

## Abordagem Diagnóstica das Doenças Colestáticas na Infância

### Childhood Cholestatic Diseases

Gilda Porta

Instituto da Criança, Complexo Hospital das Clínicas da USP; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: gildaporta@gmail.com

**A colestase na infância pode acontecer tanto por causa intra-hepática quanto por causas extra-hepáticas. Em recém nascidos destaca a atresia de vias biliares. O diagnóstico se é feito por uma história clínica detalhada, exame físico direcionado, avaliação laboratorial, exames de imagem e eventualmente biópsia hepática.**

**Palavras-chave:** colestase, infância, obstrução biliar.

---

*The childhood cholestasis may be caused by intra or extra-hepatic disease. In the first 4 months of life, the biliary atresy is the most important cause. The diagnostic is done with a detailed clinical, laboratory and image exams and eventually, hepatic biopsy.*

*Key words:* cholestasis, children, biliary obstruction.

### Doenças Colestáticas na Infância

Colestase significa diminuição ou interrupção da excreção de bile por obstrução do fluxo através da árvore biliar intra ou extra-hepática, ou por alteração funcional do hepatócito. Clinicamente caracteriza-se pela tríade icterícia, colúria e hipocolia ou acolia fecal. O número de doenças associadas a colestase na infância é extenso e varia de acordo com a idade. Assim, nos primeiros meses de vida, três entidades clínico-patológicas aparecem como expressão final dos distúrbios hepatobiliares nessa faixa etária: a doença hepatocelular (hepatite neonatal *latu sensu*) e os distúrbios dos ductos biliares: intra-hepáticos (hipoplasia ou rarefação dos ductos biliares intra-hepáticos) e extra-hepáticos (atresia de vias biliares, cisto de colédoco, etc.).

Atualmente, a distribuição das causas de colestase neonatal consiste: 5% origem infecciosa (TORCH, hepatite B), 15%- causa idiopática, 10% def.  $\alpha$ 1-antitripsina, 25% colestases familiares, 25% atresia de vias biliares, 20% doenças metabólicas.

No diagnóstico da síndrome colestática do recém-nascido e lactente, deve-se pesquisar precocemente obstrução extra-hepática ainda nas primeiras 4-6

semanas de vida (mais comum é a atresia de vias biliares).

Na investigação algumas etapas devem ser abordadas com muita atenção: avaliação clínica; história clínica, gestacional materna, familiar e transfusional; exame físico completo com avaliação do tamanho, consistência e superfície do fígado e do baço, sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal, tipo de fácies, outras mal-formações. O toque retal é sempre obrigatório para a verificação da cor das fezes durante pelo menos 10 dias se o bebê tiver menos de um mês de vida ou por alguns dias após um mês.

Na avaliação laboratorial, numa primeira etapa é importante apenas o índice da bilirrubina total e suas frações, a coagulação (tempo de protrombina e TTPA), o hemograma com plaquetas e a ultrassonografia abdominal (para afastar cisto de colédoco). Após 24 horas com o resultado dos exames, e associada à clínica (acolia fecal persistente, fígado de tamanho aumentado e endurecido, baço pouco aumentado de tamanho) indica-se biópsia hepática, na qual o índice de sensibilidade e especificidade é cerca de 95% para o diagnóstico diferencial de obstrução de ductos biliares e das outras causas. Para uma boa interpretação do estudo anátomo-patológico, o

fragmento hepático deve ser no mínimo de 1,5 cm e conter pelo menos seis espaços-porta e o patologista deve estar habilitado para a leitura. Os achados morfológicos mais importantes no diagnóstico diferencial são, para causas intra-hepáticas: desarranjo da arquitetura hepática; necrose e edema de hepatócitos; transformação gigantocelular; e colestase intrahepática. E para causas extra-hepáticas são observadas: intensa proliferação ductal, fibrose portal e perilobular, colestase (“plug” biliares) em ductos neoformados e transformação gigantocelular.

A ultrassonografia abdominal é um exame útil para o diagnóstico de cisto de colédoco, porém não é adequado, como a biópsia hepática, para diferenciar a atresia de vias biliares por variações anatômicas no colédoco e vesícula biliar. Recentemente a pesquisa de cordão triangular pode auxiliar no diagnóstico diferencial de causas intra e extra-hepáticas.

A cintilografia de vias biliares pode ser usada utilizando-se previamente fenobarbital (funciona como colagogo). O índice de especificidade é em torno de 90%, e a sensibilidade de 50%.

A colangiografia retrógrada endoscópica é um bom exame, porém requer um profissional altamente qualificado para a sua realização, além de ser um exame caro e necessitar de aparelhos adequados para a idade.

Os testes de avaliação da função hepática, como as transaminases, a gamaglutamiltransferase (GGT), a fosfatase alcalina (FA), as bilirrubinas, e as proteínas totais e frações não nos permitem o diagnóstico diferencial entre causas extra e intra-hepáticas. Entretanto a GGT, com achados clínicos pode muitas vezes ajudar na suspeita diagnóstica de algumas doenças colestáticas intra-hepáticas, particularmente as geneticamente determinadas. A dosagem de ácidos biliares pode auxiliar muito nas doenças colestáticas familiares.

Uma vez diagnosticada, ou na forte suspeita de causa obstrutiva, deve-se imediatamente encaminhar ao cirurgião para a realização de colangiografia intra-operatória.

Afastadas as causas obstrutivas deve-se prosseguir na pesquisa das outras, citadas anteriormente. Inicialmente, sugere-se pesquisas de foco infeccioso

(cultura de urina, RX de tórax, hemocultura), sorologias, dosagem de  $\alpha 1$ -AT, fenotipagem de  $\alpha 1$ -AT, substâncias reductoras na urina, eletrólitos no suor, colesterol sérico. Numa segunda etapa, pesquisa-se aminoácidos na urina, ácidos orgânicos no sangue, amônia, ácidos biliares com cromatografia, T4 livre, TSH, ferro sérico, ferritina, avaliação do hipopituitarismo, RX de coluna, ossos longos, crânio, avaliação cardiológica, exame oftalmológico, mielograma, estudo enzimático, estudo genético. A biópsia hepática é também importante na suspeita das causas familiares que podem cursar com rarefação dos ductos biliares intra-hepáticos, nas doenças metabólicas (deficiência de  $\alpha 1$ -AT, hemocromatose neonatal, doença de Gaucher, Niemann-Pick, Wolman, etc.). Raramente este procedimento é realizado nas doenças infecciosas, porque em geral cursam de forma benigna, com normalização das provas de função hepática após o tratamento adequado. A biópsia hepática é de fácil execução, realizado na maioria das vezes sob anestesia local ou geral, guiado pela ultrassonografia com agulha tru-cut ou Menghini.

Com o avanço da genética molecular nos últimos 10 anos, novas direções estão sendo conduzidas na doença hepática pediátrica. Assim, vários genes envolvidos nos erros inatos da função metabólica ou excretória (transporte alterado, biossíntese de ácidos biliares ou disfunção de organelas) foram descobertos. As colestases genéticas familiares intra-hepáticas constituem um grupo heterogêneo de doenças com ou sem alterações dos ductos biliares. Estas doenças são raras individualmente, mas são frequentes coletivamente. Assim, desordens no transporte canalicular de ácidos biliares ou fosfolípidos geram doenças que podem ser clinicamente semelhantes, como icterícia, prurido, deficiência do desenvolvimento pondero-estatural, má absorção de vitaminas lipossolúveis. A evolução é variada podendo haver melhora dos sinais clínicos e laboratoriais durante a infância, ou evoluir para cirrose biliar com sinais de hipertensão portal, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. A Figura 1 mostra as colestases familiares intra-hepáticas.

**Tabela 1.** Colestases familiares intra-hepáticas.

---

**Síndrome de Alagille****Colestase intra-hepática progressiva**

Tipo 1 – D.Byler- def. da proteína ATP8B1 na membrana canalicular

Tipo 2 – def. BSEP –proteínas de membrana que exportam ac. Biliares

Tipo 3 – def. MDR3- transporte alterado de fosfolípidos

**Síndrome colangite esclerosante- ictiose neonatal****Colestase da Noruega (Síndrome de Aagaard)****Colestase do Índios Norte Americanos****Colestase recorrente intra-hepática benigna****Colestase dos esquimós de Greenland****Defeitos de algumas enzimas envolvidas na síntese de ácidos biliares.**

---

Recentemente, algumas doenças colestáticas na primeira infância foram identificadas ainda através de estudos moleculares, como a colestase intra-hepática neonatal por deficiência de citrina, que é uma doença autossômica recessiva por deficiência de arginino succinato sintetase levando a citrulinemia. A doença é colestática e em geral evolui bem com desaparecimento da colestase ainda no final do 1º ano de vida.

Em crianças maiores, as doenças colestáticas são mais raras e inclui a colangite esclerosante primária (CEP), hepatite tóxica, hepatite autoimune, colangites pós cirurgia de Kasai, ou por cálculos ou na doença de Caroli associado ou não a colelitíase. O diagnóstico é feito sempre com abordagem de avaliação clínica, USG de abdome (nos casos de Doença de Caroli e colelitíase), colangioressonância, ou colangiografia endoscópica retrógrada.

Na colangite esclerosante, na maioria dos casos, os sintomas aparecem após um ano de idade, sendo ambos os sexos acometidos, são inespecíficos, como dor abdominal, febre. Menos de 50% dos casos iniciam com icterícia. Não é comum o prurido como sintoma inicial, ocorrendo durante a evolução da doença. A suspeita diagnóstica é feita muitas vezes com achado ocasional de hepato ou hepatoesplenomegalia, retardo de crescimento e puberdade retardada. Em outros

casos, é achado ocasional, apenas com alteração dos testes laboratoriais durante a investigação de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). O diagnóstico de certeza é feito pela colangioressonância ou colangiografia endoscópica retrógrada. Entretanto, há casos em que se suspeita e estes exames mostram árvore biliar normal. A evolução desta doença poderá mostrar mais tardiamente alterações na árvore biliar. Os achados histopatológicos podem não ser patognomônicos, dependendo da fase de comprometimento. Assim, morfológicamente pode ser encontrada necrose em saca-bocados, simulando hepatite auto-imune ou cirrose biliar primária (no adulto). Pode haver “pericolangite”, que evolutivamente desaparece deixando cicatriz em forma de “casca de cebola”. A evolução na infância é muito variada, podendo ser “benigna”, com mínimos sintomas, algumas alterações laboratoriais e não evoluir para cirrose hepática. Outros pacientes descompensam ainda na primeira infância, necessitando de transplante hepático precoce.