

COLESTASE NEONATAL

ELISA DE CARVALHO
RENATA BELÉM PESSOA M. SEIXAS
CLARA CAMPOS

Elisa de Carvalho – Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB). Coordenadora da Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Associação Médica Brasileira (AMB). Chefe da Unidade de Pediatria do HBDF

Renata Belém Pessoa M. Seixas – Mestranda em Ciências da Saúde pela UnB. Preceptora da Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica do HBDF. Especialista em Pediatria pela SBP e pela AMB. Presidente do Centro de Estudos da Unidade de Pediatria do Hospital HBDF

Clara Campos – Mestranda em Ciências da Saúde pela UnB. Especialista em Pediatria pela SBP e pela AMB. Médica Pediatra da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF)

INTRODUÇÃO

A **icterícia por predomínio da bilirrubina indireta em recém-nascidos** é comum e, na maioria das vezes, fisiológica. Entretanto, o aumento da bilirrubina direta traduz a presença de doença hepatocelular ou biliar e necessita exploração clínica urgente. Nesses casos, o esclarecimento precoce do diagnóstico etiológico e a instituição do tratamento adequado exercem influência decisiva na sobrevida e na qualidade de vida de muitos pacientes.



Pode-se considerar a colestase neonatal uma urgência em Gastroenterologia Pediátrica.



Colestase é o termo utilizado para descrever os estados patológicos que cursam com a redução do fluxo biliar, por alterações anatômicas ou funcionais do sistema biliar.

Conseqüentemente, os pacientes colestáticos apresentam concentrações séricas elevadas de substâncias que habitualmente são excretadas na bile, como a bilirrubina conjugada (direta) (BD), os sais biliares e o colesterol. Os **principais achados clínicos** são a icterícia, a hipocolia ou acolia fecal, a colúria e o prurido; e os laboratoriais são o aumento sérico dos sais biliares, do colesterol e da bilirrubina direta (BD > 2,0mg/dL ou > 20% da bilirrubina total).¹

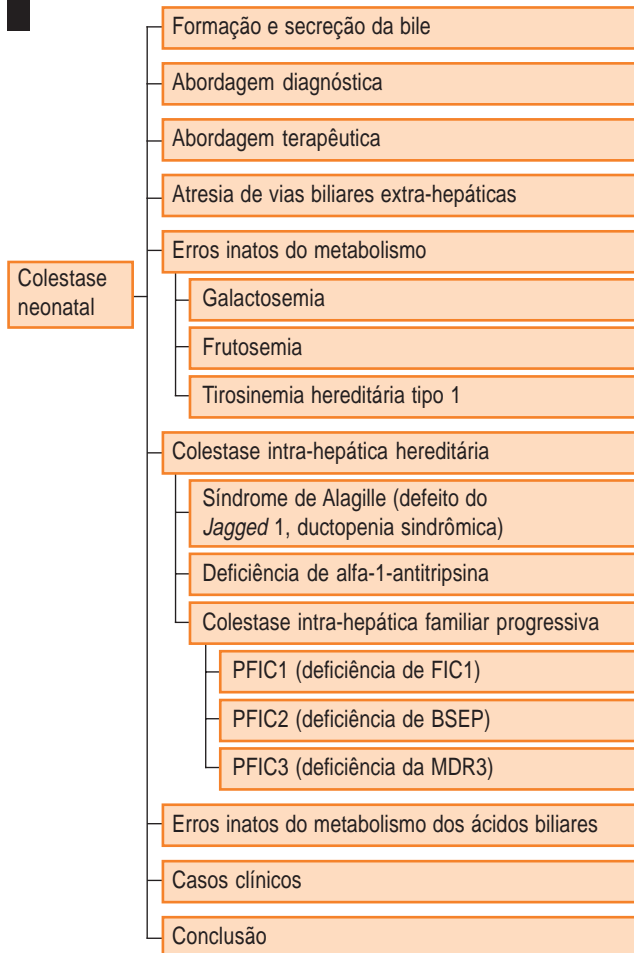
A frequência da colestase neonatal é difícil de ser avaliada, situando-se por volta de 1:2.500 nascidos vivos,² e seu diagnóstico diferencial inclui um grande número de doenças. Para melhor entendimento das causas de colestase, é importante compreender, mesmo que de modo resumido, os mecanismos de formação e secreção biliar.

OBJETIVOS

Após a leitura deste capítulo, espera-se que o aluno possa:

- conhecer os mecanismos de formação e secreção biliar;
- realizar o diagnóstico diferencial da colestase neonatal;
- revisar os processos patológicos específicos que se manifestam com colestase neonatal.

ESQUEMA CONCEITUAL



■ FORMAÇÃO E SECREÇÃO DA BILE

A formação e a secreção da bile são essenciais para a **manutenção da função hepática normal**. Ambos os processos são regulados pela unidade funcional formada pelos hepatócitos e pelas células epiteliais dos dutos biliares (colangiócitos), que mantêm continuidade com os dutos biliares extra-hepáticos. A secreção biliar através dos dutos biliares é um processo dinâmico, regulado pelos ácidos biliares e por outros componentes da bile.

O processo de formação da bile inicia-se com a captação de solutos do sangue pelos hepatócitos, continuando com o transporte intracelular entre as organelas e a secreção de novos substratos formados através da membrana canalicular. Dessa forma, o processo de 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 e, em seguida, para a luz duodenal por meio dos ductos biliares.³



LEMBRAR

A membrana canalicular, de modo diferente da membrana basolateral, é rica em colesterol, esfingomielina e transportadores *ATP-binding cassette* (ABC), que funcionam como bomba de exportação dos ácidos biliares e de uma variedade de solutos.

Dois importantes membros da superfamília de transportadores ABC são a bomba de transporte de sais biliares (*bile salt export pump* – BSEP, *ABCB11*) e a proteína de resistência multidrogas 3 (MDR3, *ABCB4*), envolvida no **transporte dos fosfolipídeos**. O papel essencial dessas moléculas, recentemente identificadas na secreção biliar normal, destaca a relação entre os diferentes passos metabólicos e propicia a identificação de síndromes colestáticas específicas em crianças e em adultos.

O **principal mecanismo das diferentes formas de colestase intra-hepática hereditária** é a alteração do transporte canalicular dos ácidos biliares ou fosfolipídeos. Mutações do BSEP e do MDR3 resultam em entidades que cursam com colestase, denominadas colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC, do inglês *progressive familial intrahepatic cholestasis*) tipos 2 e 3, respectivamente.



LEMBRAR

Outra proteína cuja mutação é responsável pelo desenvolvimento da colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 1 é a FIC1 (*ATP8B1*).⁴

A Figura 1 descreve de modo esquemático os mecanismos de formação e de excreção biliar.

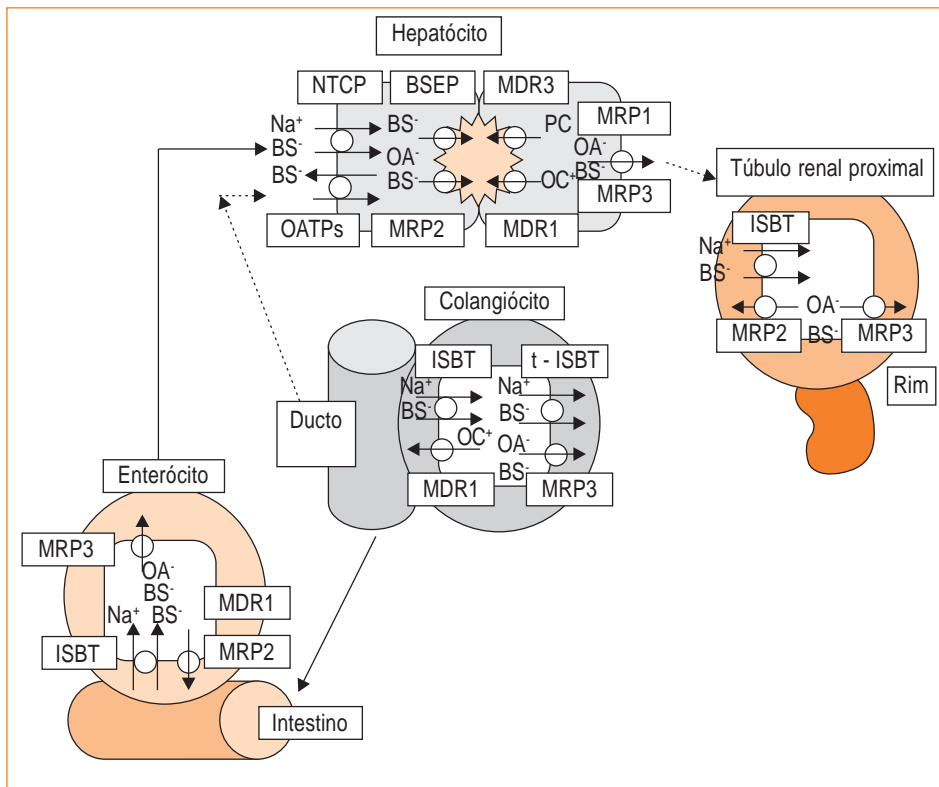


Figura 1 – Sistema de transporte hepatobiliar no fígado e nos tecidos extra-hepáticos. O sal biliar é capturado pelos hepatócitos via NTCP (basolateral Na^+ /taurocholate cotransporter) e OATs (organic anion transporting proteins). Os sais biliares monovalentes são excretados pela bomba de exportação do sal biliar canalicular (bile salt export pump - BSEP), enquanto o sal biliar bivalente junto com conjugados aniônicos (AO^-) são excretados pela bomba de exportação conjugado canalicular (MRP2). A bomba de exportação de fosfolípido (MDR3) facilita a excreção de fosfatidilcolina (PC), o que forma micelas na bile com o sal biliar e o colesterol. Drogas catiônicas (OC^+) são excretadas pela bomba de exportação de multidrogas (MDR1). Outra isoforma basolateral de MRP1 and MRP3 (multidrug resistance-associated protein) fornece uma rota alternativa para a eliminação do sal biliar e do sal não-biliar OA^- dos hepatócitos para a circulação sistêmica. O sal biliar é reabsorvido no íleo terminal ISBT (Ileal Na^+ -dependent bile salt transporter) e excretado pelo MRP3. Mecanismos semelhantes existem nos túbulos renais proximais e nos colangiócitos, em que uma adicional t-ISBT (truncated isoform) pode estar envolvida na excreção do sal biliar dos colangiócitos. MRP2 também está presente na membrana apical dos enterócitos e nos túbulos renais proximais, enquanto o MDR1 também é encontrado no intestino e nos ductos biliares
Fonte: Trauner e Boyer (2003).⁴



1. Analise as afirmações sobre a formação e a secreção da bile.
 - I. Ambos os processos são essenciais para a manutenção da função hepática normal.
 - II. Ambos os processos são regulados pela unidade funcional formada pelos hepatócitos e pelas células epiteliais dos dutos biliares (colangiócitos), que mantêm continuidade com os dutos biliares extra-hepáticos.
 - III. A secreção biliar através dos dutos biliares é um processo dinâmico, regulado unicamente pelos ácidos biliares.

Quais estão corretas?

- A) Apenas a II e a III.
- B) Apenas a I e a III.
- C) Apenas a I e a II.
- D) Nenhuma.

Resposta no final do capítulo

2. Qual é o principal mecanismo das diferentes formas de colestase intra-hepática hereditária?

.....

.....

.....

.....

3. Descreva, de modo esquemático, no quadro a seguir, os mecanismos de formação e de excreção biliar.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O recém-nascido apresenta uma reconhecida **propensão colestática**, por imaturidade dos mecanismos relacionados à produção da bile, especialmente no que se refere ao metabolismo dos ácidos biliares. Dessa forma, no período neonatal, a colestase é uma **manifestação clínica frequente** e o seu **diagnóstico diferencial é amplo**, englobando doenças com diferentes prognósticos, como demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COLESTASE NEONATAL
I – Causas intra-hepáticas
Colestase associada à infecção <ul style="list-style-type: none">■ Vírus (citomegalovírus, herpes vírus simples, vírus da hepatite B, HIV, parvovírus B19, outros)■ Bactérias (infecção do trato urinário, sepses, listeria, sífilis e outros)■ Protozoários (toxoplasmose)
Doenças metabólicas <ul style="list-style-type: none">■ Defeito no ciclo da ureia (colestase neonatal associada à deficiência de citrina, deficiência de arginase)■ Desordens do metabolismo de metais (hemocromatose neonatal, sobrecarga infantil de cobre – não-wilsoniana)■ Desordens do metabolismo de lipídios (doença de Niemann-Pick tipo C, doença de Wolman, doença de depósito de éster de colesterol)■ Desordens do metabolismo do carboidrato (galactosemia, frutosemia, glicogenose tipo 4)■ Desordens do metabolismo de aminoácidos (tirosinemia)■ Hepatopatias mitocondriais
Formas hereditárias da colestase intra-hepática
<i>Desordens dos transportadores de membrana ou de secreção</i> <ul style="list-style-type: none">■ Deficiência dos transportadores dos ácidos biliares – deficiência de BSEP (progressiva e persistente: PFIC2; benigna e recorrente: BRIC2)■ Deficiência dos transportadores de fosfolípidos – deficiência do MDR3 (PFIC3)■ Deficiência do transportador de íons – CFTR (fibrose cística)■ Deficiência de FIC1 (progressiva e persistente: PFIC1 e doença de Byler; benigna e recorrente: BRIC1)■ Ictiose neonatal – síndrome da colangite esclerosante■ Artrogripose■ Síndrome de Aagaens (síndrome da colestase com linfedema)■ Deficiência de alfa-1-antitripsina
<i>Desordens da biossíntese ou conjugação dos ácidos biliares</i> <ul style="list-style-type: none">■ Deficiência da 3β-hidroxiesteroide Δ5-C27 esteroide desidrogenase/isomerase■ Deficiência da 3-oxosteroide 5β-redutase■ Deficiência da oxisterol 7 α-hidrolase■ Deficiência de BAAT (<i>bile transporter – familial hypercholanemia</i>)■ Deficiências secundárias (distúrbios peroxissomais: síndrome de Zellweger)
<i>Desordens da embriogênese</i> <ul style="list-style-type: none">■ Síndrome de Alagille (defeito de <i>Jagged 1</i>)■ Malformação da placa ductal (ARPKD, ADPLD, doença de Caroli)
<i>Não-classificadas</i> <ul style="list-style-type: none">■ Síndrome de McCune-Albright■ Defeito funcional de Villin■ Cirrose infantil indiana

(Continua)

Síndromes endócrinas

- Hipotireoidismo
- Pan-hipopituitarismo

Síndromes genéticas

- Síndrome de Down
- Outras trissomias
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Zellweger

Doenças de depósito

- Doença de Gaucher

Fármacos e toxinas (tóxicas)

- Endotoxemia, colestase associada à nutrição parenteral, hidrato de cloral, antibióticos e outras drogas

Hipoxia/hipoperfusão**Outras**

- Lúpus neonatal
- Doença de Caroli
- Síndrome da bile espessa
- Histiocitose X
- Síndrome de ativação macrófaga (linfo-histiocitose hemofagocítica)

Idiopáticas

- Hepatite neonatal idiopática
- Ductopenia não-sindrômica

II. Causas extra-hepáticas

- Atresia de vias biliares extra-hepáticas
- Cisto de colédoco
- Perfuração espontânea das vias biliares
- Coledocolitíase
- Colangite esclerosante neonatal
- Estenose das vias biliares
- Compressão externa das vias biliares (massas ou tumores)

BSEP = Bomba de transporte dos sais biliares; MDR3 = Proteína de resistência multidrogas 3; PFIC = Colestase intra-hepática familiar progressiva; BRIC = Colestase intra-hepática benigna recorrente; CFTR = Regulador transmembrana da fibrose cística; ADPLD = Doença hepática policística autossômica dominante; ARPKD = Doença renal policística autossômica recessiva.

Fonte: Modificado de Balistreri e Bezerra (2006).⁵

Importantes progressos na descoberta de muitas doenças e na elucidação de seus mecanismos fisiopatológicos ocorreram nas últimas três décadas. Na década de 70, o diagnóstico diferencial do recém-nascido com aumento da bilirrubina direta se limitava à atresia biliar, que era responsável por 25% dos casos; às infecções, como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e outros vírus (3%); e a algumas doenças genético-metabólicas, como galactosemia, tirosinemia, fibrose cística e miscelâneas (7%).

Ainda na década de 70, a maioria dos pacientes (65%) era designada como portadora de hepatite neonatal idiopática, um termo conveniente para definir os pacientes portadores de colestase, sem causa específica ou diagnóstico etiológico. Nas últimas décadas, uma grande mudança desse perfil ocorreu graças aos **avanços da genética molecular**, que permitiu o reconhecimento de muitas doenças que antes eram classificadas como hepatite neonatal idiopática.



Os maiores progressos ocorreram no campo dos erros inatos do metabolismo e nas alterações genéticas de processos fundamentais do metabolismo ou da função excretora hepática, como alteração da fisiologia da membrana (transporte); biossíntese de ácidos biliares; ou disfunção de organelas.

Atualmente, a atresia biliar continua sendo responsável por 25% dos casos de colestase neonatal, enquanto a hepatite neonatal idiopática por apenas 15%. Os demais pacientes apresentam deficiência de alfa-1-antitripsina (10%); doenças metabólicas (20%); infecções virais (5%); e causas hereditárias de colestase intra-hepática como síndrome de Alagille, colestase intra-hepática familiar progressiva e erro inato do metabolismo dos ácidos biliares (25%); lembrando que a prevalência das infecções virais varia entre as diferentes regiões.⁵



LEMBRAR

Avanços ocorreram, especialmente, no esclarecimento das doenças metabólicas e das causas hereditárias da colestase intra-hepática.

A **prioridade na avaliação** é investigar se a colestase é secundária a causas intra-hepáticas, como infecções e doenças genético-metabólicas, que necessitam de tratamento clínico urgente; ou se é decorrente de causas extra-hepáticas, como a atresia de vias biliares extra-hepáticas, que exige correção cirúrgica precoce.

Quanto às causas infecciosas, a sífilis, a toxoplasmose, a rubéola e a citomegalovirose podem cursar com colestase. Além disso, as infecções bacterianas podem resultar em icterícia colestática, merecendo destaque a infecção do trato urinário por *Escherichia coli*. Nos **pacientes com sepse**, o comprometimento hepático pode ser apenas um componente do envolvimento de múltiplos órgãos. Nesses, a antibioticoterapia adequada e o tratamento de suporte intensivo propiciam a possibilidade de recuperação.

De modo diferente, se estiver presente o aumento do INR (*international normalized ratio*) e o lactente não estiver séptico, **distúrbios que se apresentam com insuficiência hepática fulminante no neonato** devem ser considerados, como a hemocromatose, a tirosinemia, a galactosemia, a frutosemia e as citopatias mitocondriais.



Apesar de os transtornos que cursam com insuficiência hepática fulminante serem incomuns, um alto grau de suspeição deve ser mantido, já que o início imediato do tratamento é a única esperança de sobrevivência.³



Nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros, que requerem nutrição parenteral prolongada, alteração hepática que cursa com colestase representa um importante problema.

A **etiologia** da colestase neonatal relacionada à nutrição parenteral ainda não está totalmente elucidada, mas parece ser decorrente de jejum prolongado com ausência do estímulo enteral, de efeitos tóxicos dos componentes da nutrição parenteral ou da falta de nutrientes específicos e dos relacionados à doença do paciente. Nesses casos, deve-se, se possível:

- iniciar nutrição enteral;
- rever as soluções parenterais;
- utilizar nutrientes específicos como taurina e colina;
- prescrever fármacos, como o ácido ursodesoxicólico;
- tratar a doença de base.



Se houver progressão da doença hepática, o transplante hepático pode ser considerado.⁶



LEMBRAR

Na abordagem etiológica, deve-se avaliar não somente a história clínica completa do paciente, mas também o exame físico minucioso e os exames complementares.

Do **ponto de vista clínico**, a colestase se manifesta por icterícia, hipocolia/acolia fecal, colúria, prurido e xantomas. Quando a icterícia está presente, a doença é facilmente reconhecida. Entretanto, em alguns lactentes colestatícos, as consequências da deficiência das vitaminas lipossolúveis podem ser os únicos sinais/sintomas da presença de colestase. Nessas crianças, a **hiperbilirrubinemia** pode não ser clinicamente evidente, e o atraso no diagnóstico pode causar graves problemas, como a hemorragia intracraniana decorrente da deficiência de vitamina K.



Enfatiza-se que a coloração das fezes e da urina faz parte da avaliação do paciente icterício, pois a detecção da hipocolia/acolia fecal pode contribuir para o diagnóstico precoce dos pacientes colestatícos. Por esse motivo, alguns países já estão utilizando a escala colorimétrica das fezes para seguimento dos recém-nascidos e lactentes⁷ (Figura 2).

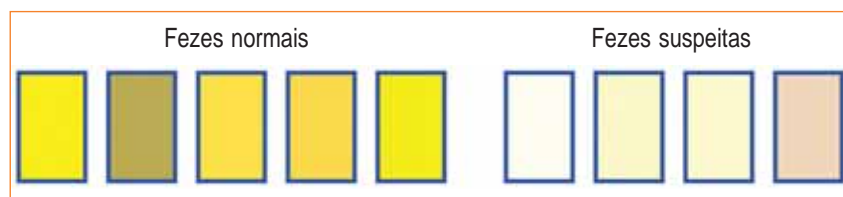


Figura 2 – Escala cromática das cores das fezes. Estabelece as cores de fezes normais e as suspeitas em relação à presença de colestase neonatal.

Fonte: Jacquemim (2007).⁷

Devido à diminuição do fluxo biliar, substâncias excretadas na bile, como ácidos biliares e colesterol, elevam-se na corrente sanguínea e devem ser dosadas na **avaliação laboratorial** dos pacientes colestáticos.



4. Por que o recém-nascido apresenta uma reconhecida propensão colestática?

.....
.....
.....
.....

5. Complete o quadro com informações sobre o diagnóstico diferencial de colestase neonatal.

Diagnóstico diferencial de colestase neonatal
I – Causas intra-hepáticas
Colestase associada à infecção
Doenças metabólicas
Formas hereditárias da colestase intra-hepática
Síndromes endócrinas
Síndromes genéticas
Doenças de depósito
Fármacos e toxinas
Idiopáticas
Outras
II. Causas extra-hepáticas



6. Assinale a alternativa INCORRETA sobre a abordagem diagnóstica da colestase neonatal.

- A) A prioridade na avaliação é investigar se a colestase é secundária a causas intra-hepáticas, como infecções e doenças genético-metabólicas, que necessitam tratamento clínico urgente; ou se é decorrente de causas extra-hepáticas, como a atresia de vias biliares extra-hepáticas, que exige correção cirúrgica precoce.
- B) As infecções bacterianas podem resultar em icterícia colestatática, merecendo destaque a infecção do trato urinário por *Escherichia coli*.
- C) Nos pacientes com sepse, o comprometimento hepático pode ser apenas um componente do envolvimento de múltiplos órgãos. Nesses, a antibioticoterapia adequada e o tratamento de suporte intensivo propiciam a possibilidade de recuperação.
- D) Se estiver presente o aumento do INR e o lactente não estiver séptico, distúrbios que se apresentam com insuficiência hepática fulminante no neonato devem ser desconsiderados.

Resposta no final do capítulo

7. Por que nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros, que requerem nutrição parenteral prolongada, a alteração hepática que cursa com colestase representa um importante problema?

.....
.....
.....
.....

8. Marque **V** (verdadeiro) ou **F** (falso) em relação à abordagem diagnóstica da colestase neonatal.

- A) () A etiologia da colestase ainda não está totalmente elucidada, mas parece ser decorrente de jejum prolongado com ausência do estímulo enteral, de efeitos tóxicos dos componentes da nutrição parenteral ou da falta de nutrientes específicos e dos relacionados à doença do paciente.
- B) () Se houver progressão da doença hepática, o transplante hepático não pode ser considerado.
- C) () Na abordagem etiológica, deve-se avaliar não somente a história clínica completa do paciente, mas também o exame físico minucioso e os exames complementares.
- D) () Do ponto de vista clínico, a colestase se manifesta por icterícia, hipocolia/acolia fecal, colúria, prurido e xantomas. Quando a icterícia está presente, a doença é facilmente reconhecida.

Respostas no final do capítulo

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As complicações relacionadas à colestase crônica são graves e independem da etiologia. A retenção dos constituintes da bile e a redução da concentração intraluminal (intestinal) dos sais biliares desencadeiam uma série de eventos, como a icterícia, o prurido, a deficiência de vitaminas, a desnutrição e a progressão da hepatopatia, como demonstrado na Figura 3.

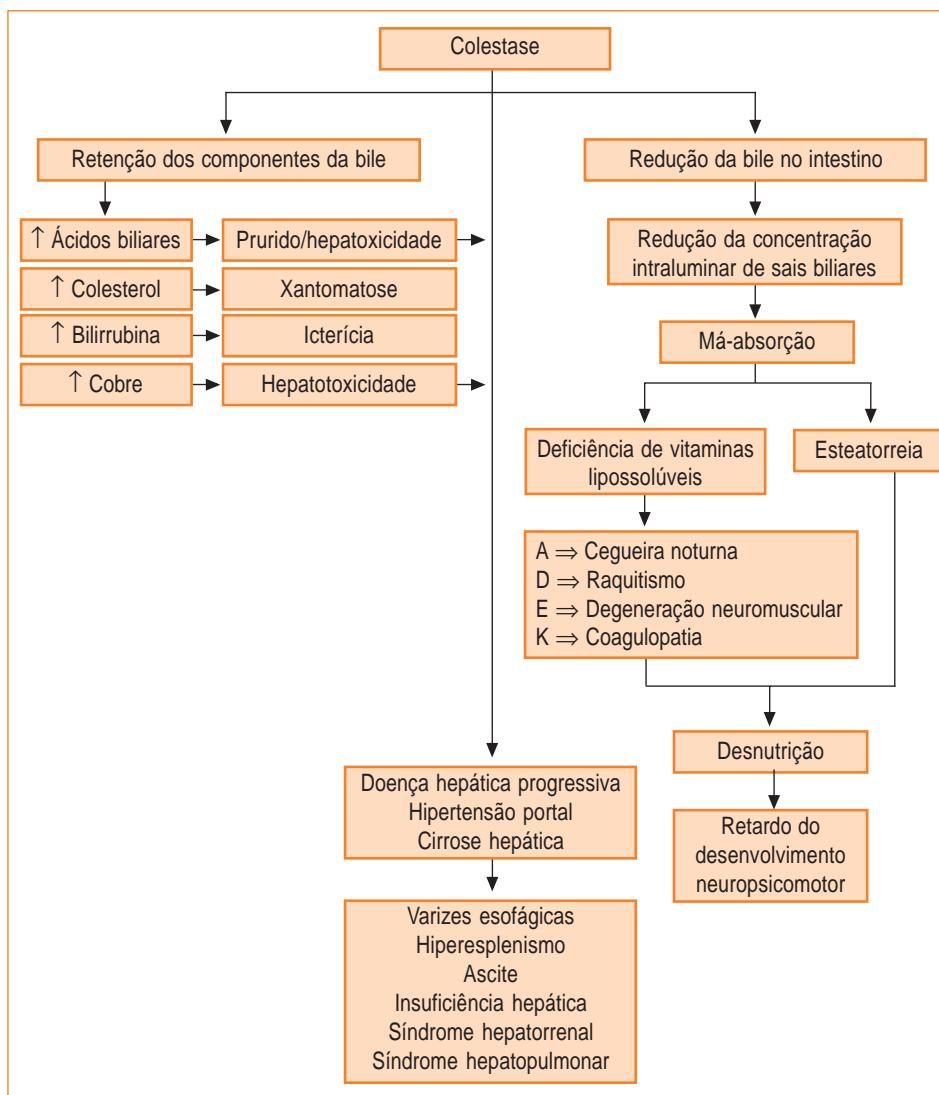


Figura 3 – Complicações da colestase crônica.
Fonte: Modificado de Carvalho e colaboradores (2007).⁹

A **abordagem terapêutica da colestase** envolve tanto um tratamento inespecífico, direcionado para as consequências da colestase, de modo independente do que a esteja ocasionando, quanto um tratamento específico, conforme a doença em questão.

O **tratamento inespecífico** tem como objetivo atenuar as complicações da colestase, como a má-absorção. A avaliação nutricional do paciente, as recomendações dietéticas e a reposição de vitaminas se revestem de grande importância, pois manter o paciente em bom estado nutricional influencia no estado geral da criança, no índice de infecções e na evolução pós-transplante hepático.



LEMBRAR

A avaliação nutricional deve incluir a medida de peso, estatura, circunferência braquial e prega tricóptica. Em vista da retenção hídrica e da presença de visceromegalias comumente observadas nos pacientes hepatopatas, a avaliação isolada do peso não é um bom indicador nutricional nesses pacientes.

O **tratamento específico** depende da entidade envolvida. Neste capítulo, abordar-se-ão a atresia de vias biliares extra-hepáticas, por constituir a principal indicação de transplante hepático na faixa etária pediátrica; as colestases intra-hepáticas familiares e as doenças metabólicas. Os dois últimos grupos, por terem apresentado grandes avanços nas últimas décadas.



9. Como deve ser feita a abordagem terapêutica da colestase neonatal?

.....

10. Quais são as complicações da colestase crônica na criança?

.....

■ ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICAS

A atresia de vias biliares extra-hepáticas (**AVBEH**), definida como ausência ou obliteração dos ductos biliares extra-hepáticos, constitui, ainda hoje, a principal causa de transplante hepático em crianças.¹ Apesar dos inúmeros esforços mundiais, o único tratamento disponível continua sendo o cirúrgico, a portoenterostomia de Kasai e suas modificações.



Crianças não-tratadas vão a óbito na totalidade, por complicações relacionadas à hipertensão portal e à cirrose hepática, e, mesmo os casos tratados necessitam, em sua maioria, do transplante hepático. A divulgação de conhecimentos que facilitem o diagnóstico da AVBEH é de extrema importância, pois o prognóstico é melhor se a criança for submetida ao tratamento cirúrgico (portoenterostomia) dentro dos primeiros 2 meses de vida.⁸

A AVBEH é uma patologia que acomete recém-nascidos e lactentes, e sua incidência é um pouco maior no Japão [1:9.600 nascidos vivos (nv)]⁹ do que nos Estados Unidos (1:14.000 nv)¹⁰ e no Reino Unido (1:15.000 nv),¹¹ com pequeno predomínio do sexo feminino (1,2:1).¹² A **obstrução do lúmen dos ductos biliares** pode acometer qualquer ponto da árvore biliar extra-hepática, sendo o sítio da obliteração a base para a classificação dos tipos de atresia,¹³ como demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2

CLASSIFICAÇÃO DA AVBEH, CONFORME O LOCAL DA OBLITERAÇÃO DOS DUCTOS BILIARES EXTRA-HEPÁTICOS		
Tipo	Prevalência	Características
Tipo 1	~ 5%	Acomete o ducto biliar comum (colédoco), e os ductos proximais são pérvios. A vesícula, em geral, contém bile.
Tipo 2	~ 3%	Acomete os ductos hepáticos, a vesícula não contém bile e a transecção dos remanescentes proximais demonstra dois lumens biliares distintos.
Tipo 3	> 90%	Atresia envolvendo os ductos hepáticos direito e esquerdo. A obstrução se estende ao <i>porta hepatis</i> e não existem lumens proximais para anastomose no <i>porta hepatis</i> .

Fonte: Carvalho e Colaboradores (2007).⁸

Conforme a época em que ocorre a obliteração das vias biliares, a atresia pode apresentar-se de duas formas: a embrionária, ou fetal, e a clássica ou perinatal. A embrionária é responsável por 20% dos casos¹⁴ e, nela, a árvore biliar extra-hepática pode não ter sido formada, e a associação com más-formações estruturais são comumente observadas.¹⁵

A anomalia mais frequente é a **síndrome da poliesplenia**, uma alteração da lateralidade observada em 8 a 12% dos portadores de atresia e caracterizada pela presença de poliesplenia ou asplenia associada a fígado na linha média, interrupção da veia cava inferior, veia porta pré-duodenal, *situs inversus* e/ou má rotação intestinal.¹⁴

Outras más-formações congênicas podem ser observadas, como anormalidades cardíacas, pâncreas anular, síndrome dos cílios imóveis, atresia duodenal, atresia esofágica, rins policísticos, fissura palatina e atresia jejunal.¹⁶



LEMBRAR

Na forma perinatal, os ductos biliares são pérvios ao nascimento, mas uma reação inflamatória e esclerosante, decorrente de algum dano perinatal, resulta na obliteração da árvore biliar. É responsável por 80% dos casos de atresia e, em geral, não se associa às más-formações.¹⁴

Os **sinais clínicos que caracterizam a AVBEH** são a icterícia, a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia. São observados tanto na forma embrionária, quanto na perinatal. Entretanto, quanto à idade de início e aos sintomas associados, essas duas formas podem manifestar-se de diferentes maneiras, como descrito a seguir.

As crianças portadoras da **forma embrionária**, em geral, apresentam icterícia de início precoce, nas primeiras três semanas de vida. Como a icterícia fisiológica pode ser continuada com a colestática é comum que o paciente não relate período anictérico. Esses pacientes apresentam, usualmente, baixo peso ao nascimento, e a investigação adicional pode revelar a associação com outras más-formações.¹⁴

Na **forma perinatal**, os pacientes apresentam bom peso de nascimento, fezes coradas nos primeiros dias de vida e aspecto saudável, apesar da icterícia, que se inicia, tipicamente, entre a segunda e a sexta semanas de vida. Nessa fase, as fezes, que estavam inicialmente pigmentadas, tornam-se progressivamente acólicas, e a urina, escura (colúria).¹⁶



Deve-se enfatizar que a icterícia pode ser leve, apesar da obstrução das vias biliares. Principalmente em pacientes com pele escura, a alteração da cor da pele pode não ser muito evidente, podendo ser observadas apenas esclerótidas discretamente ictéricas. Assim como no início do quadro, a criança se encontra, habitualmente, em bom estado geral e com peso adequado, muitas vezes, a icterícia leve é negligenciada, e o diagnóstico é feito tardiamente.

Nas fases mais adiantadas, pode-se observar esplenomegalia, circulação colateral, ascite, hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofagogástricas e outros sinais e sintomas decorrentes da hipertensão porta e da cirrose hepática.¹²

Do ponto de vista laboratorial, os pacientes apresentam elevação da bilirrubina total (BT), com predomínio da bilirrubina direta ou conjugada. Todavia, de modo interessante, a BT é raramente maior do que 12mg/dL, podendo ser tão baixa como 5mg/dL a 8mg/dL; e a BD é usualmente menor do que 8mg/dL, a despeito da obstrução completa das vias biliares.¹⁴

Quanto às **enzimas hepáticas**, em geral, as canaliculares, gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) encontram-se mais elevadas do que as tissulares, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Merece destaque especial a GGT, pois a fosfatase alcalina também tem origem óssea. A elevação dos ácidos biliares é universal nesses pacientes.¹⁴

A função hepática, avaliada pelo nível de albumina e dos fatores da coagulação, encontra-se dentro da normalidade, nas fases iniciais da doença, podendo-se detectar hipoalbuminemia e coagulopatia nos pacientes cirróticos.



LEMBRAR

É importante lembrar que o **INR** pode estar alterado apenas pela deficiência de vitamina K.¹³

A **ecografia**, avaliando as características da vesícula biliar, apresentou sensibilidade de 91,9%, especificidade de 96,7%, valor preditivo positivo de 89,5%, valor preditivo negativo de 97,5% e acurácia de 95,6%, para o diagnóstico de atresia.¹⁷ Outro sinal ecográfico importante é a presença do cordão triangular. Analisando a presença desse cordão nos pacientes atrésicos, Tan Kendrick e colaboradores observaram baixo percentual de falso-negativo e nenhum caso de falso-positivo para o diagnóstico de atresia,¹⁸ e Park e colaboradores demonstraram alta especificidade e valor preditivo positivo de 95%.¹⁹ Apesar da alta especificidade, é importante enfatizar que a ausência desse sinal não é suficiente para descartar o diagnóstico de AVBEH.¹⁶

A **cintilografia hepatobiliar** com ácido iminodiacético marcado com tecnécio (Tc-99m DISIDA) tem valor limitado. Nos casos em que se detecta a presença do radiotraçador no intestino, pode-se afirmar que as vias biliares estão p evias, o que exclui a possibilidade de obstrução das vias biliares. Entretanto, a falha da excreção do isótopo para o intestino, com eliminação urinária, apresenta 50 a 75% de especificidade para o diagnóstico de atresia, a despeito da alta sensibilidade (95%). Isso porque as doenças colestáticas parenquimatosas podem demonstrar o mesmo padrão.²⁰



A biópsia hepática tem papel de destaque no diagnóstico da AVBEH. Os aspectos observados no estudo histopatológico são expansão dos espaços portas, por prolifera o ductular e infiltrado inflamatrio, *plugs* biliares nos d ctulos biliares, forma o de pontes porto-porta, baloniza o e transforma o gigantocit ria dos hepatócitos.

O **principal papel da histologia**  , na verdade, definir se o quadro   obstrutivo ou não. Para tal, a prolifera o dos ductos biliares e a presença de *plugs* nos d ctulos são os achados mais específicos para o diagnóstico de atresia. Com esses parâmetros, a acurácia, a sensibilidade e a especificidade são de 90,5%, 100%, e 75,9%, respectivamente.²¹

Quando a biópsia   realizada em idade precoce, o resultado pode ser falso-negativo, pois os achados característicos, especialmente a prolifera o ductular difusa, podem instalar-se apenas após 9 semanas de idade. Assim, a biópsia hepática deve ser repetida se o paciente não apresentar melhora clínica, até que o diagnóstico seja estabelecido ou a possibilidade de atresia descartada.²²



O diagnóstico definitivo consiste na demonstra o da obstru o fibrosante da árvore biliar extra-hepática durante laparotomia exploradora com colangiografia, pois nenhuma das modalidades diagnósticas disponíveis apresenta sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico da atresia.¹²

Em resumo, se a biópsia   sugestiva de obstru o, está indicada a **laparotomia com colangiografia operatória**, pois apenas esse procedimento pode confirmar ou afastar, definitivamente, a possibilidade de atresia nesse caso. Na realidade, a defini o do diagnóstico continua sendo um desafio, diante do qual a análise de todas as informaçoes permite maior  ndice de acerto.



Quanto ao tratamento da AVBEH, ainda hoje, a única alternativa continua sendo a portoenterostomia, introduzida por Kasai e Suzuki, em 1959.⁸ Nesse procedimento cirúrgico, a drenagem biliar   estabelecida por meio da anastomose de um conduto intestinal   superfície do hilo hepático (*porta-hepatis*), tipo Y-de-Roux, com alça em torno de 40cm². Para se obter fluxo biliar satisfatrio, o importante, segundo Schweizer e colaboradores,   que a disseca o seja realizada além da bifurca o dos ramos da veia porta.²³



Quanto ao **prognóstico**, se a portoenterostomia não for realizada, ocorre implacavelmente a progressão da fibrose, com insuficiência hepática e óbito, com 1 ano em 50 a 80% das crianças, e até os 3 anos em 90 a 100% dos pacientes.^{24,25}

De modo diferente, os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico podem apresentar, basicamente, **três diferentes evoluções**:

- resposta satisfatória, na qual o paciente tem boa evolução clínica, embora possa apresentar discretas alterações das enzimas hepáticas;
- resposta parcial, na qual o paciente apresenta drenagem biliar satisfatória, mas evolui com fibrose hepática progressiva;
- falha terapêutica, situação em que a criança apresenta evolução igual ou mesmo pior à dos pacientes não-tratados.

Os **fatores que influenciam o prognóstico** são:¹⁴

- a idade do paciente no momento da cirurgia;
- a extensão da fibrose hepática no momento da cirurgia;
- o grau de destruição dos ductos biliares intra-hepáticos;
- o número de episódios de colangite ascendente;
- a experiência do cirurgião;
- o local da obliteração das vias biliares;
- a forma da atresia, se embrionária ou fetal.



Um ponto fundamental é a idade do paciente, pois a drenagem biliar satisfatória é observada em até 80% daqueles submetidos à portoenterostomia precocemente, enquanto essa taxa se situa entre 10 a 20% nos lactentes operados com 4 meses.²⁴

Quando o paciente chega tardiamente, com mais de 3 meses, a realização da cirurgia de Kasai se justifica, pois mesmo que o percentual de cura seja menor, existe a possibilidade de adiar a necessidade do transplante hepático. Entretanto, esses pacientes precisam ser selecionados. A **avaliação pré-operatória** deve identificar as crianças com doença hepática avançada, nas quais a cirurgia de Kasai não teria bons resultados e o adiamento do transplante seria prejudicial.²⁴

Quanto ao **local da obstrução na árvore biliar**, os pacientes com ductos biliares proximais péricios e obliteração distal (atresia tipo 1) têm melhor prognóstico do que aqueles que apresentam atresia proximal, estendendo-se para o *porta hepatis*.²⁶ Os portadores das formas embrionárias parecem apresentar pior prognóstico quando comparados àqueles da forma perinatal.²⁷ A evolução insatisfatória das crianças que são submetidas ao Kasai com idade inferior a 30 dias reflete, provavelmente, a diferente patogênese da forma embrionária ou fetal.

Quanto aos **fatores preditivos**, o nível de bilirrubina no pós-operatório é excelente preditor de sobrevida em longo prazo. Níveis menores do que 1,0mg/dL, após 3 meses da cirurgia, associam-se a bom prognóstico, sendo pouco provável a necessidade futura de transplante.²⁸ Essa observação tem um valor prático significativo, pois tem o potencial de identificar pacientes que necessitam maior apoio medicamentoso e nutricional durante o período de progressão da doença.



LEMBRAR

O seguimento dos pacientes deve ser rigoroso, pois pode haver progressão da lesão hepática e instalação da cirrose, a despeito da drenagem biliar satisfatória.

Apenas 11% dos adolescentes e adultos jovens portadores de atresia e submetidos à portoenterostomia não apresentam evidências de doença crônica hepática, sendo considerados “curados”.²⁹ Do total de crianças portadoras de AVBEH, 70 a 80% necessitam do transplante hepático durante as primeiras duas décadas de vida,²⁵ o que torna essa entidade a principal indicação do transplante na faixa etária pediátrica, sendo responsável por 50% dos transplantes realizados em crianças.³⁰ Nenhuma outra patologia, nem na idade adulta, é responsável por essa monta de indicação para o transplante.



O momento do transplante e o estado nutricional do paciente são fatores que influenciam na evolução pós-transplante. Não se deve esperar que o paciente apresente desnutrição e insuficiência hepática terminal para que seja indicado. Os progressos relacionados ao transplante e o encaminhamento adequado dos pacientes proporcionaram um aumento substancial na taxa de sobrevida.³¹

Atualmente, a **sobrevida** em longo prazo das crianças transplantadas portadoras de atresia atinge 80 a 90%.⁹ Se, por um lado, não houve muita evolução nas possibilidades terapêuticas direcionadas à atresia, por outro, em vista das melhores técnicas cirúrgicas e da evolução dos fármacos imunossuppressores, o transplante hepático se tornou um tratamento efetivo na faixa etária pediátrica.³¹

Novas perspectivas relacionadas ao tratamento da AVBEH se baseiam especialmente no papel da disfunção imune na obstrução das vias biliares, o que ainda hoje não é completamente entendido, apesar de constituir o foco de várias pesquisas.³²

Investigações a respeito do interferon gama, das células CD8+,³³ bem como das células T regulatórias, que inibem a resposta imunomediada pelas células T efetoras (células CD4⁺CD25⁺, que atuam de modo dependente do contato; das células T_H3, que agem por meio da liberação do TGF-β; e das células T_R1, que atuam pela produção da IL-10)³⁴ são necessárias, tanto no modelo animal quanto em humanos, para avaliar se esses aspectos seriam potenciais alvos de intervenção terapêutica.



11. O que é a AVBEH?

.....

.....

.....

.....

12. Complete o quadro com informações sobre a classificação da AVBEH.

Tipo	Características
Tipo 1	
Tipo 2	
Tipo 3	



13. Sobre a AVBEH é INCORRETO afirmar que

- A) a anomalia mais frequente é a síndrome da poliesplenia.
- B) outras más-formações congêntas podem ser observadas, como anormalidades cardíacas, pâncreas anular, síndrome dos cílios imóveis e atresia duodenal, atresia esofágica, rins policísticos, fissura palatina e atresia jejunal.
- C) na forma perinatal, os ductos biliares são pérvios ao nascimento, mas uma reação inflamatória e esclerosante, decorrente de algum dano perinatal, resulta na obliteração da árvore biliar.
- D) os sinais clínicos que caracterizam a AVBEH são a icterícia, a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia e são observados somente na forma embrionária.

14. Em relação aos exames complementares, para o diagnóstico de atresia biliar, pode-se afirmar que

- A) a visualização da vesícula biliar na ultrassonografia exclui o diagnóstico de atresia.
- B) a presença do espessamento ecogênico periportal (cordão triangular) apresenta baixa especificidade para o diagnóstico de atresia biliar.
- C) na cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético marcado com tecnécio (Tc-99m DISIDA), a excreção intestinal do traçador em até 24 horas após a sua administração exclui o diagnóstico de atresia de vias biliares em recém-nascidos com icterícia neonatal, pois permite detectar a permeabilidade das vias biliares no momento do exame.
- D) nenhuma das anteriores.

15. Em relação à atresia biliar pode-se afirmar que

- A) a biópsia hepática tem papel de destaque no diagnóstico da AVBEH, pois auxilia a definir, se o quadro é obstrutivo ou não. Para tal, a proliferação dos ductos biliares e a presença de *plugs* nos ductulos são os achados mais específicos para o diagnóstico de atresia biliar.
- B) se a biópsia for realizada em RN, o resultado pode ser falso-negativo, pois os achados característicos, especialmente a proliferação ductular difusa, podem instalar-se apenas após 9 semanas de idade.
- C) se a biópsia for sugestiva de obstrução, a laparotomia com colangiografia operatória está indicada, pois apenas esse procedimento pode confirmar ou afastar, definitivamente, a possibilidade de AVBEH.
- D) Todas as alternativas anteriores estão corretas.

Respostas no final do capítulo

16. Quanto ao prognóstico, se a portoenterostomia não for realizada, ocorre implacavelmente a progressão da fibrose, com insuficiência hepática e óbito, com 1 ano em 50 a 80% das crianças, e até os 3 anos em 90 a 100% dos pacientes. De modo diferente, os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico podem apresentar, basicamente, 3 diferentes evoluções. Quais são elas?

.....

.....

.....

.....

17. Que fatores influenciam na evolução pós-transplante hepático?

.....

.....

.....

.....

■ ERROS INATOS DO METABOLISMO

Vários erros inatos do metabolismo podem relacionar-se à colestase neonatal. Neste capítulo, abordaremos a galactosemia, a frutosemia e a tirosinemia hereditária tipo 1, por serem entidades nas quais os tratamentos específicos disponíveis, se instituídos precocemente, podem evitar alta morbimortalidade.

GALACTOSEMIA

Existem alterações distintas no metabolismo da galactose, conseqüentes à deficiência de diferentes enzimas envolvidas no metabolismo da galactose e classificadas como galactosemia tipo 1 (deficiência de galactose-1-fosfato uridil transferase); tipo 2 (deficiência de galactose-4-epimerase); tipo 3 (deficiência de galactose-1-fosfato uridil difosfogalactose-4-epimerase); e a de Duarte. As **manifestações clínicas** são diferentes para cada uma delas.

Neste capítulo, abordar-se-á apenas a forma clássica ocasionada pela **deficiência de galactose-1-fosfato-UPD-transferase**, que catalisa a segunda etapa na conversão hepática da galactose em glicose (Figura 4).³⁵ Trata-se de um erro inato do metabolismo dos hidratos de carbono, de transmissão autossômica recessiva, muito grave, que põe em risco a vida do paciente, pois apresenta efeitos tóxicos, agudos e crônicos, no fígado e em outros órgãos. As manifestações da doença são devidas ao acúmulo da galactose-1-fosfato (Gal-1-P) e do galactitol.

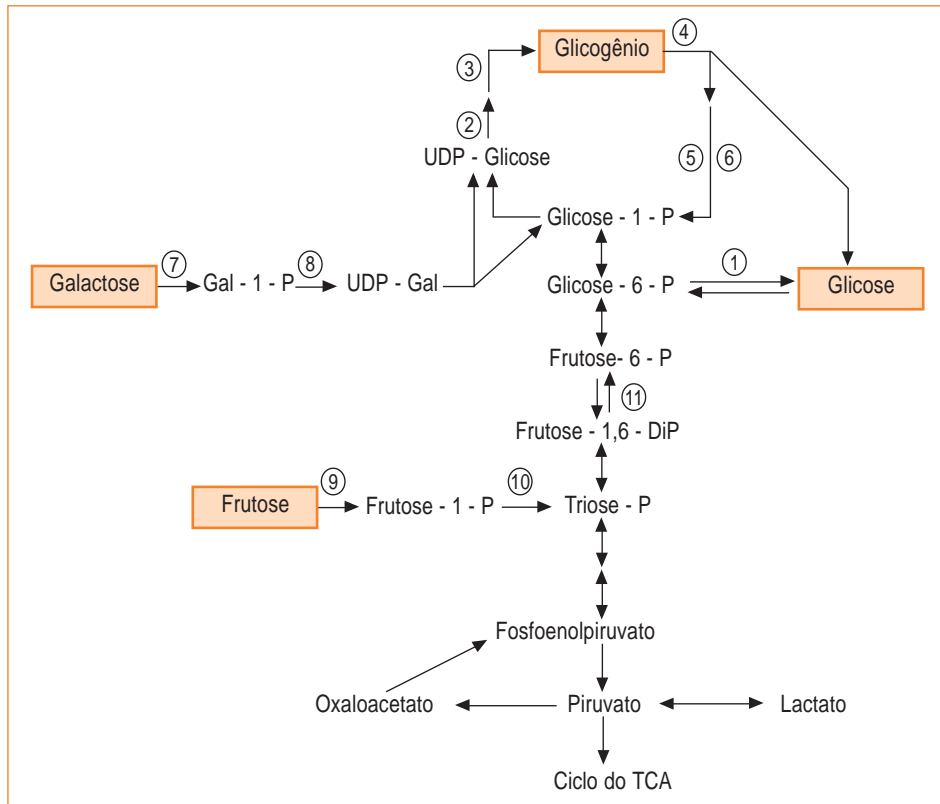


Figura 4 – Sítios de deficiências enzimáticas no metabolismo dos carboidratos. Síntese de glicogênio: (1) glicose-6-fosfatase, (2) glicogênio sintetase, (3) amilo-1,6-glicosidase (ramificadora), (4) 1,4-glican-6-glicosiltransferase (desramificadora), (5) fosforilase, (6) fosforilase quinase. Metabolismo da galactose: (7) galactoquinase, (8) galactose-1-fosfato-UDP-transferase. Metabolismo da frutose: (9) frutoquinase, (10) frutose-1-fosfato aldolase, (11) frutose-1,6-difosfatase.

Fonte: Bezerra (2003).³⁵

Os **sinais e sintomas** se iniciam nos primeiros dias de vida após a ingestão de leite materno ou de fórmula infantil com lactose; podendo-se observar sinais de:

- hipoglicemia;
- vômitos;
- letargia;
- diarreia;
- icterícia;
- hepatomegalia;
- sinais de insuficiência hepática aguda grave;
- tubulopatia renal;
- catarata;
- aumento da pressão intracraniana;
- edema cerebral;
- hemólise.

**LEMBRAR**

A criança pode apresentar-se cirrótica, já ao nascimento. Além disso, alterações na capacidade bactericida e fagocítica dos neutrófilos são comuns, sendo a sepse por *E. coli* muito frequente.

O **retardo mental**, leve a moderado, é comum; e nas meninas expostas continuamente à excessiva quantidade de galactose, pode haver lesão permanente dos ovários, causando o **hipogonadismo hipergonadotrófico do adulto**. É curioso observar que a função gonadal masculina não é alterada nos pacientes portadores de galactosemia.

Do ponto de vista laboratorial, observa-se aumento da galactose sérica e urinária; presença de substâncias redutoras na urina devido à presença de galactose (negativa pelo teste da glicose oxidase); sinais de disfunção hepática, como hipoalbuminemia e coagulopatia; elevação sérica das bilirrubinas e das aminotransferases; acidose metabólica hiperclorêmica e síndrome de Fanconi associada. Assim, a pesquisa de substâncias redutoras na urina é positiva, e a cromatografia de glicídeos demonstra excreção aumentada de galactose.



O diagnóstico da galactosemia é confirmado apenas pela dosagem da atividade da enzima galactose-1-fosfato-UPD-transferase nos eritrócitos, pois a presença de galactose na urina pode relacionar-se a outras doenças hepáticas graves.

A **histopatologia hepática** demonstra a presença de colestase, vacuolização gordurosa difusa e alterações pseudoductulares, com pouca inflamação nos hepatócitos. Nos estágios avançados da doença, pode haver nódulos de regeneração, e a cirrose se torna evidente.



O tratamento da galactosemia se baseia 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 até mesmo óbito por insuficiência hepática.

Apesar da dieta adequada, podem ser observados deficiência ovariana e déficit intelectual, pela exposição intraútero à galactose. O **diagnóstico pré-natal** é possível, sendo recomendada a exclusão da lactose da dieta materna durante a gestação. O início precoce da dieta de restrição parece correlacionar-se com uma evolução favorável, já que essa tem o potencial de prevenir o acúmulo de Gal-1-P no feto em desenvolvimento. A **catarata** regride, mas, em geral, não desaparece completamente com a dieta livre em galactose. Pode persistir uma fibrose portal ou perilobular residual, mas a cirrose é um evento raro nos casos tratados precocemente.

FRUTOSEMIA

Atualmente, três distúrbios do metabolismo da frutose já são bem conhecidos:³⁵

- a deficiência da frutose-1-fosfato aldolase (intolerância hereditária à frutose),
- a diminuição da atividade da frutoquinase (frutosúria essencial),
- a deficiência da frutose-1,6-difosfatase (ver Figura 4, apresentada anteriormente).



LEMBRAR

A deficiência da frutose-1-fosfato aldolase, transmitida por caráter autossômico recessivo, cursa com acúmulo de frutose-1-fosfato no fígado, rim e epitélio de intestino delgado.

O **início dos sintomas** ocorre quando alimentos contendo sacarose/frutose são introduzidos na dieta. As manifestações clínicas da doença são náuseas, vômitos (recorrentes e persistentes), diarreia, icterícia, hepatomegalia, hipoglicemia, hipodesenvolvimento, tubulopatia renal, anemia, trombocitopenia, insuficiência hepatocelular e cirrose hepática.



É muito importante a relação cronológica observada entre a introdução da frutose na dieta e o início das manifestações clínicas. A aversão aos alimentos doces também é frequente.

Do **ponto de vista laboratorial**, observa-se pesquisa positiva de substâncias redutoras na urina, e a cromatografia de glicídeos revela a presença de frutosúria. O **diagnóstico** é confirmado pela determinação da atividade da frutose-1-fosfato-aldolase em material da biópsia hepática ou intestino delgado, pela pesquisa da mutação ou pelo teste intravenoso de tolerância à frutose. Esse último, se possível, deve ser evitado.

Os **achados laboratoriais**, reversíveis com uma rigorosa exclusão da frutose da dieta, incluem hipoglicemia (após ingestão de frutose), hipofosfatemia, elevação das aminotransferases séricas, hiperbilirrubinemia, hiperuricemia, aumento da excreção dos uratos, acidose hiperclorêmica, hiperlactatemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, anemia e trombocitopenia.

Os altos níveis de F-1-P encontrados nos pacientes com deficiência de aldolase inibem tanto a gliconeogênese como a glicogenólise, contribuindo, dessa forma, para a hipoglicemia.

A **histologia hepática** revela presença de esteatose associada à fibrose portal não-inflamatória e acentuada formação pseudoacinar, que ocasiona a ruptura dos cordões de hepatócitos. Cilindros biliares e fibrose portal e lobular podem estar presentes. A cirrose se desenvolve caso não seja instituída a dieta com exclusão de frutose.



O tratamento da frutosemia consiste em dieta de exclusão de frutose, sacarose e sorbitol, pois esse último é metabolizado em frutose.

TIROSINEMIA HEREDITÁRIA TIPO 1

A tirosinemia hepatorenal ou tirosinemia hereditária tipo 1 (TH1) é um distúrbio grave do metabolismo da tirosina, de herança autossômica recessiva, ocasionada pela deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase (FAH), que impede o metabolismo da tirosina e ocasiona o acúmulo de metabólitos tóxicos (Figura 5).³⁵ Desses, o fumarilacetoacetato e seus metabólitos secundários, succinilacetoacetato e succinilacetona, são compostos hepatotóxicos e ocasionam doença hepática grave, enquanto o acúmulo do maleilacetoacetato ocasiona lesão tubular e pode estar envolvido na lesão renal observada nos pacientes com TH1.

Outro produto secundário tóxico que se acumula, denominado **acetoacetona**, inibe a enzima porfirina sintética ácido delta-aminolevulínico (δ -ALA) desidratase, que é responsável pela conversão de δ -ALA em porfobilinogênio. Essa inibição secundária leva ao aumento dos níveis de δ -ALA, que é neurotóxica e provoca crises neurológicas da tirosinemia hepatorenal.

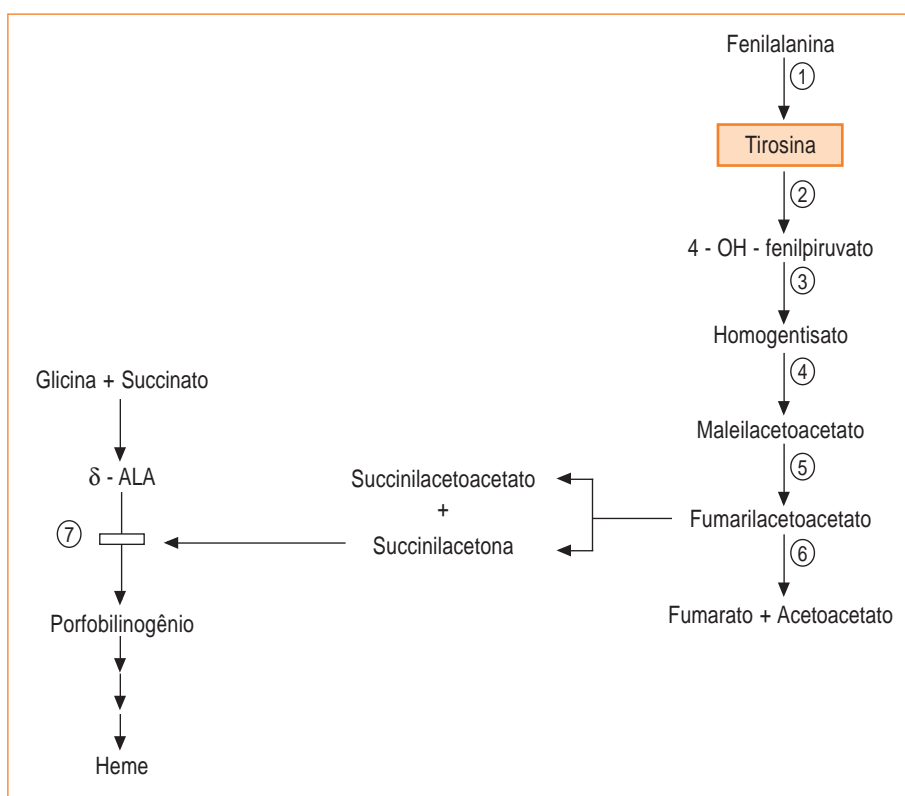


Figura 5 – Metabólitos intermediários da via de degradação da fenilalanina-tirosina. As enzimas representadas por números são (1) fenilalanina hidroxilase, (2) tirosina aminotransferase, (3) p-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, (4) homogentisato oxidase, (5) maleilacetoacetato isomerase, e (6) fumarilacetoacetato hidrolase. Na ausência de fumarilacetoacetato hidrolase (tirosinemia hereditária tipo 1), fumarilacetoacetato é metabolizado por via acessória do metabolismo, ocasionando a produção de succinilacetoacetato e succinilacetona. O acúmulo de succinilacetona induz a um bloqueio secundário na biossíntese do heme por meio da inibição do ácido δ -aminolevulínico desidratase (7). O NTBC bloqueia a via de degradação da tirosina pela inibição da p-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (3), impedindo, dessa forma, o acúmulo de precursores metabólicos tóxicos. **Fonte:** Bezerra (2003).³⁵



Sugerem o diagnóstico da TH1 a presença de icterícia, coagulopatia, insuficiência hepática, hepatomegalia, raquitismo, vômitos, diarreia, hipodesenvolvimento, anemia, hipoglicemia, edema, ascite e sintomas urinários. As manifestações da doença podem apresentar-se de forma aguda ou crônica.

A **forma aguda** tem início geralmente no primeiro mês de vida e se manifesta com uma disfunção progressiva do fígado e pela síndrome renal de Fanconi. Os sinais clínicos e os sintomas incluem retardo no ganho pênodo-estatural, anorexia, hepatoesplenomegalia, ascite e diátese hemorrágica. O **sangramento** é frequentemente desproporcional à magnitude da disfunção hepática. A icterícia é pouco frequente na fase inicial da doença e, quando presente, o seu grau é variável. Se não tratados, os lactentes geralmente falecem durante o primeiro ano de vida.

A **forma crônica** tem início mais gradual, e os achados clínicos são de menor gravidade. As principais manifestações são o raquitismo resistente à vitamina D e as crises neurológicas, as quais são muito mais frequentes nessa forma do que na forma aguda. Podemos encontrar, ainda, dor abdominal intermitente, baixo ganho pênodo-estatural, vômitos, diarreia e, eventualmente, cirrose.



LEMBRAR

Uma complicação importante da tirosinemia é o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular que foi relatado em até 37% dos pacientes, com mais de 2 anos, atingindo, principalmente, os portadores da forma crônica da doença.



O diagnóstico de tirosinemia é sugerido pela presença de níveis séricos aumentados de tirosina e metionina, elevação importante da alfa-fetoproteína sérica e coagulopatia, sendo confirmado pela presença de succinilacetona e succinilacetoacetato na urina. O déficit enzimático pode ser detectado em fibroblastos.

Na **histologia hepática**, inicialmente, observam-se micronódulos, que progridem para cirrose macronodular. Há deposição de ferro e alterações gordurosas com formações pseudoglandulares dos hepatócitos e ocasional transformação gigantocelular.



O tratamento da TH1 consiste em orientações dietéticas, uso de medicamentos e transplante hepático. Recomenda-se dieta com restrição de tirosina e fenilalanina. A dieta é especialmente útil na diminuição da doença tubular renal, mas tem pouco efeito na prevenção da doença hepática e neurológica. Quanto à farmacoterapia, recomenda-se o uso do 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodione (NTBC), produto que bloqueia o metabolismo da tirosina, impedindo a formação de seu metabólito tóxico (succinilacetona). A administração desse composto melhora a função hepática e impede a ocorrência das crises neurológicas.

Apesar dos grandes avanços no tratamento de pacientes com tirosinemia, obtidos graças ao desenvolvimento do NTBC, o **transplante de fígado** continua sendo a única terapia definitiva para essa enfermidade. A doença hepática ligada à tirosina e a disfunção renal são eliminadas após o transplante.



18. Um recém-nascido de 20 dias de vida foi internado em uma UTI neonatal com quadro de icterícia colestática, convulsões e insuficiência hepática. Vinha em uso de leite materno exclusivo. Ao exame clínico apresentava, além da icterícia, hepatoesplenomegalia e catarata. Os exames demonstraram

- ALT = 380U/L
- AST = 690U/L
- INR = 2,8
- BT = 18,3mg/dL
- BD = 14,0mg/dL
- BI = 4,3mg/dL
- PT = 6,5g/dL
- albumina = 3,0g/dL
- globulinas = 3,5g/dL

Assinale a hipótese diagnóstica mais provável.

- A) Frutosemia.
- B) Galactosemia.
- C) Tirosinemia.
- D) Nenhuma das anteriores.

Resposta no final do capítulo

19. Como se confirma o diagnóstico da galactosemia em crianças?

.....

.....

.....

.....



20. Analise as afirmativas sobre a galactosemia.

- I. O tratamento se baseia 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.
- II. Se não houver a exclusão definitiva da galactose da dieta, o paciente pode evoluir com sequelas permanentes, como complicações neurológicas, hormonais ou, até mesmo, óbito por insuficiência hepática.
- III. Apesar da dieta adequada, podem ser observados deficiência ovariana e déficit intelectual, pela exposição intraútero à galactose.

Qual das afirmativas está correta?

- A) Apenas a I.
- B) Apenas a II.
- C) Apenas a III.
- D) Todas.

21. Um lactente de 5 meses foi internado na UTI pediátrica com quadro de icterícia colestática, hipoglicemia e convulsões. Recebeu aleitamento materno exclusivo até os 3 meses, quando foram introduzidas frutas e sopa. Desde essa época, o paciente iniciou vômitos e diminuição do ganho ponderal, sem melhora, mesmo com uso da domperidona e da ranitidina, prescritos pelo pediatra. Ao exame clínico, apresentava icterícia e hepatoesplenomegalia. Os exames demonstraram

- ALT = 250U/L
- AST = 343U/L
- INR = 1,9
- BT = 5,3mg/dL
- BD = 4,0mg/dL
- BI = 1,3mg/dL
- PT = 6,5 g/dL
- albumina = 3,3g/dL
- globulinas = 3,2g/dL
- glicemia = 35mg/dL
- gasometria = acidose metabólica

Assinale a hipótese diagnóstica mais provável.

- A) Frutosemia.
- B) Galactosemia.
- C) Tirosinemia.
- D) Nenhuma das anteriores.

Respostas no final do capítulo

22. A retirada da frutose da dieta do paciente com frutosemia é suficiente como forma de tratamento da doença? Por quê?

.....
.....
.....
.....

23. Um lactente de 2 meses foi internado na UTI pediátrica com quadro de icterícia colestática, insuficiência hepática e hemorragia digestiva alta. Fazia uso de aleitamento materno exclusivo. Ao exame clínico, apresentava icterícia e hepatoesplenomegalia. Os exames demonstraram

- ALT = 150U/L
- AST = 190U/L
- INR = 3,9
- BT = 4,3mg/dL
- BD = 3,0mg/dL
- BI = 1,3mg/dL
- PT = 6,0g/dL
- albumina = 3,2g/dL
- globulinas = 2,8g/dL
- alfafetoproteína = 110.000,00ng/mL
- glicemia = 47mg/dL
- gasometria = acidose metabólica

Assinale a hipótese diagnóstica mais provável.

- A) Frutosemia.
- B) Galactosemia.
- C) Tirosinemia.
- D) Nenhuma das anteriores.

Resposta no final do capítulo

■ COLESTASE INTRA-HEPÁTICA HEREDITÁRIA

As **diferentes causas genéticas da colestase intra-hepática** representam um grupo heterogêneo de doenças, por definição, crônicas, que, em geral, manifestam-se na infância com colestase neonatal, apresentando características clínicas semelhantes, mas com patogênese e implicações prognósticas diferentes. Em relação à **patogênese**, podem ser decorrentes de alterações na embriogênese, no transporte canalicular (ácido biliar ou fosfolípido) ou na biossíntese dos ácidos biliares. Essas entidades isoladamente são raras, mas, em conjunto, são comuns.

Neste capítulo, abordar-se-ão a síndrome de Alagille, a deficiência de alfa-1-antitripsina, as colestases intra-hepáticas familiares progressivas e os erros inatos do metabolismo dos ácidos biliares.

SÍNDROME DE ALAGILLE (DEFEITO DO *JAGGED 1* – DUCTOPENIA SINDRÔMICA)

A síndrome de Alagille tem padrão de herança autossômica dominante, com penetrância reduzida e expressividade variável, sendo decorrente de mutações do gene *JAGGED-1*, localizado no braço curto do cromossomo 20.³ Curiosamente, parece não haver correlação entre o fenótipo e o genótipo hepático, podendo ocorrer variabilidade fenotípica entre os pacientes portadores da mesma mutação.

Em geral, observam-se icterícia colestática de início precoce, acompanhada de hipocolia ou acolia fecal transitória, baixo peso ao nascer, déficit de crescimento e intensa hipercolesterolemia. O prurido e os xantomas são proeminentes nas fases mais avançadas da doença. Os pacientes exibem diferentes fenótipos, podendo apresentar-se com diferentes combinações dos achados descritos a seguir:

- colestase crônica, conseqüente à rarefação dos ductos biliares interlobulares (ductopenia);
- cardiopatia congênita (especialmente estenose pulmonar periférica);
- alterações vertebrais, como vértebras em borboleta, aumento da distância interpeduncular e outras;
- embriotóxon posterior, pupilas ectópicas e outras anormalidades oculares;
- fâcies características (fronte alargada, queixo pontiagudo e proeminente, aparência triangular da face, hipertelorismo).



O diagnóstico da síndrome de Alagille baseia-se no achado de pelo menos 3 das características descritas, mas cardiopatias mais graves como a tetralogia de Fallot, alterações renais, pancreáticas e cerebrovasculares podem ser observadas. As alterações hepáticas e cardíacas são, na maioria das vezes, responsáveis pela morbidade e pela mortalidade dos pacientes. Complicações decorrentes da colestase, como deficiência de vitaminas lipossolúveis e doença óssea também podem estar presentes.³⁶

O **prognóstico** da síndrome de Alagille é variável. A progressão para cirrose ocorre em 10 a 20% dos casos. Nesses, o tratamento se dirige às complicações da hipertensão porta, devendo ser avaliada a necessidade de transplante hepático. Nos demais pacientes, as estratégias do manejo terapêutico incluem a prevenção e o tratamento das complicações da colestase crônica e das manifestações extra-hepáticas.

DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

A alfa-1-antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína sintetizada, principalmente, pelos hepatócitos e, em menor grau, pelos monócitos e macrófagos. Sua principal função é a inibição das proteases ao nível tissular, em particular a elastase liberada pelos neutrófilos durante o processo inflamatório. A sua deficiência se manifesta, em geral, com doença hepática em crianças e enfisema pulmonar de início precoce em adultos.

Mais de 90 variantes genéticas da A1AT já foram descritas. Esse polimorfismo é o resultado de diversas e múltiplas mutações do gene, sendo as variantes estruturais classificadas de acordo com o fenótipo do inibidor de proteases (Pi) e definidas por focalização isoelétrica no plasma. A variante alélica normal, denominada M (M1, M2 e M3), associa-se à concentração sérica e à atividade funcional normais da A1AT. De modo contrário, nas variantes nulas (α -1-AT *null*) não se detecta a presença de A1AT no soro.

Das variantes que cursam com deficiência de A1AT, a mais comum associa-se ao fenótipo PiZZ. Essa forma (Z) é devida a uma mutação pontual no exon V do gene, que faz com que uma lisina substitua um ácido glutâmico na posição 342 da sequência dos aminoácidos da forma M. Relaciona-se à falha na excreção da A1AT, com conseqüente retenção e acúmulo dessa proteína no retículo endoplasmático dos hepatócitos. Na variante S, as proteínas sintetizadas são degradadas e, dessa forma, não se acumulam no interior das células.³⁷

Apenas 20 a 30% dos pacientes PiZZ desenvolvem hepatopatias, sendo o quadro clínico de evolução e de gravidade variável. A criança pode apresentar icterícia colestática de início precoce, que, em geral, desaparece nos meses seguintes. Alguns pacientes apresentam evolução para cirrose hepática, em geral insidiosa. Entretanto, quadros caracterizados pela persistência de icterícia e evolução rápida e progressiva para a cirrose e insuficiência hepática também são relatados.



Em relação aos exames laboratoriais, níveis baixos de alfa-1-globulina na eletroforese de proteína convencional são sugestivos da doença, pois a A1AT representa, em média, 90% dessa fração. Além disso, a dosagem específica da alfa-1-antitripsina sérica, em geral, encontra-se diminuída (< 100mg/dL). Vale lembrar, no entanto, que os níveis séricos da alfa-1-antitripsina aumentam em estados inflamatórios e, sendo assim, níveis normais não excluem a possibilidade do diagnóstico. A determinação do fenótipo (fenotipagem) é o exame que estabelece o diagnóstico definitivo da deficiência de alfa-1-antitripsina.³⁷

Do ponto de vista histológico, os achados da deficiência de A1T1 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 diastase-resistentes, especialmente nos hepatócitos periportais. Os depósitos de alfa-1-antitripsina nos hepatócitos podem ser detectados por meio da imuno-histoquímica.

A **terapia de reposição** pode, eventualmente, ser muito eficaz para evitar a progressão da doença pulmonar, mas ela não está indicada para prevenir ou retardar a evolução da doença hepática. Atualmente, o **transplante hepático** é a melhor opção de tratamento nos casos de cirrose, devendo ser indicado antes da instalação da insuficiência hepática.

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA

As patologias classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva 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.

Atualmente, três entidades são classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva: PFIC1, PFIC2 e PFIC3. A despeito de algumas diferenças clínicas, laboratoriais e histológicas, elas são caracterizadas por:

- colestase hepatocelular crônica;
- ausência de distúrbios anatômicos identificáveis;
- padrão de ocorrência consistente com herança autossômica recessiva;
- combinação característica de aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos que serão discutidos a seguir.

PFIC1 (deficiência de FIC1)



A colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 1 é uma doença autossômica recessiva complexa, com envolvimento de múltiplos órgãos, decorrente da mutação do gene *ATP8B1* (FIC1), localizado no cromossoma 18q21-22, que codifica um membro da família das ATPases tipo P envolvido no transporte de aminofosfolipídeos dependente de ATP.³

O FIC1 é expresso predominantemente no intestino e nos colangiócitos. Como os pacientes portadores de PFIC1 apresentam baixa concentração de ácidos biliares na bile, é provável que o FIC1 esteja envolvido, mesmo que indiretamente, na secreção biliar dos ácidos biliares. Especula-se que esses pacientes apresentem aumento da expressão dos transportadores de ácidos biliares (*apical sodium-dependent bile acid transporter* - ASBT) no íleo, e baixa expressão do *ileal bile acid binding protein* (IBABP). Esses aspectos são interessantes, apesar de ainda não comprovados, pois a fisiopatologia da PFIC1 parece estar relacionada com o aumento da absorção ileal dos ácidos biliares, consequente ao aumento da expressão intestinal do ASBT e à diminuição da secreção canalicular desses. Essa última, decorrente, provavelmente, da expressão diminuída do BSEP (ver Figura 1) e de uma alteração na via FXR (farnesoid X receptor), é mecanismo importante na homeostase dos ácidos biliares.⁵

A PFIC1, tradicionalmente conhecida como **doença de Byler**, pois foi inicialmente descrita nos membros de uma família Amish americana, descendentes de Jacob Byler, caracteriza-se, do ponto de vista clínico, pela presença de icterícia, no período neonatal ou mais tardiamente (lactentes), hipocolia ou acolia fecal, hepatomegalia, esplenomegalia e prurido. Esses sinais e sintomas podem estar associados à diarreia e à desnutrição, pois o gene FIC1 apresenta expressão em vários tecidos, incluindo fígado, intestino, pâncreas e rim. Assim, pode-se dizer que se trata de uma doença com envolvimento de múltiplos sistemas.



Do ponto de vista laboratorial, sugerem o diagnóstico da PFIC1 a GGT dentro da normalidade, apesar do quadro colestático, com hiperbilirrubinemia moderada, elevação das concentrações das aminotransferases e concentrações aumentadas dos ácidos biliares séricos.³

No **estudo histológico do fígado**, em geral, são observadas alterações discretas como leve colestase canalicular e balonização de hepatócitos. A fibrose portal é leve ou ausente nos pacientes mais jovens, sendo mais acentuada, com formação de pontes, nos pacientes mais velhos. A microscopia eletrônica demonstra presença de material granular e amorfo na luz canalicular dos canaliculos, que se encontram dilatados, achado característico da PFIC1.³ Em relação ao **prognóstico**, essa é uma doença que evolui progressivamente para cirrose e falência hepática na infância ou no começo da adolescência. O **carcinoma hepatocelular** pode desenvolver-se.



O tratamento clínico da PFIC1 se baseia no suporte nutricional, na reposição de vitaminas e nas medidas direcionadas ao prurido. Os progressos relacionados ao tratamento do prurido não são evidentes na prática clínica, apesar dos avanços ocorridos nos conhecimentos do transporte biliar. As medicações disponíveis mais utilizadas atualmente são o ácido ursodeoxicólico e a rifampicina, mas essas apresentam sucesso limitado, sendo comum a presença de prurido refratário ao tratamento clínico nos pacientes portadores de PFIC1. Nesses casos, a derivação biliar externa ou a exclusão do íleo terminal são opções terapêuticas que podem melhorar a qualidade de vida desses pacientes, lembrando que se deve proceder à reposição das vitaminas B6 e B12 nos pacientes submetidos à exclusão do íleo terminal.^{5,36}

Como a expressão de FIC1 é maior no intestino do que no fígado, alterações na absorção intestinal podem estar envolvidas na patogênese dessa doença e podem explicar os resultados obtidos na derivação biliar externa, na qual a vesícula é externalizada por um estoma feito com alça de intestino delgado. Nessa condição, postula-se que haveria diminuição da reabsorção dos ácidos biliares, com consequente redução do *pool* dos ácidos biliares intra-hepáticos, o que preveniria algumas das consequências da colestase, como o prurido. Os resultados dessa técnica são melhores se a cirurgia for realizada antes da progressão da fibrose e desenvolvimento da cirrose hepática.^{5,36}

PFIC2 (DEFICIÊNCIA DE BSEP)



Nos pacientes portadores de PFIC2, foram identificadas mutações no gene *ABCB11*, localizado no cromossomo 2q24, que codifica a bomba de excreção dos sais biliares (BSEP).³ A BSEP é expressa, preferencialmente, no fígado, localiza-se na membrana canalicular e funciona como um transportador de ácidos biliares dependente de ATP (ver Figura 1, apresentada anteriormente).

A consequência da mutação da BSEP é a diminuição do transporte de ácidos biliares dependente da BSEP, o acúmulo dos ácidos biliares no interior dos hepatócitos e a lesão hepatocelular progressiva.^{5,36} Do **ponto de vista clínico**, observam-se prurido, icterícia, hipodesenvolvimento, hepatomegalia e esplenomegalia. Assim, esses pacientes se assemelham aos portadores de PFIC1, com exceção dos sintomas extra-hepáticos, apresentados pelos portadores de PFIC1 e não apresentados pelos portadores de PFIC2.^{5,36}



LEMBRAR

Do ponto de vista laboratorial, como nos os pacientes portadores de PFIC1, apesar do quadro colestático, a GGT encontra-se normal.

A **característica histológica** que potencialmente diferencia os pacientes com deficiência da BSEP daqueles com alteração no FIC1 é a presença de células gigantes, que persiste durante a infância.³ Outras alterações observadas são:

- colestase canalicular proeminente;
- balonização de hepatócitos;
- fibrose perivenular, pericelular e periportal, com progressão para cirrose;
- discreta colangiopatia.



O tratamento da PFIC2 é de suporte, e relaciona-se às consequências da colestase e da hepatopatia progressiva. A derivação biliar externa parcial e a exclusão do íleo terminal podem ser consideradas nos pacientes com prurido de difícil controle. O transplante hepático é necessário em muitos casos.

PFIC3 (deficiência da MDR3)



O terceiro tipo de colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC3) é decorrente de mutação no gene *ABCB4*, localizado no cromossoma 7q21, que codifica a proteína de resistência multidrogas-3 (MDR3), que funciona como um transportador de fosfolípeos (*flippase*) e está presente na membrana canalicular³ (ver Figura 1, apresentada anteriormente).

Em condições normais, o **transporte de fosfolípeos** para a bile dependente de MDR3 induz à formação de micelas e, conseqüentemente, proporciona um papel citoprotetor para o epitélio dos ductos biliares contra o efeito detergente lesivo induzido pelo ácido biliar. As mutações do MDR3 alteram o transporte de fosfolípeos para os canalículos, induzindo à formação de bile com teor habitual de ácidos biliar e baixa concentração de fosfolípeo.^{5,36} Dessa forma, a quantidade proporcionalmente alta de ácido biliar, na ausência de fosfolípeo na bile, confere efeito tóxico a essa, o que justifica os achados laboratoriais e histológicos descritos a seguir.

O **curso clínico** dos portadores de PFIC3 é semelhante ao dos pacientes portadores de deficiência de BSEP (PFIC2). Quanto aos achados laboratoriais, apresentam elevação da bilirrubina conjugada e das aminotransferases, como os portadores de PFIC1 e 2. Entretanto, de modo diferente desses pacientes, os portadores de PFIC3 apresentam elevação da concentração sérica de GGT. O aspecto característico da histologia hepática é a proliferação ductal, associada a infiltrado inflamatório, fibrose portal e periportal com progressão para cirrose.^{5,36}



LEMBRAR

Vale mencionar que outras manifestações descritas são colelitíase (com baixo teor de fosfolípido), colestase induzida por fármacos; colestase da gravidez (pacientes heterozigotos).



O tratamento da PFIC3 é similar ao descrito para os portadores de PFIC2.



24. Sobre a síndrome de Alagille é INCORRETO afirmar que

- A) tem padrão de herança autossômica dominante, com penetrância reduzida e expressividade variável, sendo decorrente de mutações do gene *JAGGED-1*, localizado no braço curto do cromossomo 20.
- B) em geral, observam-se icterícia colestática de início precoce, acompanhada de hipocolia ou acolia fecal transitória, baixo peso ao nascer, déficit de crescimento e intensa hipercolesterolemia.
- C) o prurido e os xantomas são inexistentes nas fases mais avançadas da doença.
- D) os pacientes apresentam diferentes fenótipos, podendo apresentar-se com diferentes combinações dos achados.

Resposta no final do capítulo

25. Em que se baseia o diagnóstico clínico da síndrome de Alagille?

.....
.....
.....
.....



26. Sobre a alfa-1-antitripsina (A1AT) é INCORRETO afirmar que

- A) a alfa-1-antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína sintetizada principalmente pelos monócitos e macrófagos e, em menor grau, pelos hepatócitos.
- B) sua principal função é a inibição das proteases ao nível tissular, em particular a elastase liberada pelos neutrófilos durante o processo inflamatório.
- C) a sua deficiência se manifesta, em geral, com doença hepática em crianças e enfisema pulmonar de início precoce em adultos.
- D) mais de 90 variantes genéticas da A1AT já foram descritas.

Resposta no final do capítulo

27. As patologias classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva envolvem um grupo de doenças hereditárias, autossômicas recessivas, caracterizadas por doença hepática colestática, sem anormalidades estruturais hepatobiliares. Quais são os mecanismos fisiopatológicos dessas patologias?

.....
.....
.....
.....

28. Atualmente, três entidades são classificadas como colestase intra-hepática familiar progressiva. Complete o quadro com informações a respeito delas.

	Definição	Diagnóstico	Prognóstico	Tratamento
PFIC1				
PFIC2				
PFIC3				

■ ERROS INATOS DO METABOLISMO DOS ÁCIDOS BILIARES

As **alterações da síntese dos ácidos biliares** são classificadas em primárias e secundárias. As primárias são decorrentes de deficiências congênitas das enzimas envolvidas na síntese dos ácidos cólico e quenodeoxicólico, como a deficiência da 3 β -hidroxi-c27-esteroide oxidoreductase (3 β HSD) e a deficiência da Δ 4-3-oxosteroide 5 β -redutase (3O5 β R). Em relação às secundárias, podem-se citar as desordens peroxisomais como a síndrome de Zellweger e a síndrome de Smith-Lemli-Opitz, ocasionada pela deficiência da D7-desaturase.³⁸



LEMBRAR

Os erros inatos da biossíntese dos ácidos biliares foram recentemente identificados e relacionados à patogênese de algumas formas de colestase intra-hepática familiar.

O papel exato dos ácidos biliares em iniciar e perpetuar a lesão hepática ainda não foi estabelecido, mas sabe-se que uma falha em qualquer um dos 14 passos enzimáticos envolvidos na síntese dos principais ácidos biliares primários (ácido cólico e quenodeoxicólico), a partir do colesterol, pelo fígado, ocasiona bloqueio da produção desses e acúmulo dos metabólitos intermediários.

Dessa forma, a colestase pode ser decorrente da diminuição do fluxo biliar conseqüente à diminuição dos ácidos biliares primários e da provável hepatotoxicidade dos metabólitos intermediários (ácidos biliares atípicos).³⁸ Essa entidade é observada em pacientes com características semelhantes às apresentadas pelos portadores de colestase intra-hepática familiar progressiva, mas com uma importante diferença, que é a ausência de prurido na presença de icterícia colestática.



Sugere o diagnóstico de erro inato do metabolismo dos sais biliares a presença de hepatopatia, icterícia por predomínio da bilirrubina direta, ausência de prurido e ácido biliar sérico dentro da normalidade. Além disso, a diminuição da concentração intestinal dos ácidos biliares induz à diminuição da absorção da gordura e das vitaminas lipossolúveis, o que pode resultar em má absorção.



O tratamento requer administração de ácidos biliares e, se o paciente não receber tratamento adequado, a doença hepática pode progredir.^{3,5,36}

Em relação ao diagnóstico, do ponto de vista bioquímico, observa-se redução ou completa ausência dos ácidos cólico e quenodeoxicólico no sangue, na bile e na urina. A **confirmação do diagnóstico** é realizada com a cromatografia dos ácidos biliares na urina, na qual se observa aumento dos ácidos biliares atípicos, ou seja, dos metabólitos intermediários relacionados ao bloqueio da síntese dos ácidos biliares.



O tratamento consiste na administração de ácidos biliares (cólico e ursodeoxicólico). Esses oferecem concentrações intestinais adequadas de ácidos biliares e inibem a formação dos metabólitos tóxicos. Dessa forma, evitam a desnutrição, impedem a progressão da doença hepática e a necessidade do transplante hepático. A instituição do tratamento precoce normaliza os achados clínicos, as alterações bioquímicas e histológicas já descritas. O reconhecimento dessa entidade é muito importante, pois se não tratada, o curso pode ser fatal.^{3,5,36,38}



29. Como são classificadas as alterações da síntese dos ácidos biliares?

.....
.....
.....
.....

30. Sobre os erros inatos do metabolismo dos ácidos biliares é INCORRETO afirmar que

- A) os erros inatos da biossíntese dos ácidos biliares foram recentemente identificados e relacionados à patogênese de algumas formas de colestase intra-hepática familiar.
- B) o papel exato dos ácidos biliares em iniciar e perpetuar a lesão hepática é bem estabelecido.
- C) a colestase pode ser decorrente da diminuição do fluxo biliar consequente à diminuição dos ácidos biliares primários e da provável hepatotoxicidade dos metabólitos intermediários.
- D) sugere o diagnóstico a presença de hepatopatia, icterícia por predomínio da bilirrubina direta, ausência de prurido e ácido biliar sérico dentro da normalidade.

31. Marque **V** (verdadeiro) ou **F** (falso) sobre os erros inatos do metabolismo dos ácidos biliares

- A) () O tratamento consiste na administração de ácidos biliares (cólico e ursodeoxicólico).
- B) () Os ácidos biliares (cólico e ursodeoxicólico) oferecem concentrações intestinais adequadas de ácidos biliares e inibem a formação dos metabólitos tóxicos.
- C) () Esses ácidos evitam a desnutrição e impedem a progressão da doença hepática. Porém, não reduzem a necessidade do transplante hepático.
- D) () A instituição do tratamento precoce normaliza os achados clínicos, as alterações bioquímicas e histológicas já descritas. O reconhecimento dessa entidade é muito importante, pois, se não tratada, o curso pode ser fatal.

Respostas no final do capítulo

■ CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1



Criança com 1 ano e 3 meses, sexo feminino, foi encaminhada ao serviço de gastroenterologia pediátrica, por apresentar hepatoesplenomegalia e elevação das enzimas hepáticas. Segundo a mãe, os pais são consanguíneos. A criança nasceu em boas condições, mas vinha evoluindo com dificuldade de ganhar peso e aparecimento de nódulos em tórax. Negava vômitos. No momento da admissão, o peso foi de 7.500g e a estatura de 71cm.

Ao exame físico observou-se icterícia (discreta), nódulos em costelas, alterações em membro superior direito (MSD), sugestivas de fratura, hepatomegalia, com fígado a 6cm do RCD (Figura 6) e esplenomegalia, com baço a 3cm do RCE. A mãe negava traumas que pudessem ocasionar fraturas. As fezes eram hipocólicas. Não havia alterações oculares, como catarata. Dieta na admissão: leite de vaca, comida de sal e frutas.

Os exames laboratoriais solicitados na admissão demonstraram:

- hemograma = anemia;
- AST= 250U/L, ALT = 180U/L, GGT = 115U/L, FA = 834U/L;
- BT = 5,1mg/dL, BD = 3,9mg/dL, BI = 1,2mg/dL;
- INR = 3,5;
- proteínas totais = 6,5g/dL, albumina de 3,0g/dL, globulina = 3,5g/dL;
- creatinina = 0,3mg/dL, ureia = 35mg/dL;
- glicemia = 51mg/dL;
- alfafetoproteína = 158.000,00ng/mL;
- gasometria: acidose metabólica;
- estudo radiológico: presença de fratura em MSD;
- ecografia de abdome: hepatoesplenomegalia e sinais de esteatose hepática.



Figura 6 – Criança de 1 ano e 3 meses, apresentando icterícia discreta, hepatomegalia, rosário raquítico e sinais de fratura em MSD.
Fonte: Traumer e Boyer (2003).⁴



32. Diante do quadro clínico e laboratorial apresentado, qual das seguintes hipóteses é a mais provável?

- A) Atresia de vias biliares, pois a criança apresenta colestase (BD>2,0mg/dL) e hipocolia fecal.
- B) Galactosemia, pois os pais são consanguíneos e a paciente apresenta acidose metabólica e hipoglicemia.
- C) Tirosinemia, tendo em vista a hepatoesplenomegalia, o raquitismo, o distúrbio da coagulação e a elevação importante da alfafetoproteína.
- D) Frutosemia, pois a criança apresenta acidose metabólica, mesmo na ausência dos vômitos.

33. A tirosinemia hepatorenal ou tirosinemia tipo 1 é um distúrbio grave causado pela deficiência da

- A) fumarilacetoacetato hidrolase.
- B) frutose-1-fosfato aldolase.
- C) galactose-1-fosfato-UDP-transferase.
- D) alfa-1-antitripsina.

34. Qual a causa provável da acidose metabólica que a paciente do caso clínico 1 apresenta?

- A) Aumento do lactato.
- B) Tubulopatia renal.
- C) Produção de ácidos orgânicos.
- D) Nenhuma das anteriores.

Respostas no final do capítulo

35. A criança apresenta sinais de acometimento hepático como: hepatomegalia, alterações das enzimas hepáticas e da função hepática (diminuição da albumina e aumento do INR). Nesse caso, o que se pode esperar na observação da biópsia hepática?

- A) Esteatose hepática, aspecto patognomônico da tirosinemia.
- B) Achados histológicos característicos da doença, como a presença de células gigantes, proliferação ductular e *plugs* biliares.
- C) Esteatose e intenso pleomorfismo celular, achados característicos da tirosinemia.
- D) *Plugs* biliares, fibrose portal e agressão dos ductos biliares (em casca de cebola).

Na histologia hepática de pacientes portadores de tirosinemia são comumente observados: esteatose, formações pseudoglandulares dos hepatócitos, transformação gigantocelular e, de modo importante, acentuado pleomorfismo celular, aspecto observado na biópsia hepática da paciente em questão (Figura 7). Ademais, podem ser observados micronódulos, que podem progredir para cirrose macronodular.

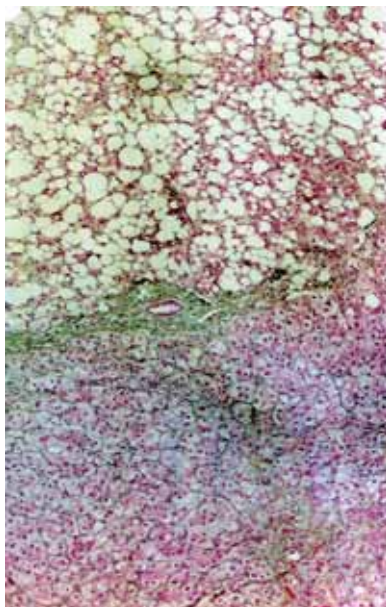


Figura 7 – Histologia hepática da paciente demonstrando esteatose hepática, fibrose e pleomorfismo celular (área com intensa esteatose [mais clara] alternada com hepatócitos com menor grau de alteração [área mais escura]).

É importante lembrar que a esteatose hepática pode ser observada em várias outras doenças metabólicas como na galactosemia, na fructosemia, na glicogenose, entre outras. O que chama atenção nesse caso em relação ao diagnóstico de tirosinemia são as áreas com intensa esteatose alternadas com áreas nas quais praticamente não se observa essa alteração. A presença de *plugs* biliares associada à proliferação ductular é achado característico do padrão obstrutivo (atresia biliar). A agressão ductular com reação fibrosa em torno de ductos biliares, em casca de cebola, é compatível com colangite esclerosante.

Ao neonatologista: Nos casos de colestase neonatal, observa-se que o principal papel da histologia hepática é definir se o quadro é obstrutivo ou não, isto é, se o tratamento será cirúrgico ou clínico. No caso em questão, a histologia não é compatível com quadro obstrutivo, mas sugere a presença de erro inato do metabolismo.



36. Em vista dos dados descritos, pode-se concluir que a paciente em questão apresenta alterações irreversíveis não apenas no fígado, mas em outros órgãos, como no rim. Nesse caso, o diagnóstico e o tratamento precoces, ainda no período neonatal, poderiam evitar a instalação dessas complicações e influenciar no prognóstico da paciente do caso clínico 1?

- A) Não, pois, ainda hoje, não existe tratamento específico para a tirosinemia. As medidas de suporte, como a reposição de cálcio, bicarbonato e vitaminas lipossolúveis, são as únicas opções terapêuticas.
- B) A idade do diagnóstico não influencia no prognóstico do paciente, pois, ainda hoje, o único tratamento disponível é o transplante hepático.
- C) O diagnóstico precoce é de fundamental importância, pois o tratamento com o NTBC (2 [2-nitro-4-trifluoro metil benzoil]-1-3-ciclohexano diona) pode impedir que o paciente apresente diversas alterações decorrentes do erro inato do metabolismo da tirosina.
- D) As alternativas A e B estão corretas.

37. Quanto ao tratamento, no caso da paciente do caso clínico 1, existe alguma recomendação dietética?

- A) Não, pois a administração do NTBC elimina a necessidade de uma dieta com restrição de tirosina.
- B) Sim, no tratamento dietético do paciente, é fundamental a restrição de tirosina e fenilalanina.
- C) Sim, é de fundamental importância a dieta com restrição apenas de tirosina.
- D) Tendo em vista que a maioria dos pacientes necessita do transplante hepático, não se recomenda dieta de restrição, para que não haja prejuízo nutricional para o recém-nascido ou lactente.

38. No caso clínico 1, qual(is) exame(s) deve(m) ser solicitado(s) para confirmar o diagnóstico da tirosinemia?

- A) Dosagem sérica da tirosina, pois sua elevação é um achado específico da tirosinemia tipo 1.
- B) Dosagem da succinilacetona no sangue ou urina.
- C) Determinação da deficiência da fumarilacetoacetase em fibroblastos da pele.
- D) As alternativas B e C estão corretas.

39. Qual das alternativas abaixo é uma complicação importante no curso clínico dos pacientes portadores de tirosinemia?

- A) Insuficiência ovariana.
- B) Adenomas hepáticos.
- C) Diarreia crônica.
- D) Carcinoma hepatocelular.

Respostas no final do capítulo

CASO CLÍNICO 2



Um recém-nascido (RN), de 27 dias, nascido de parto cesário a termo hospitalar, em boas condições, com peso de nascimento = 3.240g, foi admitido com quadro de icterícia, fezes acólicas, colúria e hepatomegalia. Os pais relatavam início da icterícia há uma semana e negavam outros sinais ou sintomas. Vinha em uso de leite materno exclusivo, mantendo boa evolução ponderal.

Os exames demonstraram:

- BT = 9mg/dL, BD = 7mg/dL;
- AST = 230U/L, ALT = 198U/L, GGT = 690U/L, FA = 1500U/L;
- proteinograma e INR normais.



40. Quanto ao caso clínico 2, assinale a alternativa correta.

- A) O proteinograma e o INR dentro da normalidade excluem a possibilidade de atresia biliar, pois, nessa entidade, o paciente com 27 dias apresenta, na maioria dos casos, cirrose hepática descompensada.
- B) O diagnóstico de atresia biliar é pouco provável, pois, nos casos de obstrução biliar, observam-se níveis mais elevados de bilirrubina direta.
- C) Nesse caso, a atresia biliar é uma importante hipótese diagnóstica, tendo em vista a presença de icterícia, acolia fecal, hepatomegalia e bom ganho ponderal, sem outros sinais e sintomas, associado à elevação das enzimas hepáticas com predomínio da GGT.
- D) A e B estão corretas.

Respostas no final do capítulo

CONCLUSÃO

Os aspectos descritos enfatizam a importância da **avaliação precoce dos recém-nascidos e lactentes com colestase neonatal**, o que, ainda nos dias de hoje, muitas vezes não ocorre. A possibilidade da icterícia fisiológica, ou pelo leite materno, pode confundir e atrasar o diagnóstico, a não ser que a dosagem das bilirrubinas seja solicitada, permitindo a constatação de hiperbilirrubinemia direta. Mesmo em países desenvolvidos, 14 a 29% dos portadores de atresia de vias biliares são encaminhados para avaliação com mais de 90 dias de idade.^{24,39}

No Brasil, é urgente a **divulgação de um alerta amarelo**, com a inclusão da escala cromática das cores das fezes na caderneta de saúde da criança. Paralelamente, recomenda-se avaliar todo paciente com icterícia com mais de 14 dias de vida,⁴⁰ pois com essa idade não se pode mais manter o diagnóstico de icterícia fisiológica. Essas medidas simples e de baixo custo podem exercer influência decisiva, tanto na sobrevida, quanto na qualidade de vida de muitas crianças.

■ RESPOSTAS ÀS ATIVIDADES E COMENTÁRIOS

Atividade 1

Resposta: **C**

Comentário: A secreção biliar através dos dutos biliares é um processo dinâmico, regulado pelos ácidos biliares e por outros componentes da bile.

Atividade 6

Resposta: **D**

Comentário: Se estiver presente o aumento do INR e o lactente não estiver séptico, distúrbios que se apresentam com insuficiência hepática fulminante no neonato devem ser desconsiderados. De modo diferente, se estiverem presentes aumento do INR e o lactente não estiver séptico, distúrbios que se apresentam com insuficiência hepática fulminante no neonato devem ser considerados.

Atividade 8

Respostas: (De cima para baixo) **F – F – V – V**.

Comentário: (A) - A etiologia está totalmente elucidada e decorre de jejum prolongado com ausência do estímulo enteral; de efeitos tóxicos dos componentes da nutrição parenteral ou da falta de nutrientes específicos; e dos relacionados à doença do paciente. (B) - Se houver progressão da doença hepática, o transplante hepático é desconsiderado.

Atividade 13

Resposta: **D**

Comentário: Os sinais clínicos que caracterizam a AVBEH são a icterícia, a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia. Esses são observados tanto na forma embrionária, quanto na perinatal.

Atividade 14

Resposta: **C**

Comentário: A ultrassonografia é um exame importante na investigação da colestase neonatal, pois, em mãos experientes, apresenta sensibilidade de 91,9% e especificidade de 96,7%. Entretanto, a presença da vesícula biliar não descarta o diagnóstico de atresia, pois o sítio da obstrução biliar pode poupar a vesícula. Ainda na ecografia de abdome, a presença de cordão triangular tem alta especificidade para o diagnóstico de atresia, mas a sua ausência não exclui essa possibilidade. A cintilografia hepatobiliar, quando detecta o radiotraçador no intestino, demonstra a permeabilidade das vias biliares e, dessa forma, exclui a possibilidade de atresia biliar no momento do exame. No entanto, a falta da excreção intestinal, com eliminação urinária do radiotraçador, não confirma a AVBEH, pois outras doenças colestáticas podem demonstrar esse padrão.

Atividade 15

Resposta: **D**

Comentário: As alternativas A, B e C estão corretas, mas vale enfatizar que a definição do diagnóstico etiológico dos casos de colestase neonatal continua sendo um desafio, diante do qual a análise de todas as informações (clínicas, laboratoriais, histológicas e de imagem) permite maior índice de acerto, o que possibilita o tratamento adequado.

Atividade 18Resposta: **B**

Comentário: Tendo em vista a presença de icterícia colestática, com insuficiência hepática precoce e catarata, o diagnóstico de galactosemia é o mais provável, podendo ser confirmado pela dosagem da enzima galactose-1-fosfato-UPD-transferase nos eritrócitos. Enfatiza-se que se o RN necessitar de concentrado de hemácias, o sangue para esse exame deve ser coletado antes da transfusão. Como o leite materno não contém frutose, a presença de frutosemia não é provável. A tirosinemia pode cursar com insuficiência hepática precoce, mas a presença de catarata é muito sugestiva de galactosemia.

Atividade 20Resposta: **D****Atividade 21**Resposta: **A**

Comentário: A presença de icterícia colestática, associada à hipoglicemia, acidose metabólica e convulsões, sugere a presença de erros inatos do metabolismo. Dentre as possibilidades diagnósticas, o quadro de vômitos coincidentes com a introdução de frutas na dieta é altamente sugestivo de frutosemia.

Atividade 23Resposta: **C**

Comentário: O diagnóstico diferencial dos lactentes que apresentam aumento do INR (*international normalized ratio*), na ausência de sepse, inclui doenças que podem cursar com insuficiência hepática precoce, como a hemocromatose, a tirosinemia, a galactosemia, a frutosemia e as citopatias mitocondriais. O caso em questão é muito sugestivo da forma aguda de tirosinemia, pois a coagulopatia, desproporcional à magnitude da disfunção hepática bem como o aumento da alfafetoproteína sugerem o diagnóstico. Outro dado importante é que a icterícia é pouco frequente na fase inicial da doença e, quando presente, pode ser de leve intensidade. É importante a avaliação desse diagnóstico, pois a tirosinemia apresenta tratamento disponível, que consiste no uso do NTBC (2 [2-nitro-4-trifluoro-metil benzoi]-1-3-ciclohexano diona), produto que bloqueia o metabolismo da tirosina, impedindo a formação de seu metabólico tóxico (succinilacetona).

Atividade 24Resposta: **C**

Comentário: O prurido e os xantomas são proeminentes nas fases mais avançadas da síndrome de Alagille.

Atividade 26Resposta: **A**

Comentário: A alfa-1-antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína sintetizada principalmente pelos hepatócitos e, em menor grau, pelos monócitos e macrófagos.

Atividade 30Resposta: **B**

Comentário: O papel exato dos ácidos biliares em iniciar e perpetuar a lesão hepática ainda não foi estabelecido, mas sabe-se que uma falha em qualquer um dos 14 passos enzimáticos envolvidos na síntese dos principais ácidos biliares primários, a partir do colesterol, pelo fígado, ocasiona bloqueio da produção desses e acúmulo dos metabólitos intermediários.

Atividade 31

Respostas: (De cima para baixo) **V – V – F – V.**

Comentário: (C) – Os ácidos biliares evitam a desnutrição, impedem a progressão da doença hepática e a necessidade do transplante hepático.

Atividade 32

Resposta: **C**

Comentário: Diante do quadro clínico, a hipótese mais provável é tirosinemia hepatorenal ou tirosinemia tipo 1. Dos aspectos descritos, merecem destaque: pais consanguíneos, o raquitismo (rosário raquítico e fratura espontânea de MSD), a coagulopatia, a elevação acentuada da alfafetoproteína, a icterícia, a hepatoesplenomegalia e o hipodesenvolvimento. Quanto às outras hipóteses, na atresia biliar, a paciente com 1 ano e 3 meses, não-operada, deveria apresentar icterícia mais pronunciada, acolia fecal, bem como sinais decorrentes da cirrose e da hipertensão porta, como ascite. Em relação à galactosemia, falam contra essa hipótese a ausência de catarata e a evolução insidiosa, lembrando que a criança tem 1 ano e 3 meses e mantém uso de galactose na dieta. A ausência de vômitos na presença de ingestão de frutose fala contra a hipótese de frutosemia. **Ao neonatologista:** É importante lembrar que todas as quatro entidades citadas (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia e frutosemia) podem manifestar-se nos primeiros meses de vida, fazendo parte do diagnóstico diferencial da colestase neonatal, e têm tratamentos específicos disponíveis. Avaliar a possibilidade dessas doenças e possibilitar o início precoce das terapêuticas são condutas que influenciam na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes, pois podem evitar o aparecimento de complicações irreversíveis.

Atividade 33

Resposta: **A**

Comentário: A tirosinemia tipo 1 é um distúrbio causado pela deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase, que altera o metabolismo da tirosina e ocasiona o acúmulo de metabólitos tóxicos, como a succinilacetona e o succinilacetoacetato, responsáveis por manifestações hepáticas e extra-hepáticas da doença. **Ao neonatologista:** A tirosinemia hepatorenal ou tirosinemia hereditária tipo 1 (TH1) é um distúrbio do metabolismo da tirosina, de herança autossômica recessiva, estando, dessa forma, presente ao nascimento.

Atividade 34

Resposta: **B**

Comentário: Uma das características da tirosinemia tipo 1 é cursar com tubulopatia renal, decorrente do acúmulo de metabólitos tóxicos (succinilacetona, succinilacetoacetato e maleiacetoacetato). A extensão das alterações eletrolíticas e ácido-básicas depende, em grande parte, da gravidade da disfunção tubular proximal e são decorrentes da síndrome de Fanconi, que também pode ocasionar o raquitismo. Quanto às outras hipóteses, a acidose láctica é observada, como, por exemplo, nos pacientes portadores de glicogenose tipo 1; e a elevação dos ácidos orgânicos nas acidemias orgânicas. **Ao neonatologista:** Ressaltamos que o diagnóstico de tirosinemia tipo 1 deve ser avaliado em qualquer recém-nascido ou lactente que apresente patologia hepática inexplicada ou síndrome de Fanconi.

Atividade 36Resposta: **C**

Comentários: Uma evolução no tratamento clínico da tirosinemia foi a disponibilização do NTBC (2 [2-nitro-4-trifluoro metil benzoil]-1-3-ciclohexano diona), que previne o acúmulo dos metabólitos tóxicos. Os marcadores específicos da tirosinemia, como a succinilacetona urinária, praticamente desaparecem nos pacientes tratados. **Ao neonatologista:** Sabe-se que o diagnóstico diferencial da icterícia colestática é amplo e heterogêneo, mas enfatiza-se a importância de investigar doenças cujos prognósticos dependam da introdução precoce de tratamentos específicos disponíveis na atualidade, como é o caso da tirosinemia. Nesse contexto, **o neonatologista desempenha papel de destaque.**

Atividade 37Resposta: **B**

Comentário: Como o NTBC provoca um aumento nos níveis de tirosina devido ao bloqueio enzimático que produz, sua administração não elimina a necessidade de uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina, diante do efeito tóxico do acúmulo da tirosina. **Ao neonatologista:** Não é possível obter a quantidade necessária de proteínas por meio de alimentos naturais sem que haja excessiva ingestão de fenilalanina e tirosina, sendo necessária a utilização de fórmula isenta desses aminoácidos, para suplementação proteica.

Atividade 38Resposta: **D**

Comentário: A elevação da tirosina, de modo isolado, não permite o diagnóstico de tirosinemia tipo 1, uma vez que pode ser decorrente de insuficiência hepática de outras etiologias. O diagnóstico da tirosinemia hepatorenal baseia-se na elevação da succinilacetona no sangue ou na urina. A determinação da deficiência da fumarilacetoacetase em fibroblastos da pele também pode ser realizada para fins diagnósticos. **Ao neonatologista:** Como o aumento de tirosina é uma alteração frequentemente observada no programa de triagem neonatal, é importante enfatizar que esse pode ser decorrente da tirosinemia neonatal transitória. Nos casos de dúvida diagnóstica, devem ser solicitados exames inespecíficos, para avaliar a presença de alterações hepáticas, renais e neurológicas, bem como específicos, como a dosagem de succinilacetona, para confirmação diagnóstica.

Atividade 39Resposta: **D**

Comentário: Uma complicação importante da tirosinemia é o carcinoma hepatocelular que pode estar presente em até 37% dos pacientes, principalmente naqueles com a forma crônica da doença. A insuficiência ovariana pode estar presente em meninas portadoras de galactosemia. Os adenomas hepáticos são uma preocupação nos portadores de glicogenose tipo 1, especialmente na segunda ou na terceira década de vida. A diarreia crônica é comumente observada nos pacientes portadores de fibrose cística e PFIC1. **Ao neonatologista:** Em resumo, o caso clínico descreve uma criança de um 1 e 3 meses, portadora de tirosinemia tipo 1 ou hepatorenal, que já apresenta complicações hepáticas e renais. Enfatiza-se que a forma aguda da tirosinemia tipo 1 ou hepatorenal pode manifestar-se no período neonatal por falência hepática aguda e síndrome de Fanconi. O sangramento é frequentemente desproporcional à magnitude da disfunção hepática. A icterícia é pouco frequente na fase inicial da doença e, quando presente, o seu grau é variável. Sem terapêutica adequada, o óbito ocorre, geralmente, durante o primeiro ano de vida. Dessa forma, o neonatologista desempenha papel fundamental na sobrevivência e na qualidade de vida dessas crianças, pois o diagnóstico e o tratamento precoces podem evitar a instalação das complicações ilustradas nesse caso clínico.

Atividade 40**Resposta: C**

Comentário: Nos casos de atresia biliar, se a portoenterostomia não for realizada, ocorre, implacavelmente, a progressão da fibrose, com cirrose, insuficiência hepática e óbito, entre 1 e 3 anos, na grande maioria das crianças. Entretanto, nas fases iniciais da doença, a função hepática se encontra dentro da normalidade, como no caso clínico 2, em que o RN apresenta icterícia colestática, com acolia fecal e boa função hepática, aos 27 dias de vida. Quanto aos níveis de bilirrubinas, na atresia biliar, a despeito da obstrução completa das vias biliares, a BT é raramente maior do que 12mg/dL e a BD é usualmente menor do que 8mg/dL. A ausência de outros sinais e sintomas, o bom estado geral e ganho ponderal satisfatório falam contra a possibilidade do RN ser portador de doenças infecciosas e metabólicas. A elevação das enzimas hepáticas, especialmente da GGT, é comumente observada nos casos de obstrução biliar, não sendo compatível com o diagnóstico de colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC – do inglês *progressive familial intrahepatic cholestasis*) 1 e 2.

REFERÊNCIAS

1. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev.* 2007 Mar;28(3):83-91.
2. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev.* 2004 Nov;25(11):388-96.
3. Bezerra JA. Colestase neonatal. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria.* 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 581-97.
4. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2003 Apr;83(2):633-71.
5. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clin Liver Dis.* 2006 Feb;10(1):27-53.
6. Moreno Villares JM. Parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Hosp.* 2008 May;23 Suppl 2:25-33.
7. Jacquemin E. Screening for biliary atresia and stool colour: Method of colorimetric scale. *Arch Pediatr.* 2007 Mar;14(3):303-5.
8. Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Mar-Apr;83(2):105-20.
9. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K; Japanese Biliary Atresia Registry. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* 2003 Jul;38(7):997-1000.
10. Yoon PW, Bressee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997 Mar;99(3):376-82.
11. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000 Jan 1;355(9197):25-9.

12. Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Oct;13(5):435-40.
13. Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg*. 2005 Feb;14(1):42-8.
14. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jul;37(1):4-21.
15. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery*. 1993 Jun;113(6):662-8.
16. Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003 Sep;32(3):891-911.
17. Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. Improved diagnosis of extrahepatic biliary atresia by high frequency ultrasound of the gall bladder. *Br J Radiol*. 2001 Oct;74(886):952-4.
18. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh AS. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol*. 2000 Feb;30(2):69-73.
19. Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*. 1999 Nov;34(11):1706-10.
20. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med*. 1997 Aug;38(8):1279-82.
21. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*. 1997 Aug;10(8):793-9.
22. Azar G, Beneck D, Lane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Feb;34(2):212-5.
23. Schweizer P, Kirschner H, Schittenhelm C. Anatomy of the porta hepatis as a basis for extended hepatoporto-enterostomy for extrahepatic biliary atresia—a new surgical technique. *Eur J Pediatr Surg*. 2001 Feb;11(1):15-8.
24. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):224-8.
25. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg*. 1996 May;131(5):493-6.
26. Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis*. 2000 Nov;4(4):779-804.
27. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):606-11.
28. Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, Nishi T, Yamamoto H. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg*. 2000 Jul;35(7):1031-4.
29. Hadziæ N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Oct;37(4):430-3.

30. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1682-92.
31. Rudolph JA, Balistreri WF. Optimal treatment of biliary atresia—"halfway" there! *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):808-10.
32. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul;43 Suppl 1:S23-9.
33. Shivakumar P, Sabla G, Mohanty S, McNeal M, Ward R, Stringer K, et al. Effector role of neonatal hepatic CD8+ lymphocytes in epithelial injury and autoimmunity in experimental biliary atresia. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):268-77. Epub 2007 Apr 20.
34. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy*. 2006 Jan;61(1):3-14.
35. Bezerra JA. Outras doenças metabólicas do fígado. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria*. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 659-76.
36. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):222-35.
37. Sant'Anna AM, Alvarez F. Deficiência de alfa-1-antitripsina. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria*. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 637-44.
38. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis*. 2007 Aug;27(3):282-94.
39. Nio M, Ohi R. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg*. 2000 Nov;9(4):177-86.
40. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child*. 1995 Jan;72(1):90-2.