



# Doença hepática em idade pediátrica

---

## Doença hepática como manifestação de:

- **Hepatopatia primária**
  - aguda
  - crónica (com ou sem agudização)
  
- **Doença sistémica com envolvimento hepático**
  - predominante
  - secundário

# Doença hepática em idade pediátrica

---

## Particularidades

- **Idade Pediátrica** - importância da patologia genética, malformativa e metabólica
- **Espectro Etiológico Amplo** - entidades específicas
- **Padrões Clínicos**

# Doença hepática em idade pediátrica

---

## Apresentação Clínica (predominante)

- **Síndrome colestática** (com ou sem hepatite)
- “Hepatite” Aguda (com ou sem colestase)
- “Hepatite” crónica
- Falência hepática aguda
- Doença hepática terminal

# Doença hepática em idade pediátrica

---

## Apresentação clínica de acordo com o grupo etário

- Criança pequena: **Colestase neonatal**  
Falência hepática aguda
- Criança mais velha: Hepatite aguda / crónica  
Doença hepática terminal  
Falência hepática aguda



# Doença hepática em idade pediátrica

## Padrões Biológicos de Disfunção Hepática

Citólise: ↑ AST/ALT

Colestase: ↑  $\gamma$ -GT, Bil T/D, F. alcalina

Alteração da síntese: Albumina, T. Protrombina (INR)

Misto(s)

## Colestase neonatal - Conceito

Síndrome clínica manifestando-se por **icterícia** nos primeiros **3-4 meses** de vida, secundária a uma grande **diversidade de etiologias**, caracterizada por **deficiente fluxo biliar** (hiperbirrubinemia conjugada), devido a causas **intra ou extra-hepáticas** (defeito de excreção ou obstrução), com consequências a montante e a jusante.

# Coolestase neonatal - Conceito

↓ excreção (doença hepatocelular)

obstrução (intra / extra-hepática)

↑ ácidos biliares (s)

↑ Bil. Conjugada (s)

↓ fluxo biliar intestinal

Prurido

Icterícia

Colúria/ acolia

Esteatorreia  
↓ Vit. ADEK



# Icterícia

---

**Conceito:** coloração amarela da pele, escleróticas 2ª a aumento de níveis séricos de bilirrubina

- Bil > 5-7 mg/dl (RN)
- Bil > 2 mg/dl (criança mais velha)



**Diagnóstico Diferencial:** Carotenemia (poupa escleróticas)

# Icterícia Neonatal

---

## Icterícia Neonatal Prolongada

- 7 dias : RN de termo
- 14 dias: RN pré-termo (etiologia geral/ multifactorial...)

# Icterícia

---

*Icterícia > 2 semanas de vida : investigar !!!*



Colúria/ acolia

BIL (u)

↑ BIL T/D

# Coolestase Neonatal

---

- Hiperbilirrubinemia conjugada prolongada < 4 meses de vida
- Bilirubina conjugada >1mg/dL se BT < 5mg/dL
- >20% da Bilirubina total se BT >5 mg/dL
- Causada por diversas doenças hepatobiliares ocorrendo nos 1ºs 3-4 meses de vida
- Incidência: 1:2500 nados-vivos



# Colestase Neonatal - Etiologia

**Obstrutiva (extra-hepática)**

“Causas cirúrgicas”

**Infecciosa**

Metabólica

Malformativa /Genética

Endócrina

Tóxica

Miscelânea/idiopática

“Causas médicas”

# Colestase Neonatal - Etiologia

---

## Obstrutiva (extra-hepática)

Atrésia das vias biliares (30%)

Quisto do colédoco

S. BÍlis espessa

Colelitíase

Colangite esclerosante neonatal



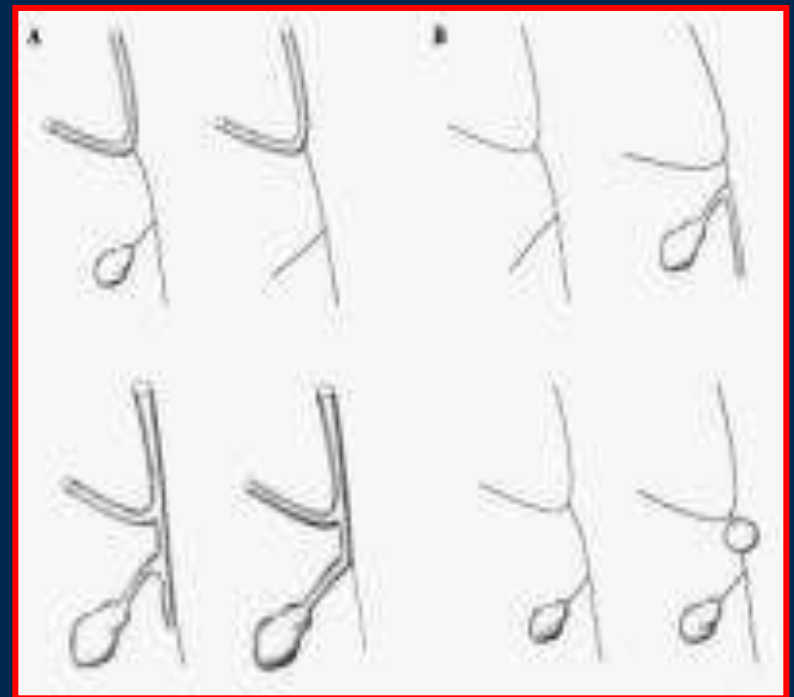
Quisto do colédoco

# Colestase Neonatal - Etiologia

---

**Obstrutiva (extra-hepática) - Atrésia das vias biliares (30%)**

**Variantes anatómicas** de ATVBEH



# Atresia das vias biliares (ATVB)

---

- 1:8,000-15,000 nados-vivos
- 30% de todos os casos de colestase neonatal
- Feminino > Masculino
- Asiáticos > Africanos > Caucasoídes
- Causa mais frequente de doença hepática terminal na criança
- **Principal indicação para transplante hepático na criança**  
(40-50% de todos os transplantes )

# ATVB - PATOGÉNESE

---

- Obstrução dos ductos biliares 2ª a inflamação e obliteração fibrosa
- Etiologia indeterminada: genética, viral, imunológica...

## **Variantes clínicas:**

- **Tipo Perinatal “forma clássica”**(70-85%): a obstrução começa após o nascimento; **sintomas > 2-4 sem**; sem anomalias associadas
- **Tipo embrionário** (15-30%): processo obstrutivo começa *in utero*. **Sintomatologia ao nascer**; com anomalias associadas:
  - Situs inversus, polisplenia, malrotação, anomalias cardíacas,

## ATVB - Clínica

---

- História: icterícia persistente, **urina escura, fezes claras**, apetite variável
- **Geral/ RN de termo, PN adequado,**
- **bom estado geral e de nutrição até aos 3 meses**
- Hepatomegalia, +/- esplenomegalia
- Circulação colateral abdominal (*caput medusa*)
- Bil T rara/  $> 12\text{mg/dL}$ ; BD geral /  $< 8\text{mg/dL}$
- Elevação da G-GT com ligeira elevação de AST/ ALT

# Atresia das vias biliares (ATVB)

## Complicações

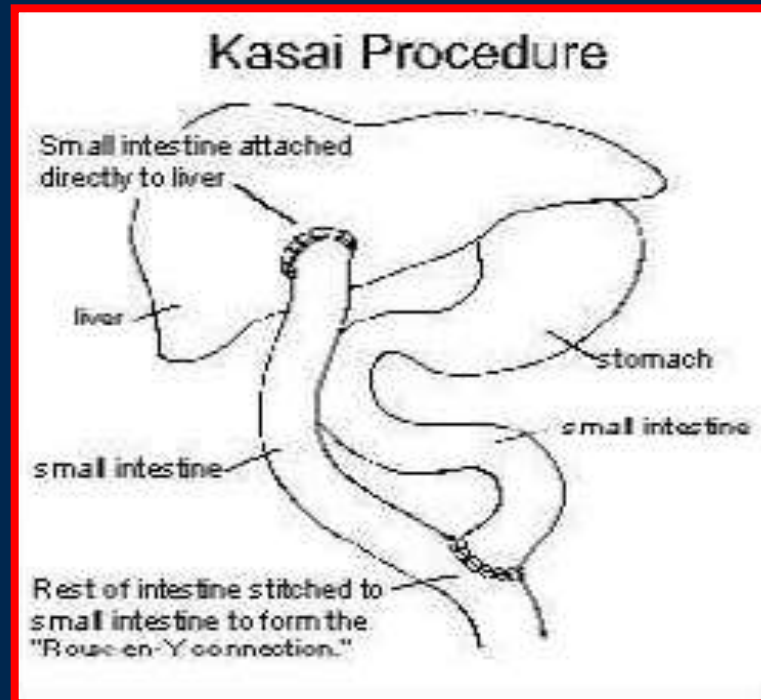
---

- Colangite ascendente
- Hipertensão portal /encefalopatia
- Falência hepática
- Hemorragia digestiva, ascite
- Malabsorção
- Longo termo: hepatoblastoma, hepatocarcinoma, colangiocarcinoma

# Atrésia das vias biliares

---

## Portoenterostomia de Kasai



Diagnóstico e cirurgia precoces (< 2 meses) !

# Colestase Neonatal - Etiologia

## Infecçiosa (TORCHS,..)

Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus , Herpes simplex, Sífilis

VHA, VHB, VHC, VIH, Parvovirus B19, Coxsackie, Echovirus, Adenovirus,..

**Infecção urinária, Sepsis** (Listeria, E. coli),..

## Metabólica (*rastreio neonatal alargado*)

**Galactosémia, tirosinémia**, fructosémia,

doença mitocondrial, CDG,

Hemocromatose neonatal

D. Gaucher, D. Niemann-Pick

## Genética/ Malformativa

**Défice  $\alpha$ 1 anti-tripsina**

**Síndrome de Alagille**

Síndrome de Zellweger

**Fibrose quística**

Hemocromatose neonatal

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

## Endócrina

Hipotireoidismo, hipopituitarismo

## Tóxica

Nutrição parentérica, fármacos

## Miscelânea / idiopática

Hipoplasia ductular não sindrômica

**Hepatite neonatal idiopática (10-20%)**

.....

# Síndrome de Alagille



Fácies peculiar



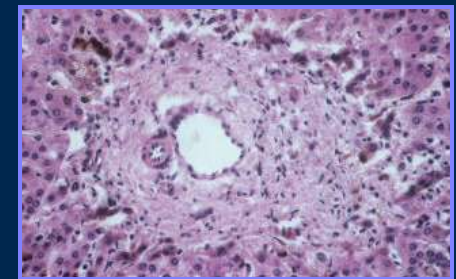
Vértebras em *papillon*



Xantomas (hipercolesterolemia)



Fácies peculiar



Espaço porta: Hipoplasia ductular

# Colestase Neonatal - Abordagem Clínica

---

## História:

**H. familiar:** consanguinidade, d. hepática/ pulmonar/ metabólica...,  
fenótipo pais, irmãos

## **H. Gestacional / parto:**

Infecção materna - TORCH

Ecografia pré-natal

Idade gestacional

Asfixia,

**H. pessoal:** somatometria ao nascer

DEP / DPM

História alimentar

Infecções neonatais (sepsis)

# Colestase Neonatal - Abordagem Clínica

---

## D. Actual:

**Icterícia:** início / duração / evolução

**Sintomatologia associada:** vômitos / recusa alimentar,  
episódios de hipoglicémia, ...  
**colúria, acolia,**  
irritabilidade / letargia, convulsões  
febre, hipotermia  
discrasia hemorrágica

**Factores desencadeantes** (alimentares, outros)

**Contexto epidemiológico**

**Exposição a fármacos, nutrição parentérica**

.....

# Colestase Neonatal - Abordagem Clínica

---

## Ex. Físico:

somatometria - **PESO** (ACIU, microcefalia,...)

aspecto e estado geral (“**ar doente**”: infecção, d. metabólica)

letargia/ irritabilidade/hipotonia

**fenótipo** / fácies sindrômática, dismorfias

**obs. oftalmológica** (cataratas, embriotoxon, corioretinite,..)

ex. da pele: rash, palidez

sopros cardíacos

hepato/esplenomegália, ascite, circulação colateral

discrasia hemorrágica (petéquias, sufusões,..)

**cor da urina / fezes\***

\* **Fezes frescas, não misturadas com urina**

# Colestase Neonatal - Abordagem Clínica

---

## Exs. Complementares:

### 1 - exs. analíticos

#### - gerais (1ª linha):

hemograma com esfregaço e reticulócitos  
estudo da coagulação,  
proteínoograma,  
glicemia, colesterol  
urina II, pesquisa de subs. redutoras na urina

#### - específicos\*

2 - exs. de imagem (ecografia, cintigrafia, CPRM, CPRE...)

3 - biopsia hepática

# Colestase Neonatal: investigação etiológica

## Exames analíticos específicos\*

---

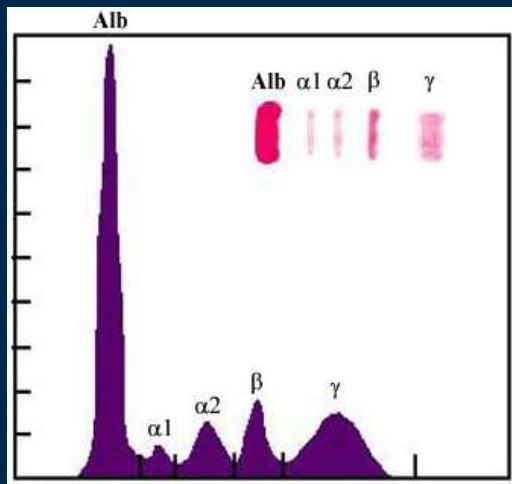
### Infecção

- serologia TORCHS
- serologia VHA, VHB, VHC (PCR), VIH1/2 (PCR)
- serologia adenovirus, paramyxovirus, parvovirus,..
- hemocultura, urocultura, PL,...

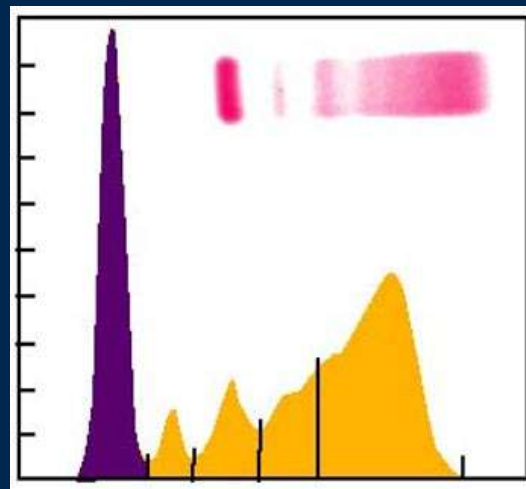
### D. Metabólica /Genética

- cromatografia AA plasmáticos/ urinários
- cromatografia açucares urinários
- cromatografia ácidos orgânicos urinários
- lactato/ piruvato séricos
- succinilcetona urinária
- Ferritina sérica,  
.....
- alfa1 anti-tripsina sérica
- Prova do suor / estudo mutação CFTR

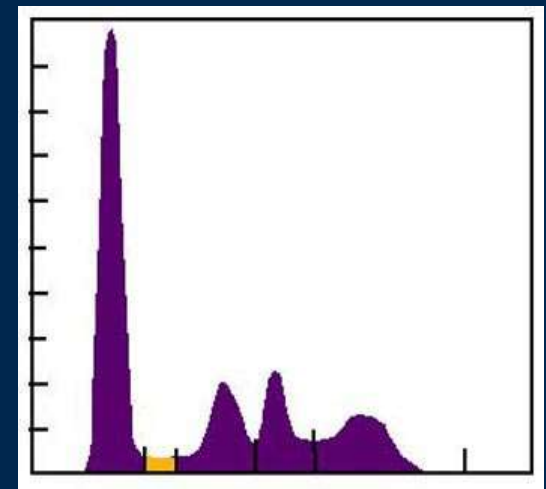
# Electroforese das Proteínas séricas - Padrões



Normal



Doença hepática crónica

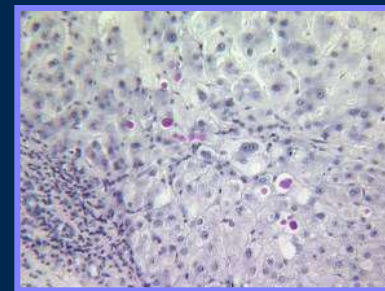


Défice alfa1 AT

# Biopsia hepática

---

**Informação:** diagnóstico etiológico / exclusão  
atividade / estadiação / prognóstico



Alfa1 antitripsina: imunoperoxidase

**Metodologia:**

**MO:** coloração convencional (HE)

**colorações específicas (1):** a1 AT : PAS. Imunoperoxidase

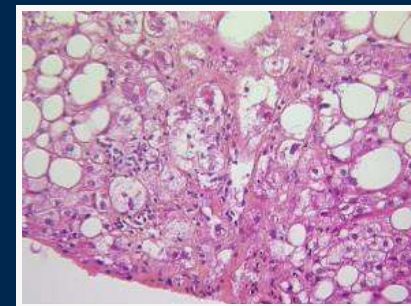
Virus: imuno, hibridização In situ,

Glicogenio, esteatose, ...

**colorações específicas (2):** fibrose,

**ME:** d. mitocondriais, PFIC,....

**Outras:** doseamentos - cobre, ferro, enzimas....



# COLESTASE NEONATAL - HISTÓRIA CLÍNICA

---

- Avaliação de todo o recém-nascido (RN) com icterícia > 2<sup>a</sup> semana de vida
- Até 15% dos RN têm icterícia > 2<sup>a</sup> semana (a maioria associada ao aleitamento materno)
- O diagnóstico atempado é crucial para um prognóstico favorável
- Em caso de aleitamento materno, poderá protelar-se a investigação até 3<sup>a</sup> semana, se:
  - ex. físico normal
  - Cor urina/ fezes normal
  - possibilidade de vigilância clínica

# Coolestase neonatal - abordagem

---

## Situações urgentes:

- **Acolia fecal** (sem risco de vida imediato mas risco de prognóstico futuro) :  
exclusão de ATVB - urgência cirúrgica!



transferência p/ centro de referência

- **Criança clinicamente “instável”** (risco de vida imediato)
  - sepsis
  - doenças metabólicas

# Colestase neonatal - abordagem

Icterícia > 2 semanas de vida (RN termo)

BIL T/D

**Colestase (Bil D > 20% Bil T)**

Av. clínica + ecografia hepatobiliar → **quisto do colédoco**

av analítica etiológica + **cintigrafia hepatobiliar (HIDA)\***

excreção intestinal

**S**

eventual BH

**Causa médica**

**N**

laparotomia /portoenterostomia/ BH

**ATVBEH**



Cintigrafia HIDA

\* Ou alternativamente RMN ou CPRE

# Colestase neonatal - intervenção

---

## 1. Específica....

- d. metabólica: dietas específicas
- sepsis: antibióticos,..
- malformação V. biliares: intervenção cirúrgica

## 2. Suporte:

- nutricional (dieta hipercalórica, trigliceridos de cadeia média)
- suplementos vitaminas lipossolúveis (ADEK)
- suplemento de vitaminas hidrossolúveis, zinco, cálcio,
- eventual terapêutica com ácido ursodesoxicólico, colestiramina,...

## 3. Esquema de imunizações “alargado”: v. pneumocócica, VHA e VHB,

## 4. Transplante hepático: se doença hepática terminal ou falência hepática aguda



## CASO Clínico

---

Motivo de internamento (1 m): icterícia

A. **Familiares:** ausência de consanguinidade, d. hemolíticas, patologia hepatobiliar

A. **Pessoais:** 2º filho de casal jovem saudável, irmão de 8 anos saudável

gestação 40 sem, vigiada, sem intercorrências, parto eutócico, PN 3550grs, CN: 50cm.  
Grupo mãe/ bebê: A Rh(-)

## CASO Clínico

---

**H. Clínica:** icterícia generalizada **3º dia de vida**,  
sem outra sintomatologia  
restante obs. sem alterações

**HD:** Icterícia fisiológica → doseamento **BIL T sérica: 13.6 mg/dl**  
Fototerapia (2 dias)

**7º dia:** **icterícia persistente**, bom estado geral;  
aleitamento materno exclusivo,

# CASO Clínico 1

---

## Avaliação geral

Hemograma  
PCR

**BILT/D:11.9/ 4mg/dl**

Ionograma  
Glicemia  
Ureia/creatinina

**AST/ALT: 56/136 UI/L**  
**Y-GT: 440 UI/L**

TP, Albumina, colesterol

**Urina II: leucócitos, piócitos**  
**vestígios de bilirrubina**

**A-fetoproteína: 2300 ng/ml**

## Imagiologia

Ecografia hepatobiliar sem alterações das dimensões ou ecoestrutura hepática;  
**vesícula hipoplásica**; ausência de esplenomegália

# CASO Clínico

---

## Investigação etiológica

### **Plano infeccioso:**

Serologias TORCHS,  
VHB, VHC  
VIH1/2,  
Herpes, VEB, adenovirus, parvovirus  
Hemocultura (-), **urocultura: E. coli**

### **Plano metabólico:**

rastreio neonatal  
amoniémia  
a1 AT sérica  
açúcares redutores (u)  
AA (p) e (u)  
succinilcetona (u)  
ácidos orgânicos (u)  
lactato/ piruvato (s)

## CASO Clínico : Evolução (1)

---

### HD: **Colestase secundária a infecção urinária**

8º dia: Antibioticoterapia IV (Ampicilina + gentamicina, 10d)

18º dia: bom estado geral

**icterícia persistente**

**fezes hipocólicas/ colúria**

**hepatomegália consistente (3cm)**

sem outras alterações ex. físico



*Investigação etiológica de colestase em curso*

24º dia alta para o domicílio/ vigilância clínica semanal .....

## CASO Clínico : Evolução (1)

---

36º dia internamento HSM para esclarecimento

**Cintigrafia HIDA : ausência de excreção intestinal**



45º dia Laparotomia Exploradora/ colangiografia/ BH: **ATVBEH**

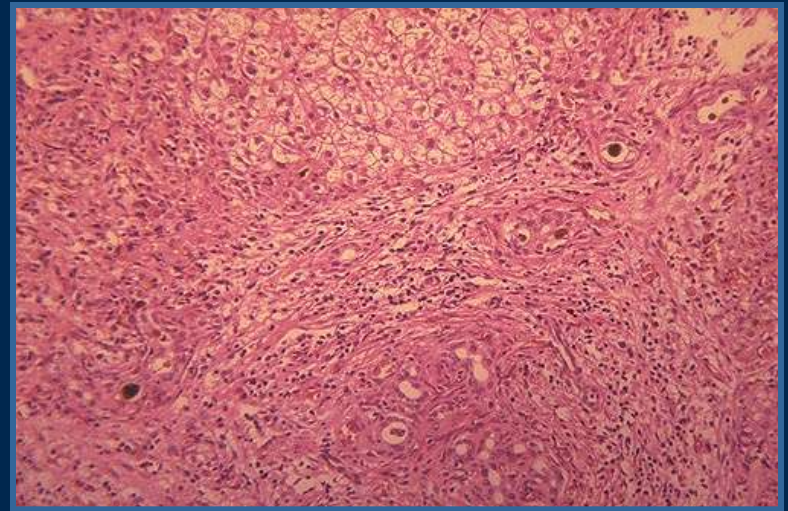


**Porto-enterostomia de Kasai**

## CASO Clínico: Atrésia das vias biliares



ATVBEH: cirrose biliar



BH: cilindros biliares, fibrose, prolif. ductular

## CASO Clínico: Evolução pós- Kasai (2)

**Colangite recorrente**

**Persistência de colestase** (inadequado restabelecimento do fluxo biliar após Kasai)

**Evidência de hipertensão portal**

**Deficiente progressão estaturó-ponderal**

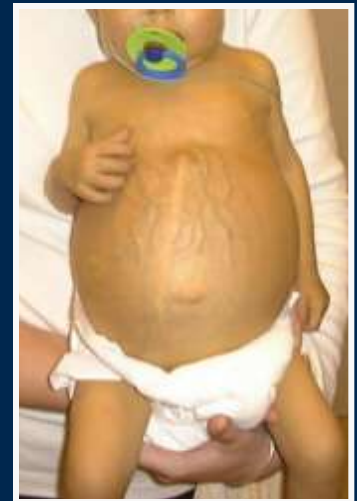
**Degradação progressiva dos parâmetros de síntese hepática** (T.protrombina, albumina)



**Transplante hepático aos 14 meses de idade**  
(fígado reduzido, dador de cadáver)



Follow-up de 8 anos: boa evolução global



# "Take Home Message"

---

- Icterícia colestática: é sempre patológica!
- É mandatório investigar todos os casos de icterícia prolongada ( >2 semanas),

Investigar todos os casos de icterícia associada a:

- colúria e/ ou fezes despigmentadas (acolia)
- sepsis
- insuficiência hepatocelular
- estigmas dismórficos

- Determinação de Bilirrubina total e fraccionada,
- O diagnóstico e referenciação precoces (< 1.5m - 2 m) são decisivos para o prognóstico!

## Referências Bibliográficas

Nelson Textbook of Pediatrics; 18th Edition Elsevier (2007). The liver and the biliary system; Section 6

Wyllie R, Hyams JS. Pediatric gastrointestinal and liver disease. Saunders 2006; pags. 899 – 1421

Moyer V et al. Guidelines for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39:115-128

Haber BA, Russo P. Biliary Atresia. Gastroenterol Clin N Am 2003; 32: 891-911