

## **COLESTASE NEONATAL ou do LACTENTE**

Regina Sawamura, Maria Inez Machado Fernandes e Adriana T. de A. Taveira

### ***METABOLISMO DA BILIRRUBINA***

A bilirrubina é o principal produto do metabolismo do heme da hemoglobina. Cerca de 75% da bilirrubina são provenientes da destruição das hemácias senescentes, os outros 25% são produzidos pelo heme presente no fígado (em enzimas como citocromo e catalase e heme livre) e na mioglobina muscular, e por eritropoiese inefetiva na medula óssea. A hemoglobina é metabolizada no baço e no sistema reticuloendotelial, sendo degradada em heme e globina, o anel heme é aberto, produzindo ferro livre e biliverdina, que é reduzida a bilirrubina pela enzima biliverdina redutase. Essa bilirrubina recém-formada, indireta ou não-conjugada, circula no sangue ligada à albumina sérica. É transportada pelo sistema porta até o fígado, onde penetra no hepatócito por dois mecanismos distintos: difusão passiva e endocitose.

Uma vez dentro do hepatócito, a bilirrubina desliga-se da albumina e forma um complexo protéico com as chamadas proteínas Y e Z (também chamadas ligandinas). É então transportada para o retículo endoplasmático liso, onde se torna um substrato da enzima glicuronil transferase, convertendo-se em bilirrubina conjugada (ou direta), é transportada até a membrana celular. Na face oposta aos sinusóides e próxima aos canalículos biliares, ela é excretada diretamente, alcançando o trato intestinal, onde é metabolizada pelas bactérias da flora intestinal, formando o estercobilinogênio. A BD não é reabsorvida pelo intestino a não ser quando é convertida em BI pela enzima betaglicuronidase; neste caso a BI é então reabsorvida e levada novamente até o fígado (circulação êntero-hepática). A maior parte do estercobilinogênio é excretada nas fezes, outra parte é reabsorvida e eventualmente re-excretada na bile (também pela circulação êntero-hepática); uma pequena quantidade é excretada pelos rins, sendo designado urobilinogênio.

### ***ICTERÍCIA NEONATAL***

A **icterícia neonatal** é uma manifestação que pode ser fisiológica ou decorrente de patologia que ocorre em recém-nascidos em consequência do aumento de bilirrubina indireta na corrente sanguínea, sendo sua manifestação clínica a icterícia.

#### ***Icterícia Fisiológica***

A icterícia, no período pós-natal imediato, é, com maior freqüência, secundária a um atraso na maturação da bilirrubina-uridina-difosfato-glicuronosiltransferase (UGT)

hepática, enzima responsável pela conjugação da bilirrubina, condição benigna chamada de "icterícia fisiológica". Ocorre em cerca de 60-70% dos recém-nascidos de termo e em muitos prematuros. A hiperbilirrubinemia indireta desses lactentes melhora em torno do final da primeira semana de vida, quando a UGT torna-se plenamente funcional.

### ***Icterícia pelo Leite materno***

Representa a segunda causa freqüente e benigna de icterícia neonatal (hiperbilirrubinemia indireta), uma condição observada em 2,4% a 15% dos recém-nascidos. Em geral, nessa situação, a icterícia inicia-se na segunda semana de vida e pode persistir além da décima semana, nos lactentes em aleitamento materno exclusivo. A patogênese desse processo não é claramente compreendida, alguns estudos sugerem que o leite materno rico em pregnandiol estaria relacionado com a hiperbilirrubinemia, outros sugerem que a  $\beta$ -glicuronidase presente no leite materno contribuiria para o desenvolvimento da icterícia através do aumento da ação desta enzima no intestino, permitindo a reabsorção de bilirrubina. Raramente, os níveis de bilirrubina serão maiores a 25mg/dL em um RN de termo normal e nunca se estende por mais de 3 meses.

As causas mais freqüentes de hiperbilirrubinemia indireta patológica são as incompatibilidades sanguíneas materno-fetal:

***Doença hemolítica pelo sistema Rh*** (mãe Rh-negativa, recém nascido Rh-positivo) e

***Doença hemolítica pelo sistema ABO*** (Mãe O e RN - A ou B).

De modo diferente da hiperbilirrubinemia indireta, que pode ser fisiológica, a elevação da bilirrubina direta correlaciona-se sempre com estados patológicos, traduzindo a presença de comprometimento do fluxo biliar por doença hepatocelular ou biliar. Nessas situações, a bilirrubina conjugada aumenta no soro e nos tecidos. Portanto, esses casos requerem exploração clínica e laboratorial urgente, e a terapia deve ser iniciada o mais rápido possível, para minimizar as conseqüências da patologia em questão e da própria colestase.

## ***COLESTASE NEONATAL***

Colestase é o termo utilizado para descrever a redução ou ausência do fluxo biliar canalicular, com elevação dos níveis séricos de todos os componentes da bile, sendo mais comumente avaliada por meio da elevação da bilirrubina direta. Deve ser considerado na síndrome de colestase neonatal, quando a mesma se inicia até os 3 meses de vida. A freqüência da colestase neonatal varia de 1:5.000 a 1:9.000 nascidos vivos.

## DIAGNÓSTICO

Então a detecção de colestase se baseia no reconhecimento clínico de icterícia, da presença de fezes claras e/ou urina escura pelos pais e/ou cuidadores. Entretanto, estes achados clínicos são um método imperfeito de detectar colestase.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que seja feita dosagem de bilirrubinas em recém-nascidos saudáveis se a icterícia for acompanhada de urina escura ou fezes claras ou se a icterícia persistir por mais de 3 semanas. O *Guideline* de Colestase (2004) recomenda dosagem de bilirrubina total e direta de todas as crianças com icterícia até a segunda semana de vida. Entretanto, crianças alimentadas ao seio materno sem alterações clínicas ao exame físico podem ser reavaliadas apenas na terceira semana e persistindo a icterícia realizar as dosagens séricas das bilirrubinas. Neste *guideline* foi considerado anormal valor sérico de bilirrubina direta maior que 1,0mg/dl se a bilirrubina total for menor que 5,0mg/dl, ou um valor de bilirrubina direta maior que 20% da total se esta for maior que 5,0mg/dl.

A colestase é classificada, do ponto de vista anatômico, em colestase intra-hepática (CIH) e colestase extra-hepática (CEH). A CIH representa 60% a 70% de todas as causas de colestase neonatal e os principais grupos de doenças envolvidos são: infecção congênita, doenças metabólicas, hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas, tóxico-medicamentoso, transinfecçiosa, genético-cromossômica e idiopática. A CEH representa 30% a 40% de todas as causas de colestase neonatal e a principal doença envolvida é a atresia das vias biliares extra-hepáticas (AVBEH).

O diagnóstico diferencial da colestase neonatal envolve uma lista longa e heterogênea de patologias com diferentes prognósticos. As diferentes etiologias de colestase no lactente estão relacionadas na Tabela 1. O esclarecimento precoce do diagnóstico etiológico e a instituição do tratamento adequado exercem influência decisiva na sobrevivência e na qualidade de vida de muitos pacientes. Sendo assim, podemos considerar este tema como uma urgência na pediatria.

## ETAPAS DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE

Frente à longa lista de possíveis etiologias de colestase neonatal, é importante que haja um protocolo de investigação lógico, com metas claramente definidas. As maiores metas diagnósticas incluem a diferenciação das doenças intra-hepáticas das extra-hepáticas, a identificação das crianças com infecções ou doenças metabólicas potencialmente tratáveis e o reconhecimento de complicações da colestase, onde a terapia médica pode melhorar o prognóstico e a qualidade de vida. A avaliação

diagnóstica deve ser realizada de maneira segura, pouco invasiva e da forma mais adequada possível.

Como a AVBEH é uma doença que necessita de uma abordagem cirúrgica precoce, o primeiro passo diante de uma criança com colestase neonatal é afastar a possibilidade de estarmos diante de uma criança com AVBEH.

### ***Historia Clínica/Exame Físico***

Uma historia cuidadosa, incluindo antecedentes familiares, assim como o curso do pré-natal e do pós-natal, e um exame físico detalhado, procurando anormalidades hepáticas e extra-hepáticas são componentes essenciais na avaliação inicial. Existem quatro itens sugestivos de AVBEH: 1) peso de nascimento normal; 2) início da acolia fecal precoce (média de 16 dias); 3) persistência da acolia, e 4) aumento da consistência do fígado. Anorexia e vômitos podem indicar doença metabólica, enquanto que a presença de sopro cardíaco, anormalidades vertebrais e o embriotóxon posterior são altamente sugestivos de síndrome de Alagille. Infecções congênitas freqüentemente se associam a baixo peso de nascimento, microcefalia e coriorretinite.

### ***Bioquímica***

Um dos primeiros passos é a determinação das frações séricas de bilirrubina, e os níveis de bilirrubina direta como já discutido acima. Grandes elevações da atividade das aminotransferases séricas são sugestivas de dano hepatocelular, enquanto que elevações marcantes de fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase (GGT) são indicativas de obstrução extra-hepática. GGT normal ou baixa sugere colestase intra-hepática familiar progressiva. Entretanto, a maioria dos resultados situa-se numa faixa que não permite discriminação entre as etiologias, mas são importantes no seguimento da progressão da doença. A avaliação da função hepática, através da determinação da albumina sérica e do tempo de protrombina, é essencial. Prolongamento do tempo de protrombina pode refletir prejuízo na síntese hepática de fatores da coagulação ou má absorção de vitamina K, secundária à má absorção de gordura.

### ***Pesquisa de Etiologia Específica***

- Sorologia: excluir as principais infecções congênitas, como sífilis, citomegalovirus, toxoplasmose, rubéola, herpes simples, hepatite B.
- Urina: pesquisa de substâncias redutoras na urina, triagem para erro inato do metabolismo, urocultura, PCR para citomegalovirus.
- Dosagem de alfa 1-antitripsina.

## **EXAMES ESPECIAIS PARA DIFERENCIAR AVBEH E CIH**

### ***Tubagem Duodenal***

Esta prova muito simples consiste na passagem de sonda naso-entérica, coleta de suco duodenal para determinação macroscópica e laboratorial de pigmentos biliares, antes e após a administração enteral de sulfato de magnésio a 20% (1 ml/kg), que atua como colerético, sensibilizando a prova. Trata-se, portanto, de uma prova diagnóstica e terapêutica, uma vez que nas patologias intra-hepáticas, após a contração da vesícula, pode ocorrer melhora da excreção biliar a partir de então. Habitualmente, é realizada em um período de 24 horas ou em três dias diferentes. Uma prova positiva (com pigmento biliar) descarta AVBEH, enquanto que três provas negativas são altamente sugestivas dessa doença.

### ***Ultra-sonografia***

Até 1986, esse exame se limitava primariamente à detecção de cisto de coledoco, massas abdominais, cálculos biliares e ascite. Atualmente com o aprimoramento da acurácia do exame houve melhora no diagnóstico anatômico de colestase neonatal. Considera-se alta probabilidade de CEH quando: 1) a vesícula não é visualizada ou se apresenta hipoplasia (menor do que 1,5cm); 2) a vesícula, mesmo de tamanho normal, não apresenta contração após alimentação; 3) presença de estruturas císticas no *porta hepatis*; e 4) presença de dilatações das vias biliares intra-hepáticas. Existe grande chance de se tratar de CIH quando a vesícula está presente com tamanho normal e se contrai após a alimentação. A sensibilidade da ultra-sonografia no diagnóstico de atresia biliar varia de 85% a 100%. Tem sido reportado o achado do cordão fibroso, que representa uma massa fibrótica com o formato de um cone, cranial à bifurcação da veia portal, como achado ultra-sonográfico muito específico de AVBEH.

### ***Cintilografia Hepatobiliar***

Utilizam-se os derivados iminodiacéticos (IDA) marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ , dotados de elevada captação hepática e rápida excreção biliar, com imagem de alta resolução, além de fornecer simultaneamente parâmetros fisiológicos quantitativos. No fígado, o radiotraçador vai passar por três fases distintas: extração, secreção e excreção. A localização das anormalidades em uma dessas fases, isoladamente ou em combinação, possibilita o diagnóstico específico da doença hepatobiliar que afeta o hepatócito, canalículo ou ducto biliar. Em crianças com alterações intra-hepáticas, a captação do traçador geralmente está retardada em consequência da disfunção hepatocelular, mas a excreção intestinal eventualmente é vista. Na AVBEH, a captação usualmente é rápida, mas a excreção intestinal não ocorre. A administração do fenobarbital antes do exame

(5mg/kg/dia, dividida em duas doses por via oral, por no mínimo três a cinco dias), incrementa a excreção biliar dos compostos IDA, aumentando significativamente a precisão diagnóstica do teste. A sensibilidade dessa prova no diagnóstico de pacientes com colestase neonatal varia de 75% a 100%. A cintilografia hepatobiliar representa um estudo funcional; portanto, a acurácia da prova é maior quando a função hepática está preservada, com conseqüente secreção de 99mTC-DISIDA em quantidades suficientes para promover imagens de qualidade. Resultados falso-positivos (não drenagem) podem ser obtidos em caso de disfunção hepática grave, defeito de ductos biliares intra-hepáticos (hipoplasia), coledocolitíase e fibrose cística. Esse exame não se presta para indicar anormalidades estruturais da árvore biliar ou vasculares.

### ***Biópsia Hepática***

O exame histológico do fígado é essencial para avaliar o paciente com suspeita de AVBEH e para determinar se o mesmo necessita ser encaminhado para laparotomia e colangiografia intra-operatória. A sensibilidade diagnóstica da biópsia hepática situa-se entre 90% e 100% e a acurácia situa-se em torno de 90%. As variáveis histopatológicas mais comumente associadas à colestase obstrutiva extrahepática são: proliferação ductal periportal e portal, expansão do espaço porta (por fibrose portal, edema e proliferação ductal), colestase portal e em neoductos e pontes porta-porta. O achado de focos de metaplasia mielóide sugere CIH. A presença de desarranjo do parênquima hepático, proliferação de células gigantes e a presença de cilindros biliares parecem não ser achados específicos. Os patologistas devem estar cientes de que as alterações histológicas encontradas na colestase neonatal refletem um processo dinâmico e podem variar de acordo com a idade da criança. A proliferação de ductos no espaço portal é um achado mais tardio na CIH do que na CEH. Entretanto, mesmo na AVBEH, essa proliferação pode estar ausente na criança com menos de quatro semanas.

### ***Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada***

Trata-se de um procedimento de alto custo, que requer grande habilidade do endoscopista e não é isento de risco de complicação; por isso, tem uso limitado na avaliação da colestase neonatal. Com o advento de aparelhos cada vez mais apropriados, trabalhos tem surgido mostrando sucesso na canalização de vias biliares de lactentes, sendo possível identificar com grande precisão AVBEH, hepatite neonatal e hipoplasia de vias biliares intra-hepáticas.

### ***Colangiorressonância***

A colangiorressonância tem se desenvolvido rapidamente no decorrer dos últimos anos e sua aplicabilidade tem mostrado resultados promissores no campo pediátrico. O

diagnóstico de AVBEH se baseia na não visualização do ducto biliar ou do ducto hepático comum. Um achado muito importante nesse exame é a área de espessamento periportal que corresponderia, nas crianças com AVBEH, a expansão do trato portal por fibrose, proliferação ductal e infiltrado inflamatório e que, possivelmente, representaria o mesmo cordão fibroso detectado no exame ultra-sonográfico. Atualmente não tem sido recomendado o uso rotineiro na avaliação de pacientes com AVBEH.

## **PRINCIPAIS ENTIDADES RELACIONADAS À COLESTASE NEONATAL**

### **Atresia de Vias Biliares Extra-Hepáticas (AVBEH)**

A AVBEH é o resultado final de um processo inflamatório destrutivo que afeta os ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos conduzindo à fibrose e à obliteração do trato biliar em qualquer ponto do *porta hepatis* até ao duodeno. A doença ocorre em duas formas clínicas: 1) o tipo embriônico ou fetal (15 a 30% dos casos), em que o início da colestase neonatal é precoce, com icterícia desde o nascimento, podendo estar associada a outras anomalias congênicas, como: poliesplenia, anomalias da veia porta, má rotação, situs inverso e cardiopatia congênita, e 2) a forma perinatal ou "adquirida", que representa a maioria dos casos (70 a 85% dos casos), em que a colestase neonatal tem um início mais tardio, com um intervalo livre entre a icterícia fisiológica e a icterícia patológica e sem anomalias congênicas associadas.

Quanto à sua patogenia, a maioria das informações sugere que a AVBEH é uma doença de natureza heterogênea podendo ser considerada um fenótipo comum de varias desordens sendo proposta a existência de cinco possíveis mecanismos: 1) a exposição da gestante a possíveis substâncias tóxicas; 2) defeito na morfogênese do trato biliar extra-hepático. Alguns autores postulam que, como o fluxo biliar aumenta no período perinatal, um vazamento de bile dos ductos biliares anormais pode desencadear uma intensa reação inflamatória com subsequente obliteração da arvore biliar; 3) anormalidades nas respostas imunológica e inflamatória. Vários estudos têm examinado a possibilidade de que as células do epitélio ductular biliar sejam suscetíveis a um ataque de natureza imunológica devido a uma expressão anormal de antígenos de superfície do sistema HLA(HLA-B12); 4) um insulto vascular durante o desenvolvimento hepatobiliar fetal (hiperplasia e hipertrofia da artéria hepática); 5) infecção viral oculta. Os vírus que têm sido pesquisados em fragmento hepático de crianças com AVBEH são: reovirus tipo 3, rotavirus e citomegalovirus; mas os resultados da participação viral na gênese dessa doença são controversos e inconclusivos.

### **Cisto de colédoco**

O cisto de colédoco tem incidência que varia de 1:13.000 a 1:2.000.000 nascidos vivos, com predomínio evidente no sexo feminino (mais de 80%). Representa a segunda causa de colestase extrahepática depois da atresia biliar extra-hepática. É classificado em cinco tipos diferentes: o tipo I consiste na dilatação sacular ou fusiforme do ducto biliar comum (colédoco), responsável por 90% dos casos; o tipo II tem a forma de divertículo; o tipo III é representado por uma coledococoele (dilatação da porção intraduodenal do ducto biliar comum); o tipo IVa exibe dilatações múltiplas dos ductos biliares intra e extra-hepáticos; o tipo IVb, com cistos extra-hepáticos múltiplos, é de ocorrência rara; o tipo V, também denominado doença de Caroli, consiste na dilatação isolada ou múltipla dos ductos biliares intrahepáticos de grande calibre (segmentares). De etiologia ainda não esclarecida, o cisto de colédoco tipo infantil, que ocorre no lactente com idade inferior a seis meses, tem expressão clínica indistingüível à da atresia biliar extra-hepática. Ao contrário desta, seu diagnóstico é facilmente estabelecido pelo ultra-som abdominal, inclusive intra-útero, possibilitando o diagnóstico e a correção cirúrgica precoces e, conseqüentemente, a melhora do prognóstico. A cirurgia consiste na realização da hepático-jejunostomia em Y-Roux associada à ressecção do cisto, com a finalidade de reduzir a estase biliar e o risco subseqüente de colangite e malignização (colangiocarcinoma).

### **Deficiência de alfa-1-antitripsina**

A alfa-1 -antitripsina é uma glicoproteína produzida, especialmente, no fígado, cuja propriedade é inativar a elastase dos neutrófilos e outras proteases. A sua deficiência manifesta-se, em geral, com doença hepática em crianças e enfisema de início precoce em adultos. As variantes da alfa-1-antitripsina são identificadas pela heterogeneidade eletroforética e classificadas pelo sistema Pi (*protease inhibitor*). O fenótipo mais comum, que corresponde a uma produção normal de alfa-1 -antitripsina, é o PiMM. A variante Z é a que mais se associa à doença hepática. Do ponto de vista clínico, a criança apresenta icterícia colestática de início precoce, que em geral desaparece nos meses seguintes. Alguns pacientes apresentam evolução para cirrose hepática, em geral insidiosa. A patogenia da doença hepática tem sido difícil de ser explicada, já que apenas 10% a 20% dos pacientes PiZZ desenvolvem hepatopatias, apesar do fato de todos terem a mesma mutação genética.

Em relação aos exames laboratoriais, níveis baixos de alfa-1-globulina na eletroforese de proteína convencional são sugestivos da doença, pois 90% da alfa-1-globulina é constituída pela alfa- 1-antitripsina. Além disso, a dosagem específica da alfa-

1-antitripsina sérica, em geral, encontra-se diminuída (< 100 mg/dl). Vale lembrar, no entanto, que os níveis séricos da alfa-1-antitripsina aumentam em estados inflamatórios e, sendo assim, níveis normais dessa substância não excluem a possibilidade do diagnóstico. A determinação do fenótipo (PiZZ), por meio da eletroforese, é o exame que estabelece o diagnóstico definitivo da deficiência de alfa-1-antitripsina.

Do ponto de vista histológico, os achados podem ser similares aos da AVBEH, com fibrose portal e proliferação ductular, ou com rarefação dos ductos biliares intra-hepáticos. Após 12 semanas de vida, podem ser observadas inclusões globulares citoplasmáticas PAS-positivas e diastases-resistentes, especialmente nos hepatócitos periportais. Os depósitos de alfa-1-antitripsina nos hepatócitos podem ser detectados por meio da imunohistoquímica.

O tratamento é apenas de suporte. Alguns autores recomendam o uso da colchicina, como antifibrótico, e do ácido ursodesoxicólico, como colerético. O transplante hepático está indicado nos pacientes que evoluem para cirrose hepática.

### **Galactosemia**

Existem três alterações distintas no metabolismo da galactose, transmitidas por caráter autossômico recessivo, e conseqüentes à deficiência de diferentes enzimas envolvidas no metabolismo da galactose: galactoquinase, galactose-1-fosfato-uridiltransferase (GALT) e uridina-difosfato-glicose-4-epimerase. As manifestações clínicas são diferentes para cada uma delas. Abordaremos apenas a forma clássica definida como deficiência GALT. Nessa situação, os sinais e sintomas iniciam-se nos primeiros dias de vida após a ingestão de leite materno ou fórmula infantil com lactose; podendo-se

observar sinais de hipoglicemia, vômitos, letargia, diarreia, icterícia, hepatomegalia, sinais de insuficiência hepática aguda grave, tubulopatia, catarata, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral e hemólise. Alterações na capacidade bactericida e fagocítica dos neutrófilos são comuns, sendo a sepse por *E. coli* muito freqüente. A criança pode apresentar-se cirrótica, já ao nascimento.

Do ponto de vista laboratorial, observa-se galactosemia, galactitolúria, galactosúria e acúmulo de metabólitos tóxicos como o galactitol e galactose-1 fosfato. Assim, a pesquisa de substâncias redutoras na urina é positiva e a cromatografia de glicídios demonstra excreção aumentada de galactose. O diagnóstico é confirmado pela dosagem da atividade da enzima nos eritrócitos.

O tratamento baseia-se na exclusão definitiva da galactose da dieta, o que pode resultar na reversão de condições que ameaçam a vida do paciente, desde que a dieta

seja instituída precocemente. Caso contrário, o paciente pode evoluir com sequelas permanentes, como complicações neurológicas, hormonais ou mesmo óbito por insuficiência hepática. Apesar da dieta adequada, podem ser observados evolução da catarata, deficiência ovariana e déficit intelectual, pela exposição intra-útero à galactose. O diagnóstico pré-natal é possível, sendo recomendada a exclusão da lactose da dieta materna durante a gestação. No entanto, a restrição alimentar de galactose durante a gestação não impede totalmente a instalação da galactosemia na criança com deficiência de galactose 1-fosfato uridiltransferase,

### **Intolerância hereditária à frutose**

A intolerância hereditária à frutose é decorrente da deficiência da atividade de aldolase B, transmitida por herança autossômica recessiva. Suas manifestações clínicas são dependentes da época de introdução e da carga dos açúcares (frutose, sacarose e sorbitol) na dieta; quanto mais jovem for a criança e quanto maior a quantidade de açúcar ingerido, mais grave será a doença. Na forma aguda da doença predominam os vômitos, relacionados à introdução de alimentos contendo frutose na dieta, e a hipoglicemia sintomática. A forma crônica caracteriza-se por retardo de crescimento, vômitos, diarreia, aversão aos alimentos com frutose após os dois anos de idade, alterações hepáticas (colestase, hepatomegalia, prolongamento do tempo de protrombina, insuficiência hepática, ascite, esteatose e cirrose), tubulopatia renal, anemia, plaquetopenia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipermagnesemia, hiperuricemia, acidemia láctica e hiperacidoaminemia. A triagem diagnóstica é feita por intermédio da pesquisa de açúcares redutores na urina nos pacientes sabidamente em uso de alimentos com frutose. A confirmação diagnóstica é realizada pela determinação da atividade frutose 1-fosfato aldolase em fragmento de tecido hepático ou de intestino delgado.

O tratamento se resume na retirada de todos alimentos e medicamentos que contenham frutose, sacarose e sorbitol, sendo permitido, a partir dos dois a três anos de idade, a introdução de frutose em pequenas quantidades.

### **Síndrome de Alagille**

A síndrome de Alagille, doença de herança autossômica dominante com penetrância variável, relacionada com deleções no cromossomo 20, é causa comum de icterícia colestática de início precoce, acompanhada de hipocolia ou acolia fecal transitória, baixo peso ao nascer, intensa hipercolesterolemia, xantomas e prurido. O diagnóstico baseia-se no achado de pelo menos três das características descritas:

- Hipoplasia de vias biliares intra-hepática;
- cardiopatia congênita (especialmente a estenose pulmonar periférica);

- vértebras em asa de borboleta (ou aumento da distancia interpeduncular);
- embriotóxon posterior;
- fácies característica (fronte alargada, queixo pontiagudo e proeminente, aparência triangular da face, hipertelorismo).

O tratamento é paliativo e consiste no suporte nutricional, com complemento vitamínico e uso do ácido ursodesoxicólico. O prognóstico é variável. Em alguns casos existe indicação do transplante hepático por qualidade de vida insatisfatória (prurido refratário ao tratamento clínico) ou por hipertensão portal e insuficiência hepatocelular.

### **Colestase intra-hepática familiar progressiva**

As patologias classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva (*Progressive familial intrahepatic cholestasis - PFIC*) envolvem um grupo de doenças hereditárias, autossômicas recessivas, caracterizadas por doença hepática colestática, sem anormalidades estruturais hepatobiliares. Os mecanismos fisiopatológicos dessas patologias envolvem alterações na função de excreção hepática, especificamente, na geração do fluxo biliar. O processo da formação da bile requer transporte ativo através da membrana basolateral (sinusoidal) do hepatócito, seguido de movimento transcelular por uma variedade de mecanismos, tendo como evento final o transporte ativo para o espaço canalicular entre os hepatócitos. O fenótipo da PFIC é a expressão clínica que reflete alterações em algum dos muitos genes que expressam proteínas importantes para formação da bile. Os pacientes cursam com colestase no período neonatal ou mais tardiamente (lactentes). São observadas hipocolia ou acolia fecal e hepatomegalia. Sugerem o diagnóstico dessa entidade a gama glutamil transferase (gama GT) e o colesterol dentro da normalidade, apesar do quadro colestático, com esteatorreia e intenso prurido.

Atualmente, quatro patologias são classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva: PFIC 1, PFIC 2, PFIC 3 e PFIC 4. A Tabela 2 demonstra o diagnóstico diferencial dessas patologias, descrevendo similaridades e diferenças entre elas. Uma das importantes diferenças é que a PFIC 3 cursa com GGT elevada, enquanto a PFIC 1 e 2 cursam com GGT em níveis dentro da normalidade. A Figura 1 demonstra a possível explicação desta diferença. Chamamos a atenção para o fato de que os pacientes portadores de PFIC 1 podem apresentar outras manifestações clínicas, como diarreia e desnutrição, já que o gen FIC1 apresenta expressão em vários tecidos, incluindo fígado, intestino, pâncreas e rim, o que justifica o envolvimento de múltiplos sistemas observados nesses pacientes.

O tratamento clínico baseia-se no suporte nutricional, complemento vitamínico e uso do ácido ursodesoxicólico. Apesar dos avanços ocorridos no conhecimento do transporte biliar, os progressos no tratamento do prurido não são evidentes na prática clínica. Vale ressaltar, no entanto, que a derivação biliar externa é uma opção terapêutica no tratamento do prurido refratário dos pacientes portadores de colestase intra-hepática familiar progressiva, melhorando, de modo evidente, a qualidade de vida destes pacientes.

O prognóstico desses pacientes não é favorável, observando-se, habitualmente, a persistência de colestase crônica, hipodesenvolvimento e evolução para cirrose hepática. Assim, é comum a indicação de transplante hepático para essas crianças.

## **TRATAMENTO CLÍNICO**

As complicações relacionadas à colestase crônica são graves e independem da etiologia. A retenção dos constituintes da bile e a redução da concentração intraluminal dos sais biliares desencadeiam uma série de eventos, como a icterícia, o prurido, a deficiência de vitaminas, a desnutrição e, especialmente, o principal efeito da colestase, que é a evolução para a cirrose hepática.

A abordagem terapêutica da colestase envolve um tratamento inespecífico, direcionado para as conseqüências da colestase, de modo independente da causa da colestase, bem como um tratamento específico, conforme a patologia de base.

### ***TRATAMENTO ESPECÍFICO DAS DOENÇAS***

O tratamento clínico específico se houver, depende do diagnóstico correto da causa da colestase neonatal.

### ***TRATAMENTO DA COLESTASE CRÔNICA***

Não existe tratamento específico para muitas crianças com formas progressivas de CIH e para aquelas com cirrose progressiva a despeito da intervenção cirúrgica na AVBEH. O tratamento empírico visa melhorar o fluxo biliar e atuar nas conseqüências da colestase crônica (prurido, má absorção e desnutrição).

#### Estímulo da Colerese

Frações Dependentes de Ácidos Biliares

- **Colestiramina**, 4 a 8g/dia (cerca de 0,25 a 0,5g/kg/dia): resina de troca iônica não absorvível, que se liga ao ácido biliar intraluminal, aumentando sua excreção fecal e interrompendo a circulação entero-hepática. O retorno diminuído do ácido biliar estimula a conversão do colesterol para ácido biliar, resultando numa diminuição do ácido biliar tóxico no fígado e diminuição do colesterol sérico. Os efeitos colaterais

desses agentes são a acidose metabólica hiper-clorêmica, piora da esteatorreia, obstrução intestinal causada pela impactação da droga. A colestiramina não deve ser misturada com a fórmula ou administrada simultaneamente com os suplementos orais de vitaminas e deve ser seguida por líquido adicional.

- **Ácido Ursodesoxicólico:** o possível mecanismo patogênico do dano hepático na doença colestática crônica é o acúmulo de ácidos biliares endógenos; a troca deste componente por um ácido biliar não tóxico, como o ácido ursodesoxicólico, poderia ser uma estratégia de tratamento. Altas doses (15-45mg/kg/dia) têm sido empregadas em crianças para obter respostas clínicas e bioquímicas satisfatórias. Tem sido notada melhora importante nos níveis de enzimas séricas hepáticas, melhora do prurido e queda acentuada dos níveis de colesterol sérico em crianças com hipercolesterolemia, mas sem grandes alterações na função hepática.

#### Fração Independente de Ácidos Biliares

- **Fenobarbital** (5mg/kg/dia): aumenta o fluxo independente de sais biliares e diminui o *pool* de ácidos biliares, mas o efeito sedativo da droga e sua alteração no metabolismo de muitas outras drogas são fatores limitantes para o seu uso.

### TERAPIA NUTRICIONAL

A melhora do estado nutricional da criança hepatopata é muito importante, pois, além de refletir incremento de seu estado geral, vai prepará-la para um transplante hepático. A necessidade de suporte nutricional freqüentemente é subestimada. A avaliação do crescimento baseada somente no peso é confundida pela retenção de fluidos e visceromegalia. Portanto, são essenciais medidas freqüentes da estatura, do peso, da prega tricipital, da circunferência braquial e da circunferência cefálica. O ideal é antecipar e prevenir a falência de crescimento. O aporte calórico recomendado é de 150% das necessidades normais para a idade, com 10% a 15% de proteína, 60% de carboidrato e 30% de gordura, com média de 50% de triglicérides de cadeia média (TCM). Se houver dificuldades em alcançar essas recomendações com a dieta via oral, deve-se indicar o uso de sonda nasogástrica. A administração de triglicérides de cadeia média, vitaminas lipossolúveis (A,D,E e K) e hidrossolúveis (2 a 3 vezes a necessidade diária) e minerais devem ser realizadas.

### TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os pacientes com CEH serão tratados cirurgicamente de acordo com a etiologia estabelecida. Na situação de AVBEH, preconiza-se a cirurgia de Kasai, uma porto-entero-

anastomose em Y de Roux. A cirurgia consiste em uma anastomose entre a área do *porta hepatis* e o intestino. Os melhores resultados são obtidos em pacientes submetidos À cirurgia antes de 45 dias de vida. Outros fatores prognósticos são: 1) tipo de *porta hepatis* - o tipo 1 é de pior prognóstico, 2) grau de fibrose hepática e 3) experiência do cirurgião. O transplante hepático está indicado nos pacientes nos quais houve falha terapêutica da cirurgia de Kasai. O momento da realização do transplante estará na dependência de sinais clínicos e/ou laboratoriais de insuficiência hepática e/ou alteração da ultrasonografia com Doppler evidenciada por uma diminuição da velocidade de fluxo portal e aumento da resistência da artéria hepática.

### **PROGNÓSTICO**

O prognóstico varia muito, dependendo da etiologia. Nas crianças com doenças potencialmente tratáveis, o prognóstico vai depender da época em que o tratamento foi iniciado e da ausência de seqüela hepática estabelecida, como a galactosemia, tirosinemia, frutosemia, hipotireoidismo, sepse, etc.

O prognóstico da hepatite neonatal idiopática geralmente é bom, com uma mortalidade que varia de 13% a 25%. Os fatores de mau prognóstico incluem: icterícia grave prolongada (acima de seis meses), fezes acólicas, ocorrência familiar, hepatomegalia persistente e inflamação grave na biópsia. Complicações sépticas podem levar à descompensação. O seguimento a longo prazo de crianças que ultrapassam o primeiro ano de vida sem evidencia de doença hepática crônica é muito bom. Muitas dessas crianças podem ser portadoras da hepatite neonatal transitória, recentemente descrita, que apresenta excelente evolução com recuperação clínica e laboratorial até a idade de um a dois anos.

As crianças com colestase intra-hepática familiar apresentam pior prognóstico. Em uma série de pacientes com CIH, a presença simultânea de níveis baixos de GGT e evidencias bioquímicas de lesão hepática tem sido associadas a pior prognóstico, apresentando taxa de mortalidade de 50% em cinco anos.

A AVBEH, quando não tratada cirurgicamente, apresenta evolução fatal nos dois primeiros anos, com média de sobrevida de oito meses. A história natural da atresia biliar tem sido alterada favoravelmente com a cirurgia de Kasai. Aproximadamente 25% a 35% dos pacientes submetidos a portoenterostomia a Kasai sobrevivem por mais de 10 anos sem transplante hepático, um terço desenvolve cirrose e necessita de transplante antes de 10 anos de idade, e o terço restante não apresenta fluxo adequado apos a cirurgia e

desenvolve fibrose e cirrose progressivas semelhante às crianças sem intervenção cirúrgica, necessitando de transplante hepático precoce.

## **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA**

Bezerra JA. Colestase Neonatal. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria: diagnóstico e tratamento, Rio de Janeiro: Medsi, 2003, p 581-598.

Carvalho E, Seixas RPBM, Moraes RRB, Martins MA. Colestase Neonatal. In: Manual de Gastroenterologia Pediátrica. Distrito Federal: 2002, p. 99-108.

Cauduro SM. Atresia biliar extra-hepática: métodos diagnósticos. Jornal de Pediatria 2003, 79:107-114.

Hessel G, Sawamura R. Colestase Neonatal. In: Barbieri D, Palma D. Gastroenterologia e Nutrição. São Paulo: Atheneu, 2001, p 143-158.

Lyra PPR. Icterícia Neonatal. In: Silva LR. Urgências clínicas e cirúrgicas em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas, volume 2, MEDSi, 2004, p.641-651.

Moyer V, Freese DF, Whittington PF, Oslon AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. Guidelines for cholestatic jaundice in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004, 39:115-128.

Roquete MLV. Colestase neonatal. J. Pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S187-S197.

Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. Curr Opin Gastroenterol 2001, 17:242-256.

**Tabela 1. Doenças associadas à colestase no período neonatal**

---

**EXTRA-HEPÁTICAS**

**Atresia biliar extra-hepática**

**Cisto de colédoco**

Estenose de ducto biliar

Tampão mucoso ou barro biliar

**INTRA-HEPÁTICAS**

**Hepatite neonatal idiopática**

**Hipoplasia dos ductos biliares interlobulares**

- **Sindrômica (síndrome de Alagille ou displasia arterio-hepática)**
- Não-sindrômica

Colestase intra-hepática progressiva familiar (doença dos Byler)<sup>10</sup>

Síndrome de Zellweger (síndrome cérebro-hepatorrenal; doença dos peroxissomas)

Acidemia triidrocoprostânica

Doenças metabólicas

- **Tirosinemia**
- **Galactosemia**
- **Intolerância hereditária à frutose**
- **Deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina**
- Fibrose cística<sup>11</sup>
- Hipopituitarismo idiopático<sup>12</sup>
- Hipotireoidismo
- Lipidoses (doença de Gaucher; doença de Niemann-Pick; doença de Wolman)

Doenças infecciosas (citomegalovírus, herpes, rubéola, coxsackie, echovirus, HIV<sup>13</sup>, hepatite B, toxoplasmose, sífilis, tuberculose<sup>14</sup>, listeriose)

Tóxicas

- **Nutrição parenteral**
- Sepses
- Infecção do trato urinário

Genética/cromossômica (trissomia E; síndrome de Down)

Miscelânea (choque; obstrução intestinal; histiocitose)

---

**Tabela 2 - Características das colestases intra-hepáticas familiares progressivas**

	<b>PFIC 1</b>	<b>PFIC2</b>	<b>PFIC3</b>	<b>PFIC4</b>
Déficit funcional	Def FIC1	Def BSEP	Def MDR3	Def 3βHSD
Prurido	presente	presente	presente	ausente
Ácidos 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