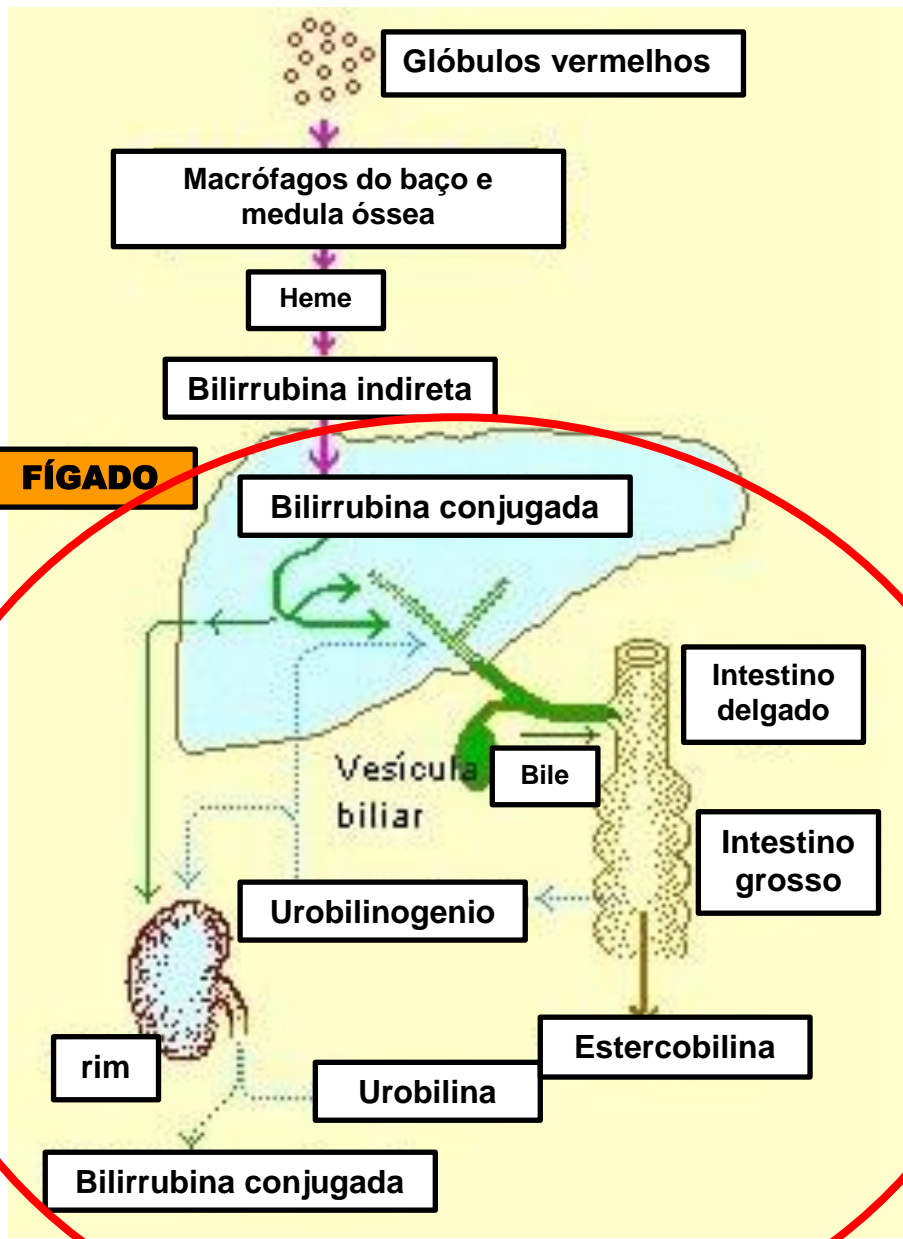
• Icterícia Fisiológica

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

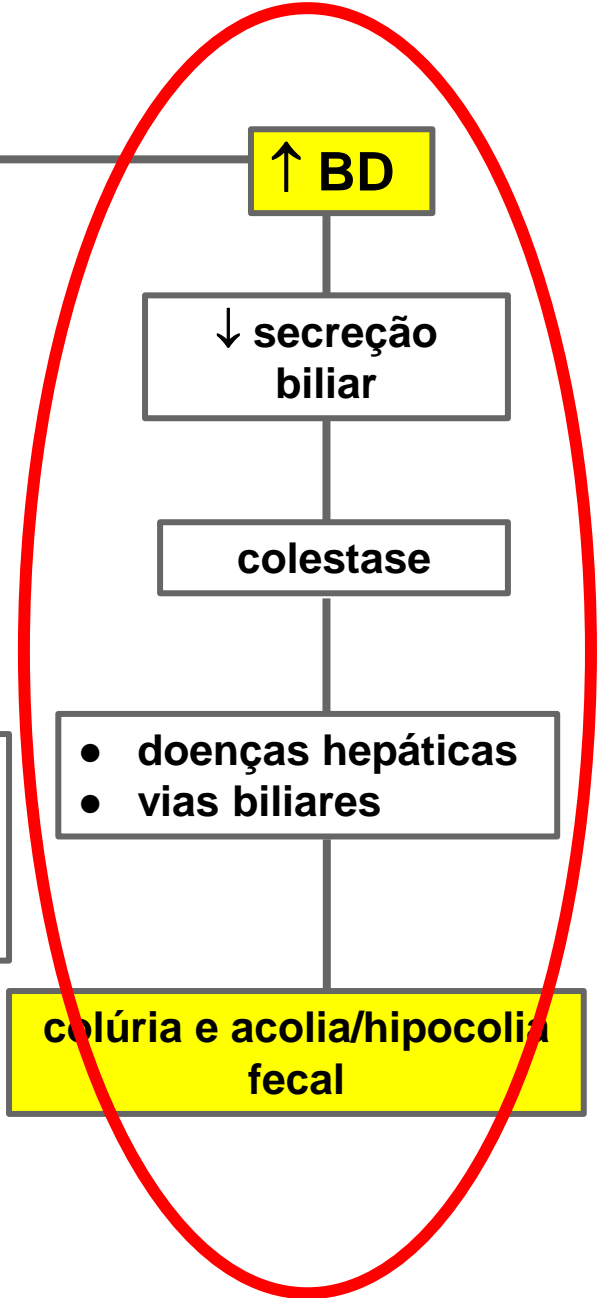
- fármacos
- sepse

- Fisiológica
- Leite Materno
- Crigler-Najjar
- Gilbert

- doenças hepáticas
- vias biliares

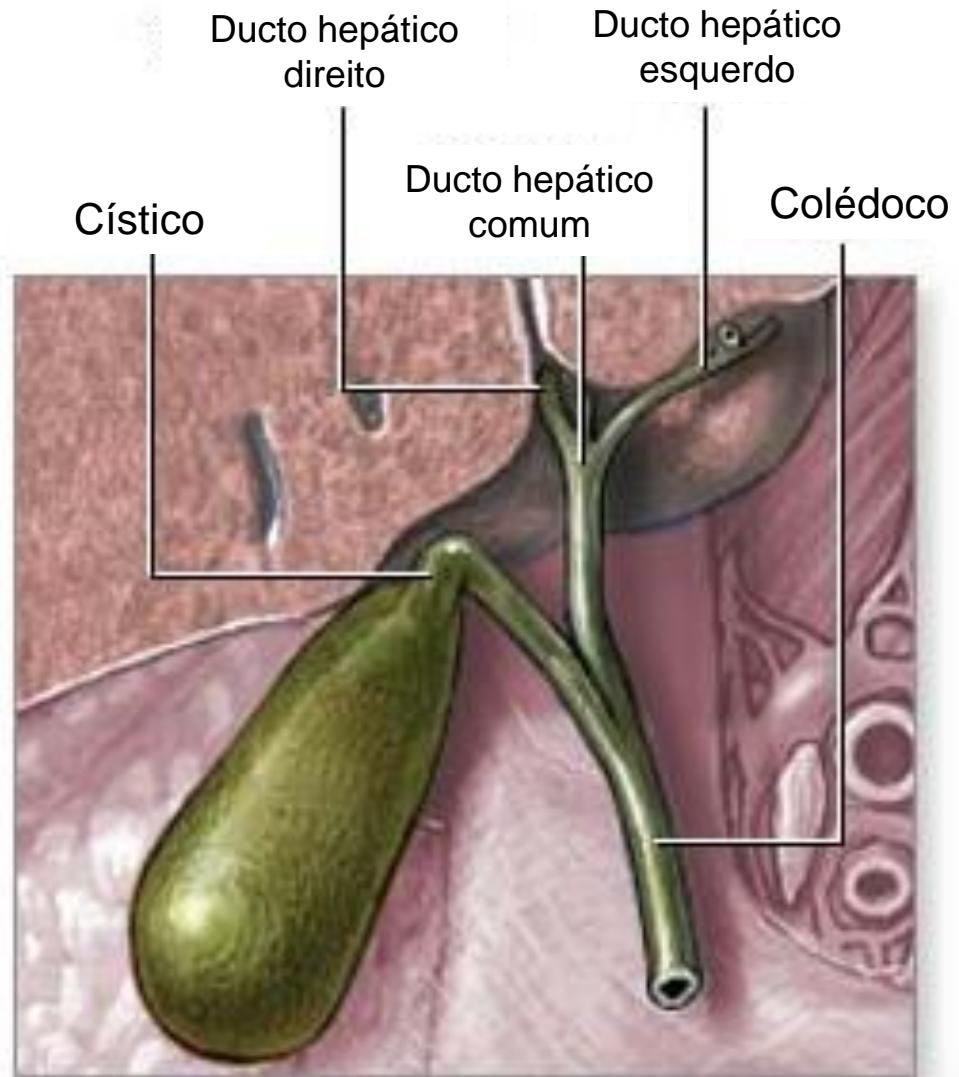
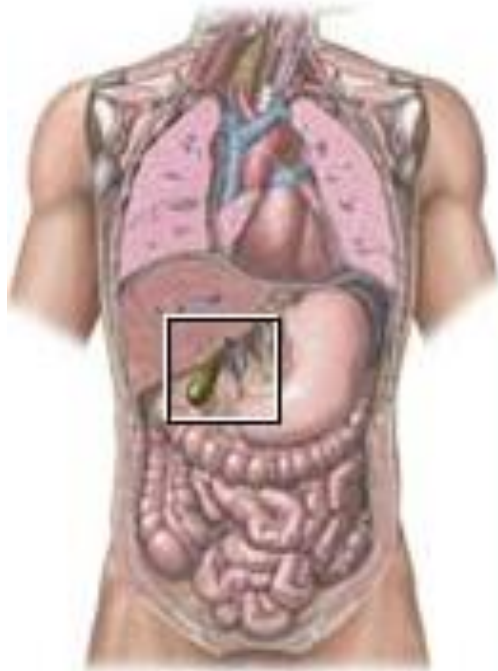
fezes e urina de coloração normal

colúria e acolia/hipocolia fecal



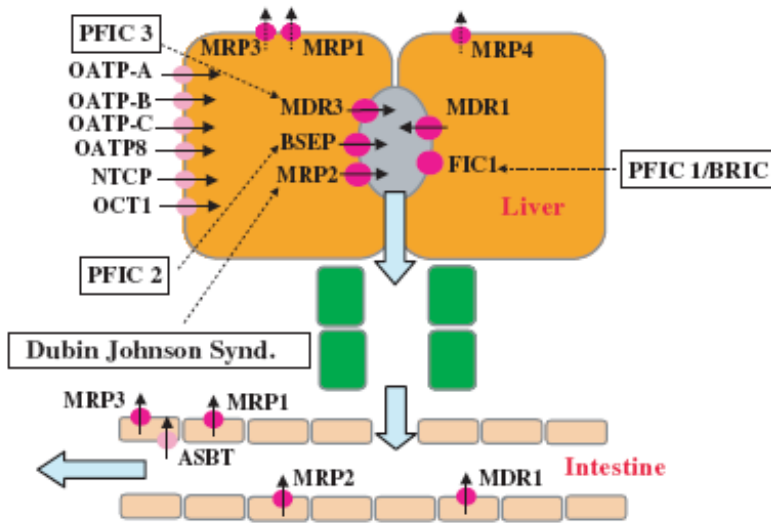
# COMPOSIÇÃO DA BILE

- **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

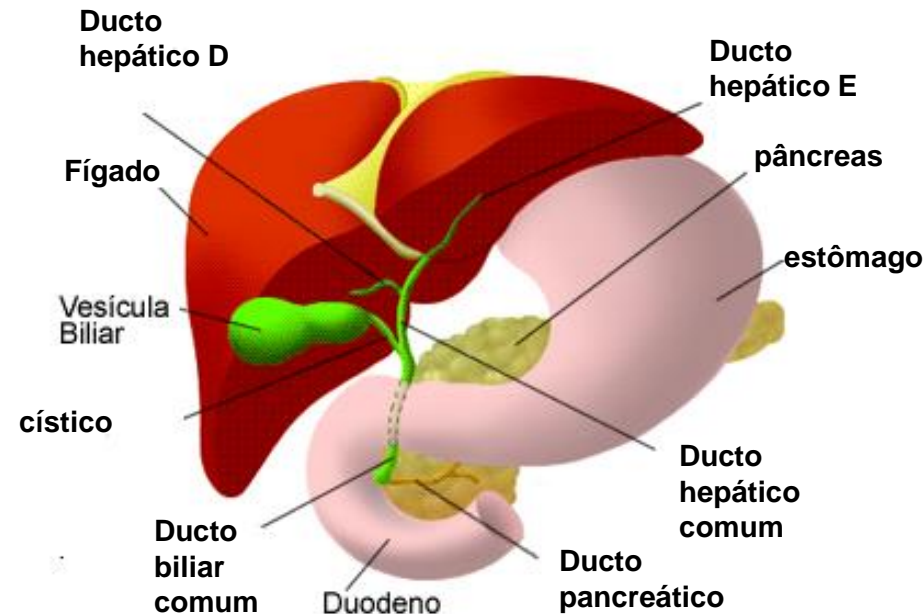
- Alteração:  
Hepatócito → Ampola de Vacter

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

↑ sais biliares

↑ colesterol

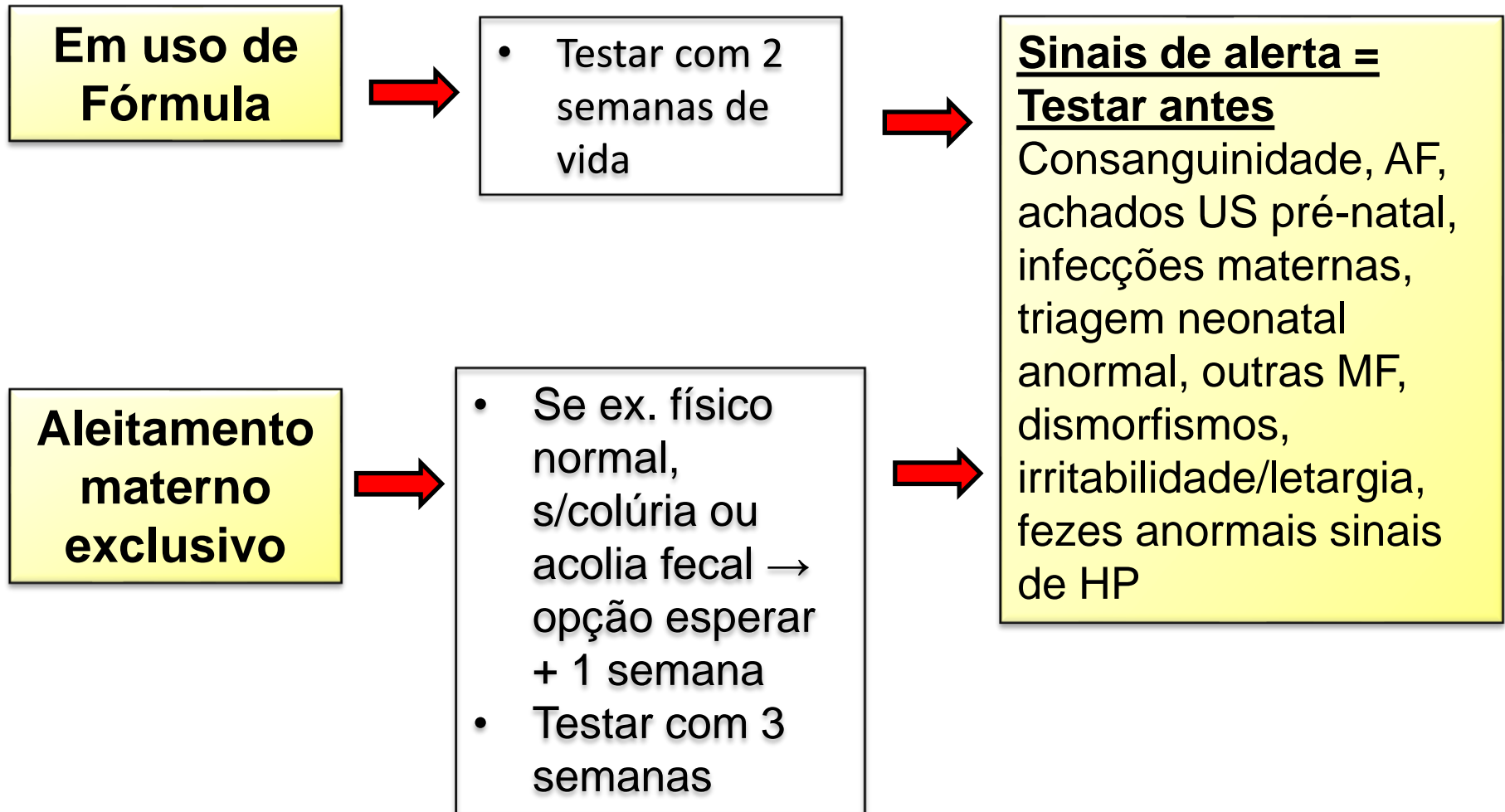
↑BD



# HIPERBILIRRUBINEMIA

- Icterícia é visível a partir BT 2,5 a 3,0 mg/dl
- RN a termo → Alimentado com Fórmula + icterícia > 2 semanas de vida → dosagem de bilirrubina sérica total e direta.
- Icterícia → ocorre em até 15% dos RNs

# AVALIAÇÃO INICIAL DO RN/LACTENTE ICTÉRICO



# **COLESTASE/ HIPERBILIRRUBINEMIA DIRETA**

**Colestase → BD  $\geq$  1mg/dl**

# COLESTASE NEONATAL

- **Achados clínicos:**

**icterícia**



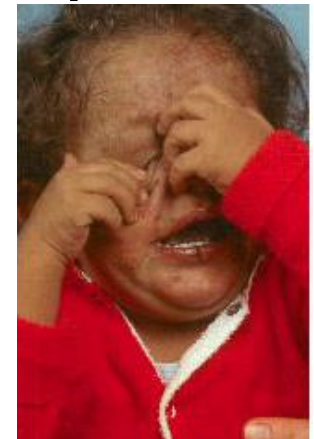
**hipocolia/acolia fecal**



**colúria**



**prurido**

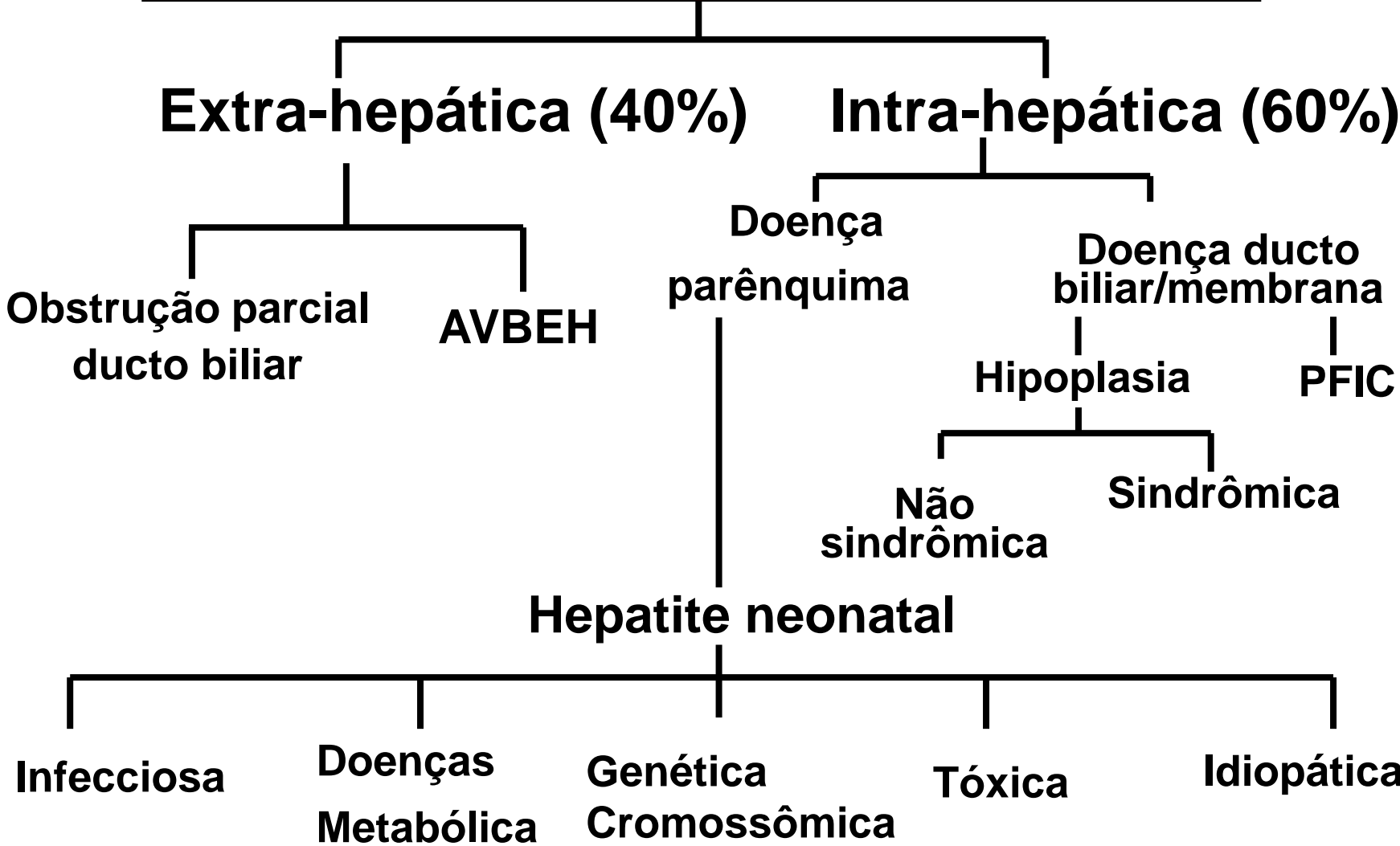


- **Idade: até 3 meses de idade**
- **Incidência → 1 : 2.500 nascidos vivos**

# 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**

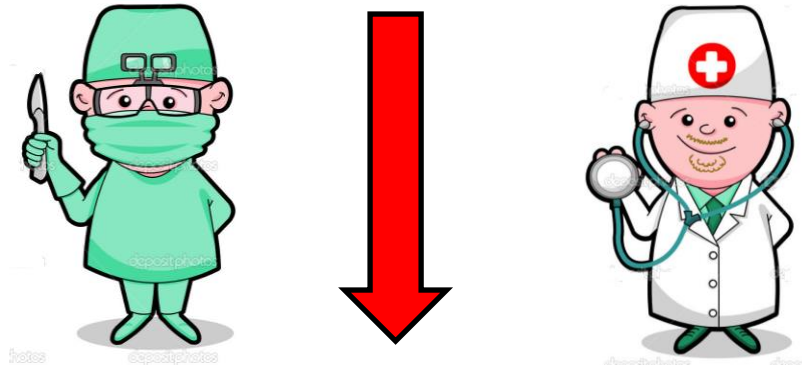
Reconhecer rapidamente afecções passíveis de tratamento clínico ou cirúrgico:

- 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

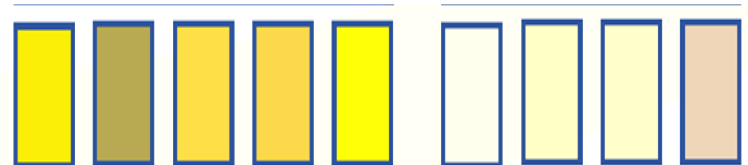
Petéquias

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

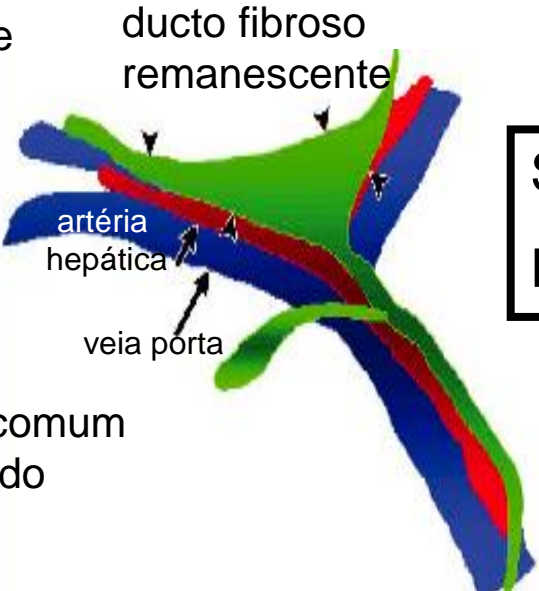
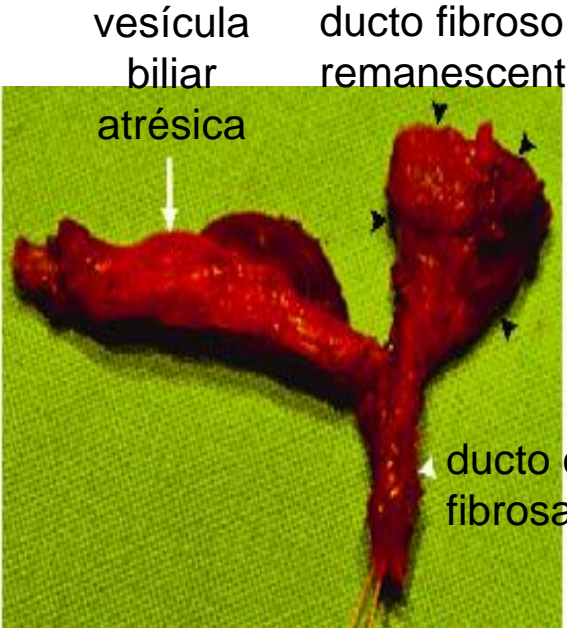
## EXAMES DE PRIMEIRA LINHA DE INVESTIGAÇÃO

- Sangue: BT/frações, Tempo de Protrombina (INR), hemograma com plaquetas, ALT (TGP), AST (TGO), Fosfatase Alcalina, GGT (gama-glutamil transpeptidase), eletroforese proteínas, glicemia
- 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



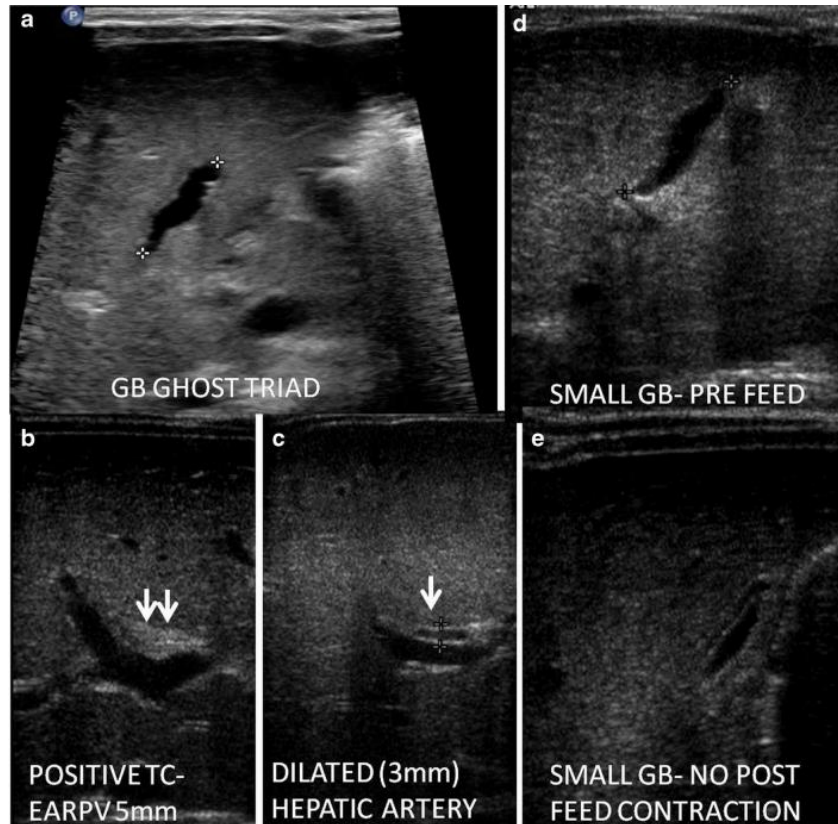
Sensibilidade → 83-100%

Especificidade → 83-100%

NASPGHAN 2004



# ULTRASONOGRAFIA - AB



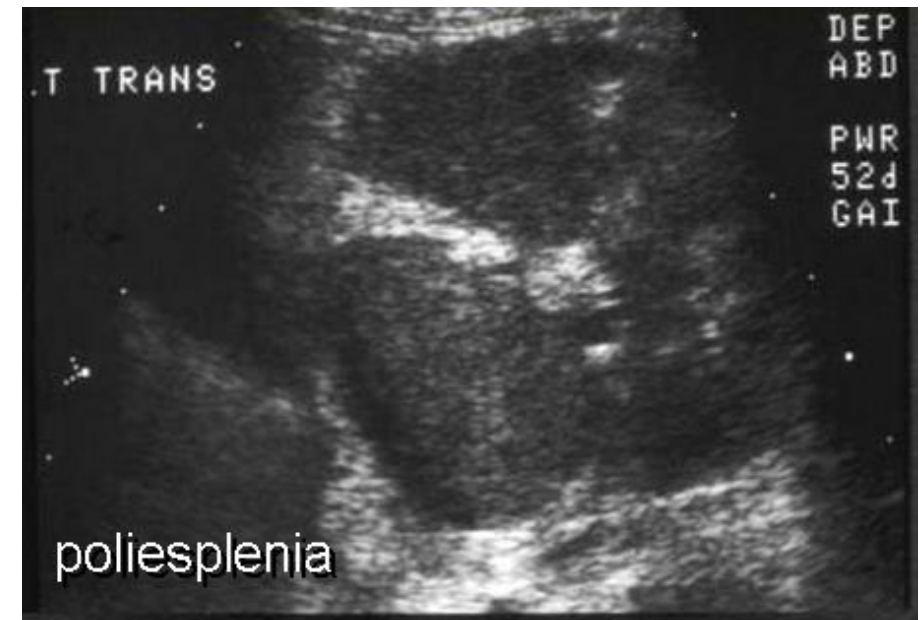
- Achados característicos AB → Tríade da vesícula biliar fantasma (Vesícula biliar = 14 mm)
- ✓ Sinal do cordão triangular positivo ( Imagem ecogênica da parede anterior da VP direita = 5mm)
  - ✓ Artéria hepática direita dilatada
  - ✓ Vesícula biliar pré prandial não visualizada ou pequena e não se contrai após alimentação



# ULTRASSONOGRAFIA

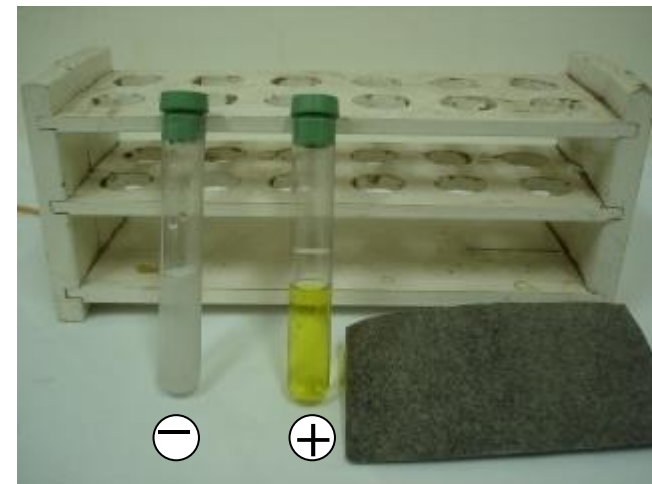
Recomendada para  
colestase de etiologia  
desconhecida

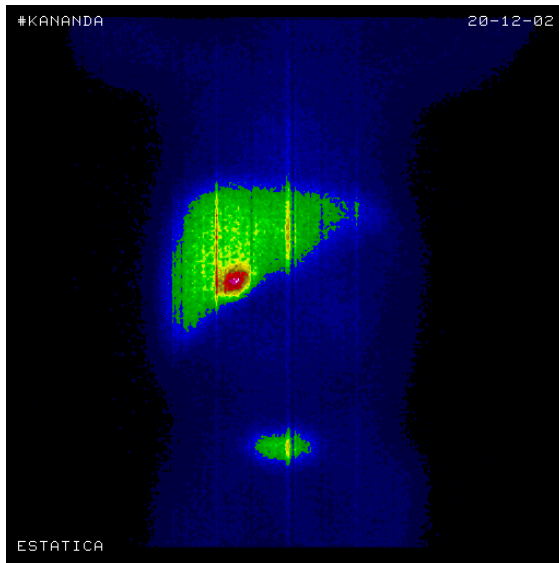
*NASPGHAN, 2004*



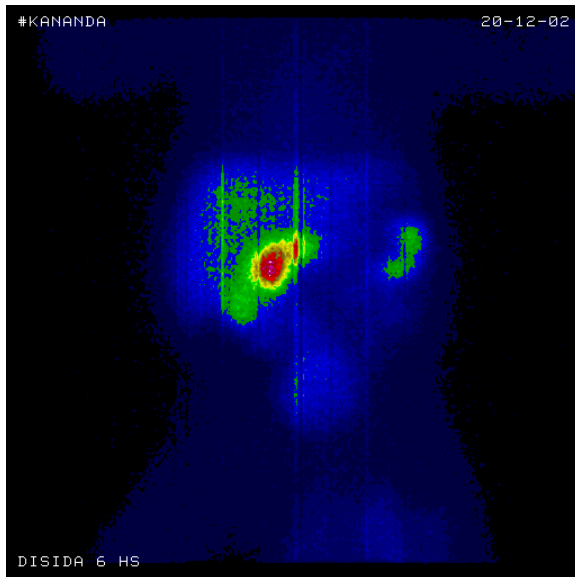
# TUBAGEM DUODENAL

- 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**

# CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES

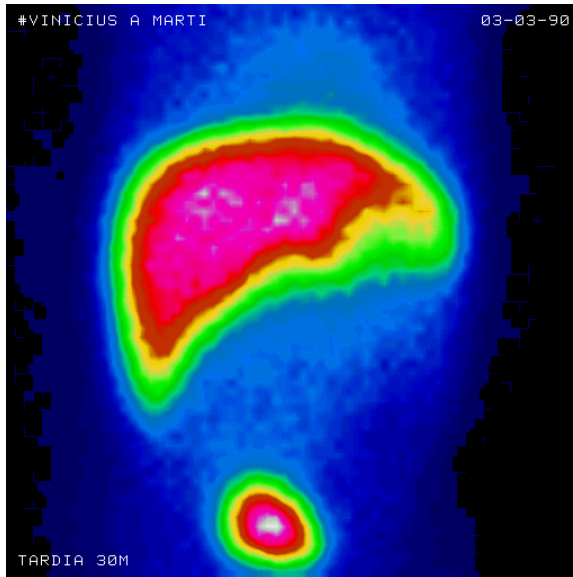
## AVBEH

- rápida captação
- eliminação urinária
- sem excreção intestinal

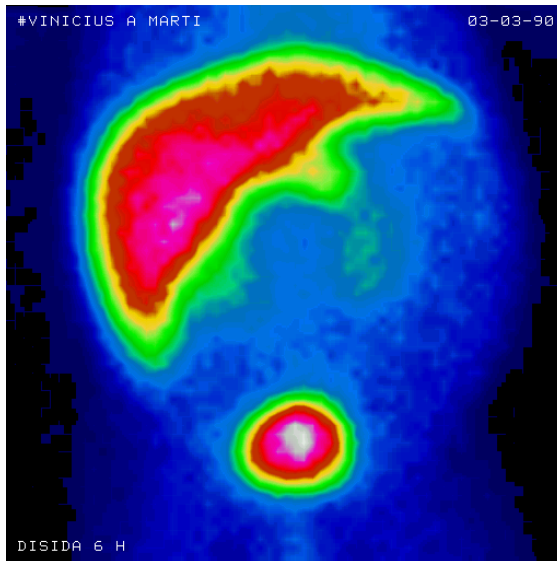
Sensibilidade 75 a 100%

Falso ⊕ (doença do parênquima sem drenagem intestinal):

- Disfunção hepatocelular grave
- Ductopenia
- Colédocolitíase



30 minutos



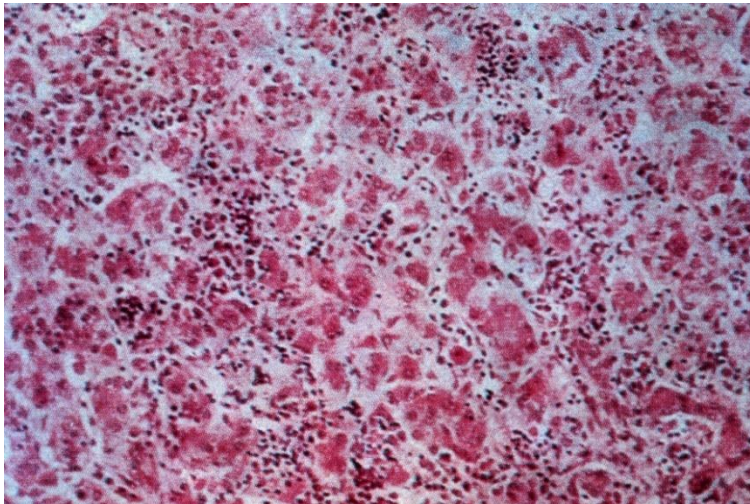
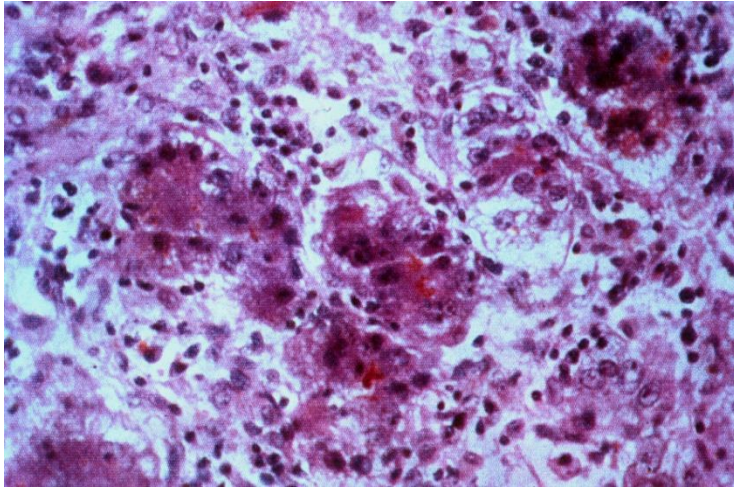
6 horas

# BIÓPSIA HEPÁTICA

## CAUSA EXTRA-HEPÁTICA (AVBEH)

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

Sensibilidade/Especificidade → 90%

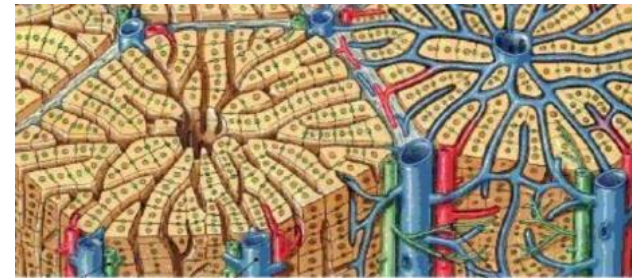


# BIÓPSIA HEPÁTICA

## CAUSA INTRA-HEPÁTICA

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

# BIÓPSIA HEPÁTICA



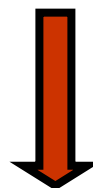
AGRESSÃO



GRANDES DUCTOS

HEPATÓCITOS

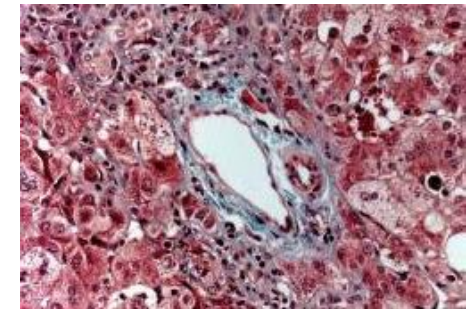
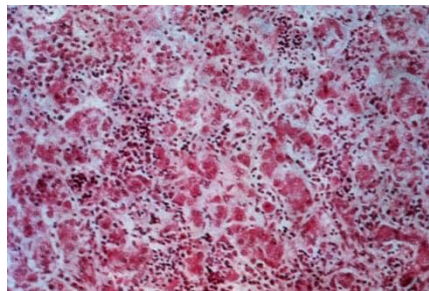
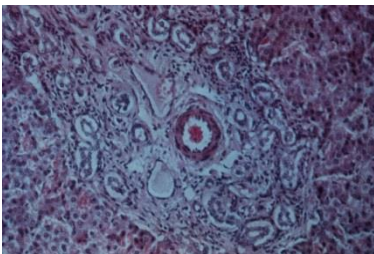
DUCTOS  
INTRA-HEPÁTICOS



COLESTASE  
EXTRA-HEPÁTICA

HEPATITE  
NEONATAL

HIPOPLASIA

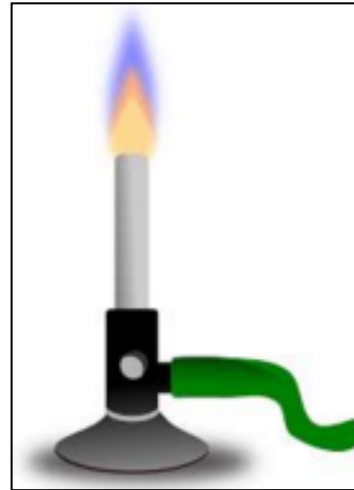


# **PESQUISA DE FOCO INFECCIOSO OU ETIOLOGIA ESPECÍFICA**

- Sorologia (STORCH, vírus B, C, HIV)
- RX de tórax / hemocultura
- Dosagem  $\alpha$ 1-AT (fenotipagem), TSH/T4 livre
- Checar triagem neonatal para condições tratáveis: galactosemia, hipotireoidismo
- Urina: análise da urina, cultura, SR



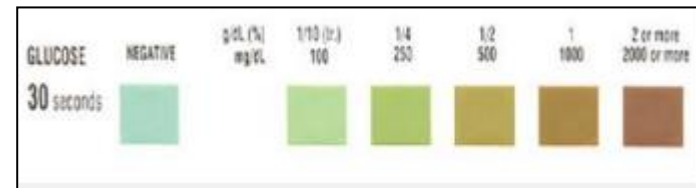
# PESQUISA DE SUBSTÂNCIA REDUTORA



Açúcares redutores:

- Glicose
- Frutose
- Galactose

6 gotas urina  
2ml reagente de Benedict



# **EXAMES DE SEGUNDA LINHA – DIRECIONADO PELO GASTRO/HEPATO PEDIATRA**

- Geral : ácidos biliares séricos, cortisol
- Metabólicas: amônia, lactato, colesterol galactose-1P-uridiltransferase, urina para succinilacetona, ácidos orgânicos, ácidos biliares na urina.
- Infecioso: CMV, Herpes Simplex Vírus, Listeria
- Cloro no suor ou teste genético para CFTR
- Considerar consulta: Oftalmo, genética, cardiologia, cirurgia, nutrição
- Imagem: Rx de tórax e coluna, ECO
- Biópsia hepática e Colangiograma

# ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA

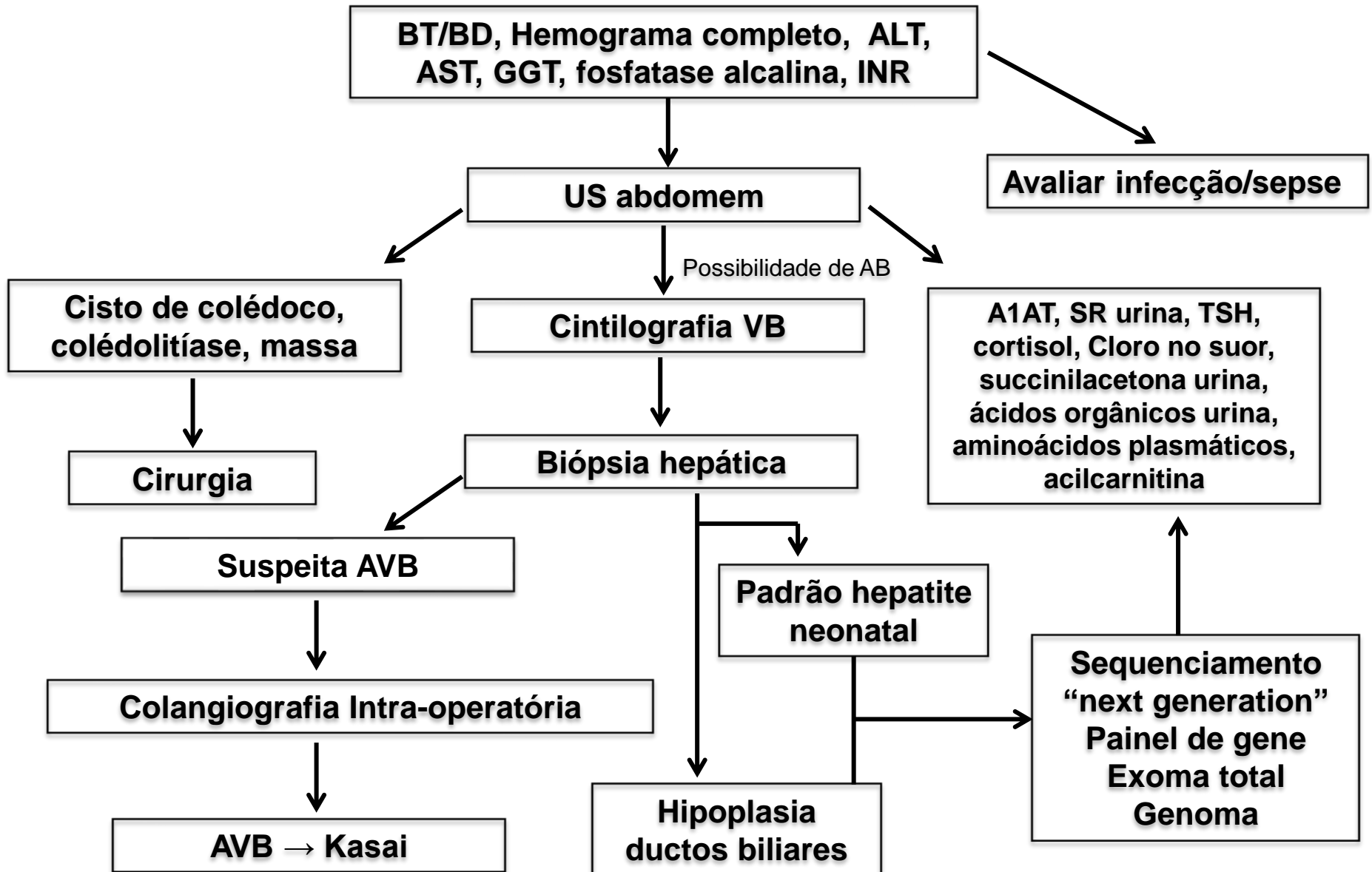
	AVBEH	Sens.	Espec.	Custo	Identificar outras doenças
<b>Clínica</b>	hepatomegalia, icterícia, acolia	++++	+	+	++
<b>γGT</b>	>300IU/L	90%	50%	+	+
<b>US abd.</b>	s/vesícula s/dilatação biliar	85%	80%	++	+++
<b>CHB</b>	s/traçador no intestino >24hs	90%	90%	++	+
<b>Biópsia</b>	plugs biliares, proliferação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

# LAPAROTOMIA EXPLORADORA



- **Padrão ouro para diagnóstico de AB**  
Colangiografia IOP + histologia do remanescente do ducto biliar
- 20% dos casos → Colangiograma pode dar diagnóstico incorreto
  - ✓ Hipoplasia VBIH
  - ✓ S. Alagille
  - ✓ Fibrose Cística

# ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO COLESTASE NEONATAL

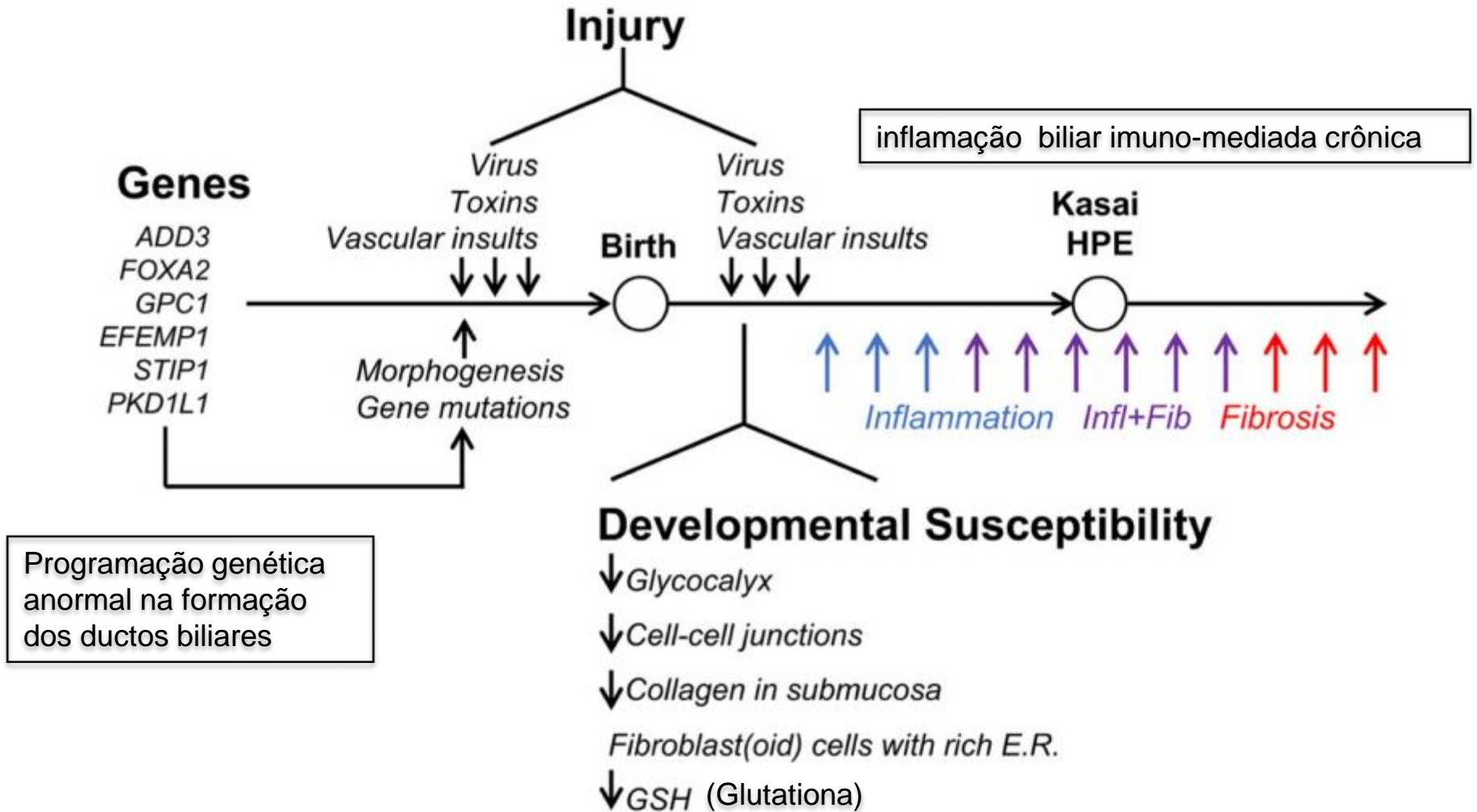


**ETIOLOGIAS MAIS  
FREQUENTES DE  
COLESTASE NEONATAL**

# **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**

# FATORES IMPLICADOS NA ETIOLOGIA E PATOGENESE DA AB





# **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

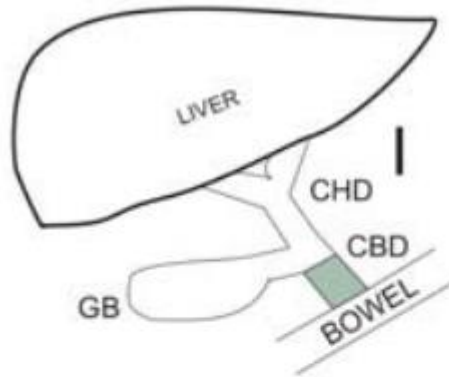
# **ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA**

## **FORMAS CLÍNICAS**

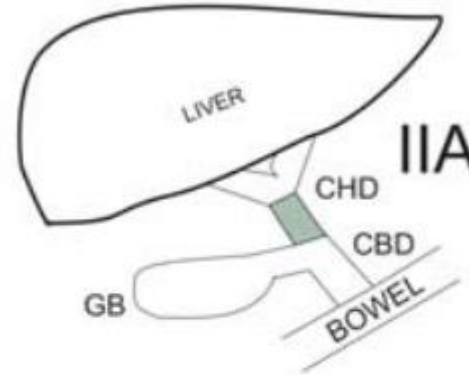
- **TIPO PERINATAL CLÁSSICO OU “ADQUIRIDO”**
  - **70 a 85% dos casos**
  - **Quadro clínico**
    - ✓ **PN normal**
    - ✓ **Ausência de anomalias congênicas**
    - ✓ **Icterícia precoce (primeiras 4s.vida)**
    - ✓ **Evolui com fígado endurecido, esplenomegalia**

# CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DE AVBEH

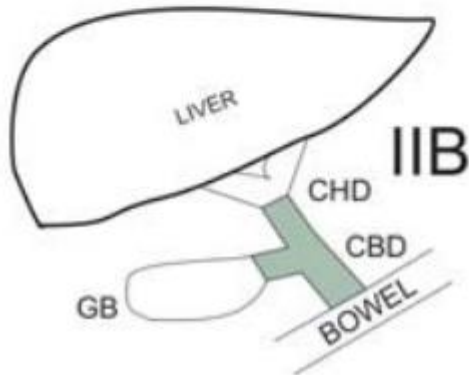
10%



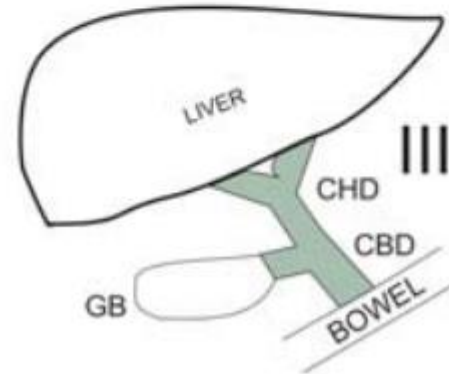
IIA



2%



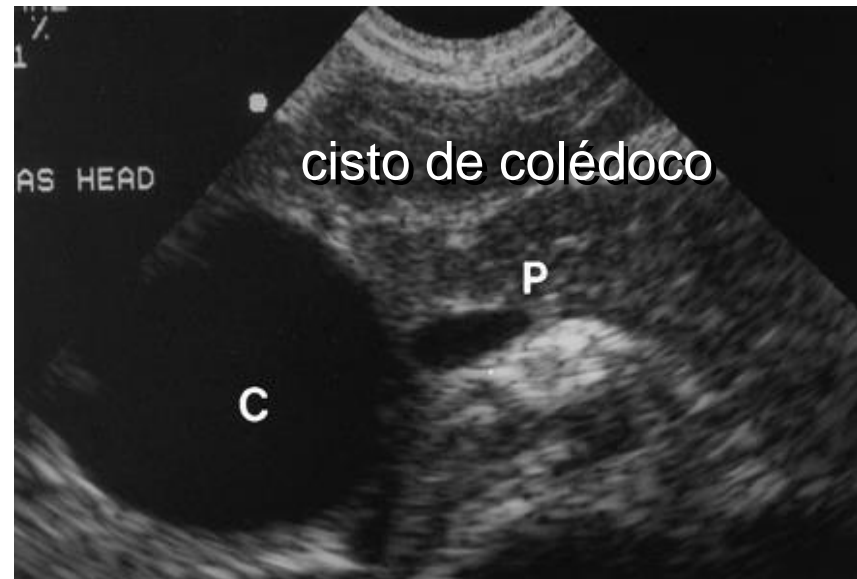
88%



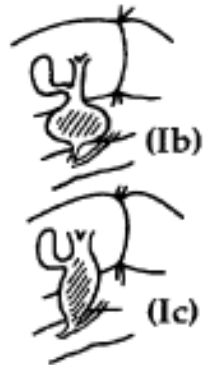
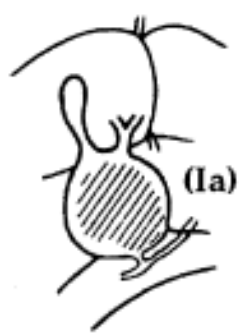
CBD – ducto biliar comum, CHD – ducto hepático comum, GB – vesícula biliar

# **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

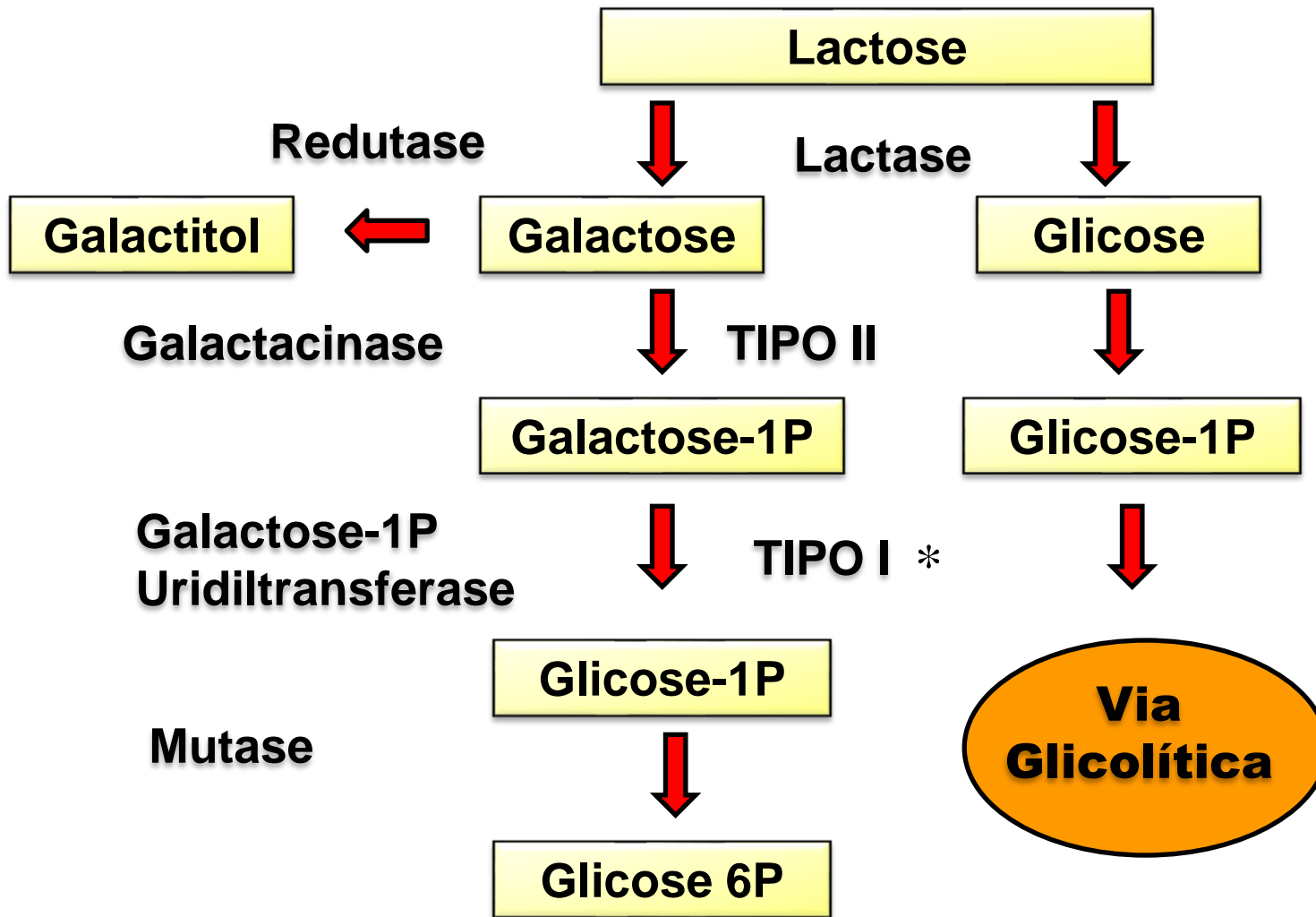
# HEPATITES INFECCIOSAS

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

# DOENÇAS METABÓLICAS

- Galactosemia
- Frutosemia
- Tirosinemia
- Deficiência de A1-AT
- Hipotireoidismo
- Panhipopituitarismo idiopático
- Fibrose Cística
- Doença de Niemann-Pick
- 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**



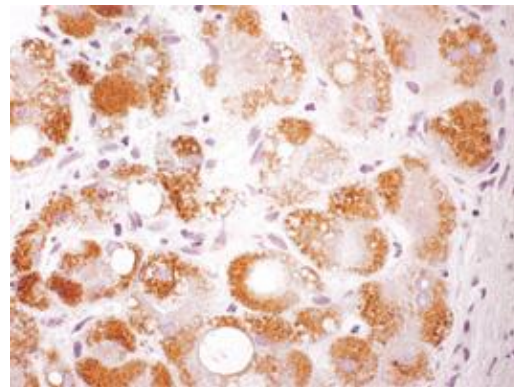
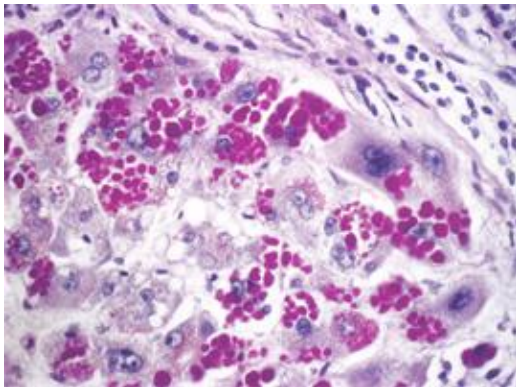
**Tratamento: fórmula isenta de lactose**

# **GALACTOSEMIA**



# 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

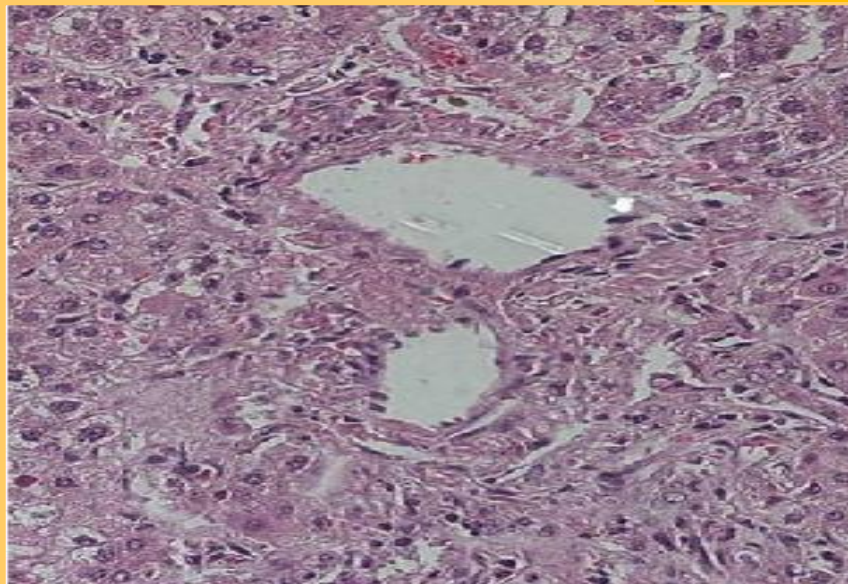
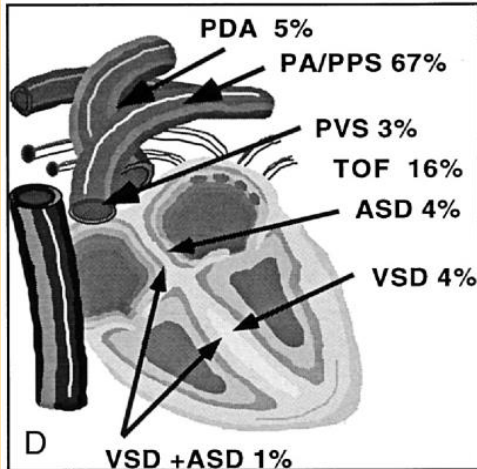
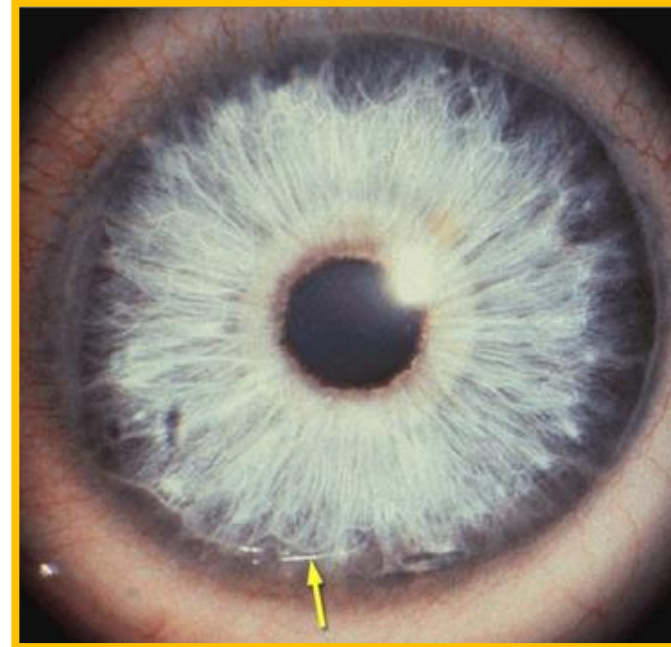


**Fronte olímpica, hipertelorismo, nariz  
comprido, queixo proeminente,  
implantação funda dos olhos.  
Aparência geral de um triângulo invertido**

# SÍNDROME DE ALLAGILE

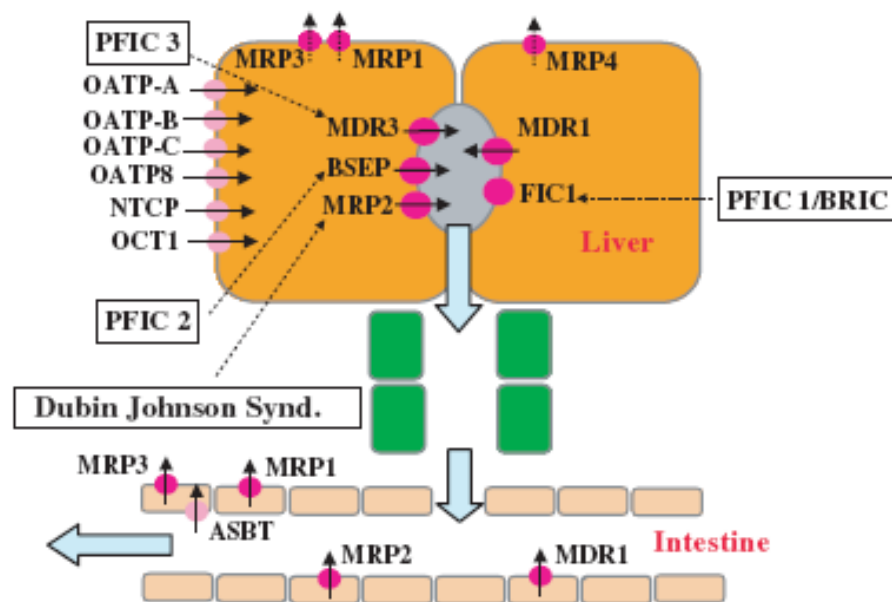
Síndrome completa =  
presença simultânea dos  
5 critérios maiores

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

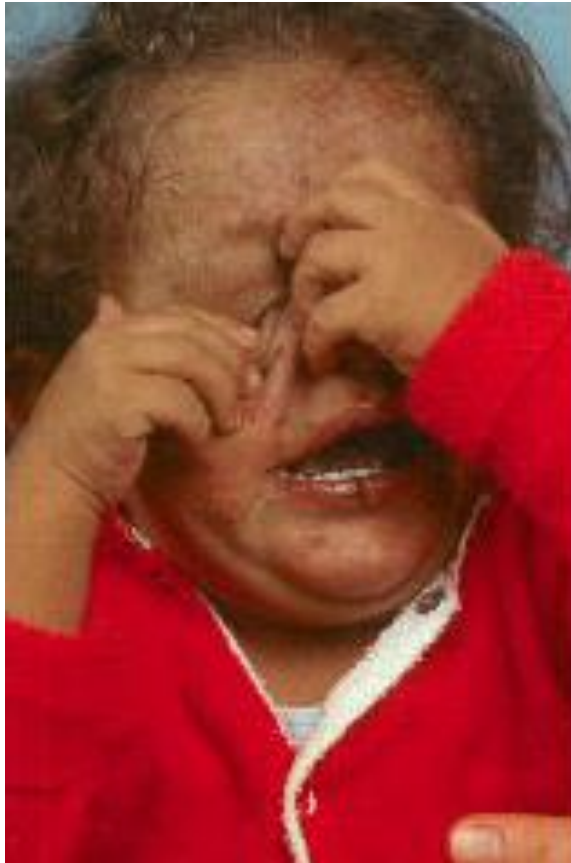




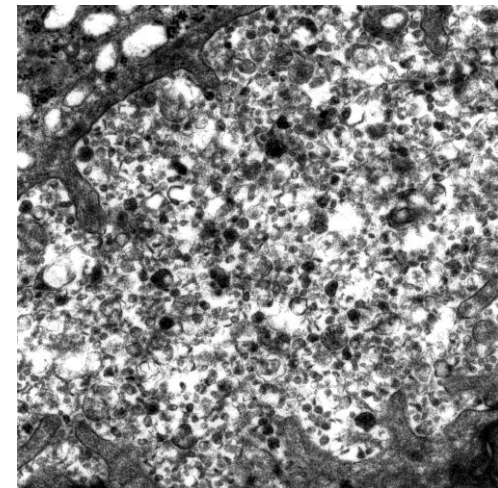
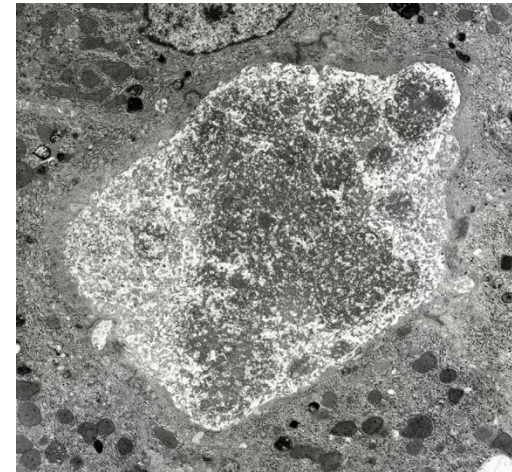
# COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA (PFIC)

	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 intracanicular leve, bile de Byler	Hepatite de células gigantes bile amorfa	Proliferação ductal, infiltrado inflamatório portal	variável

# PFIC 1 - SÍNDROME DE BYLER

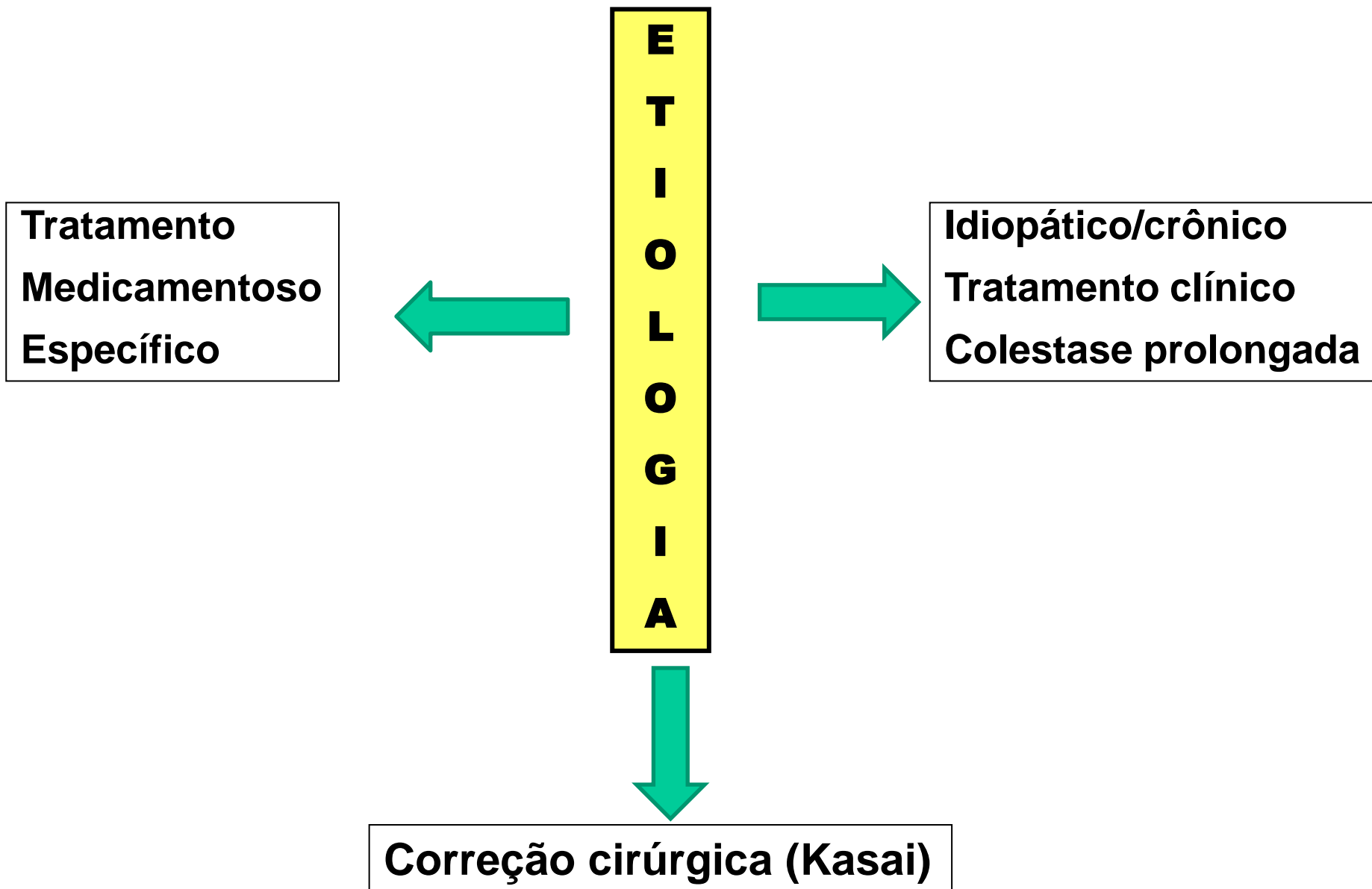


**GGT normal**

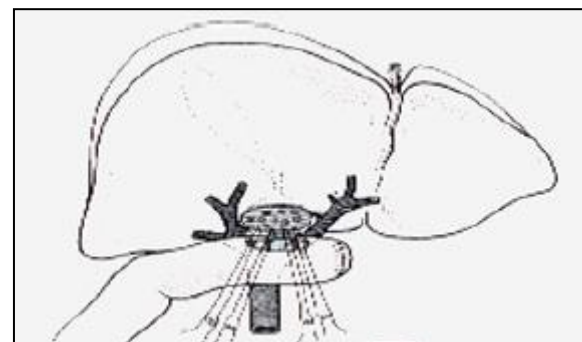
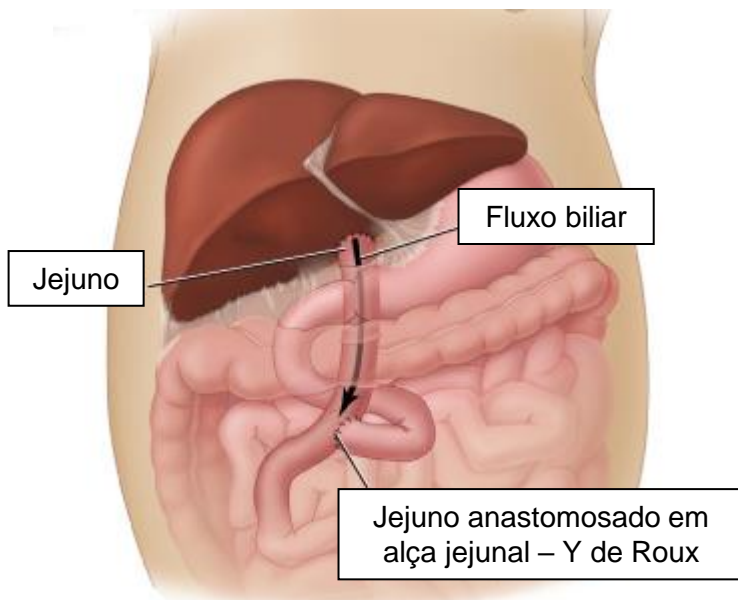


**“Bile de Byler” granular  
em canaliculo dilatado**

# COLESTASE NEONATAL - TRATAMENTO



# CIRURGIA DE KASAI HEPATOPORTOENTEROSTOMIA



**Alça jejunal conectada diretamente na cápsula hepática**

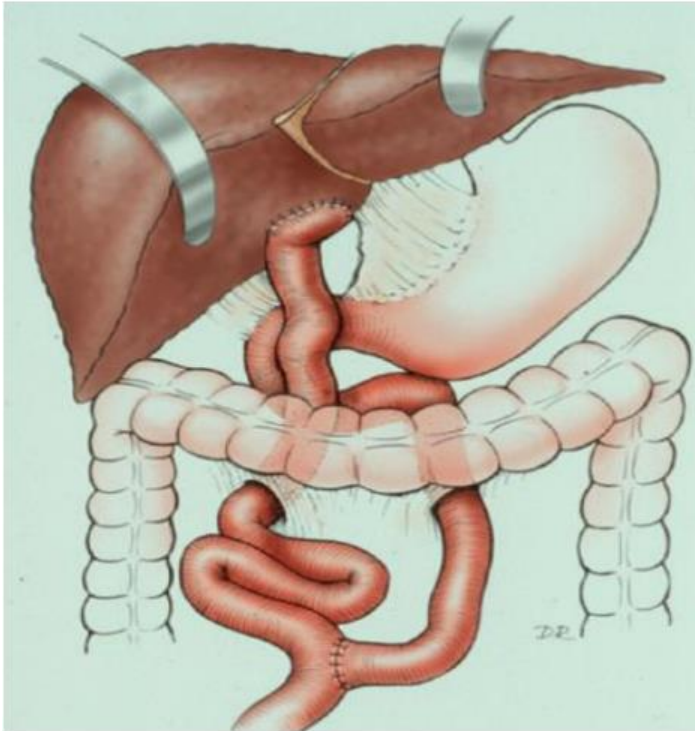
**< 60 dias → drenagem de bile 70-80%**

**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**



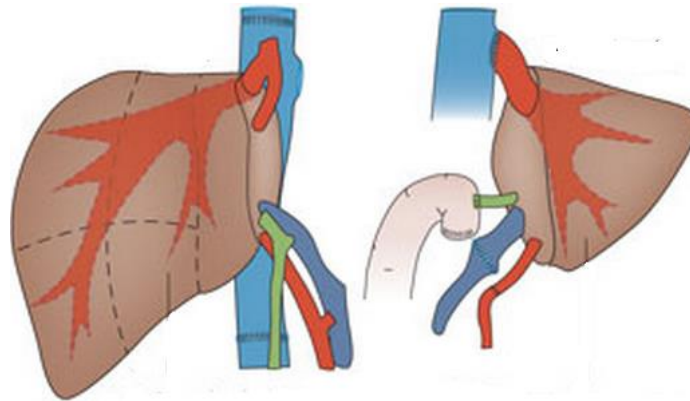
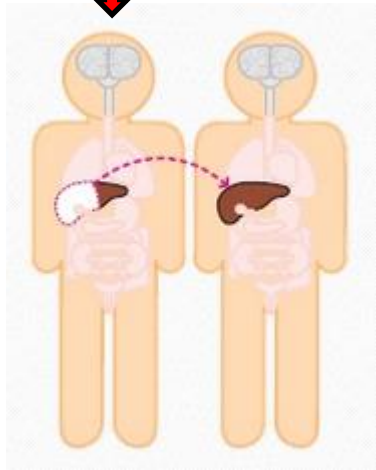
# CIRURGIA KASAI



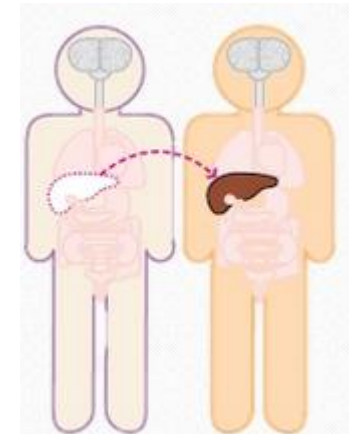
80% Transplante Hepático  
(alguma época da vida)



20% fígado nativo  
por toda vida



Split liver = bipartido



# CAUSAS DE CN COM TRATAMENTO ESPECÍFICO

Doença	Tratamento
Atresia biliar	Portoenterostomia em Y de Roux
Cisto de colédoco	Hepáticoenterostomia em Y de Roux
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
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	Imunoglobulina EV, Desferoxamine e transplante hepático
Anemia hemolítica autoimune ⊕ hepatite de células gigantes	Imunossupressor

# TRATAMENTO DA COLESTASE NEONATAL

