

RELATO DE CASO

Atresia de vias biliares com indicação de transplante hepático

Biliary atresia with liver transplantation indication

Carla Shirassu Barbieri¹, Júlia Aguiar Dias¹, Leandro César Guimarães Guedes²

¹ Acadêmica do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá

Contato:

Carla Shirassu Barbieri

kika2361@hotmail.com

Atresia de vias biliares com indicação de transplante hepático: relato de caso

Resumo

A atresia biliar é a doença colestática neonatal responsável por 50% das indicações de transplante hepático devido completa obliteração fibrótica das vias biliares extra-hepáticas, com fibrose e dano dos ductos biliares intra-hepáticos, icterícia, acolia fecal e hepatomegalia nos três primeiros meses de vida. Geralmente esta patologia é acompanhada de outras comorbidades e/ou achados sindrômicos. Levando em consideração a gravidade da patologia, muitas vezes os profissionais realizam seu diagnóstico tardiamente, mesmo contando com o alerta amarelo do Ministério da Saúde, que visa auxiliar o diagnóstico de enfermidades colestáticas. Este trabalho apresenta o relato de um caso ocorrido em um hospital do sul de Minas Gerais em que uma criança com idade de um mês e 24 dias, sexo masculino, branco, pesando 4.550 g com quadro de icterícia tardia foi diagnosticada com atresia biliar embrionária isolada, com colúria e acolia fecal. Considerando as alterações clínicas, laboratoriais e de imagem, foi indicado tratamento cirúrgico de Kasai (anastomose porto-entérica terminolateral + entero-enteroanastomose lateroterminal com alça de jejuno). O paciente apresentou boa evolução pós-operatória, sem intercorrências, porém foi encaminhado para centro especializado para transplante hepático devido a não restauração do fluxo biliar.

Palavras-chave: Pediatria; atresia biliar; transplante hepático pediátrico; icterícia; colestase; cirurgia pediátrica.

Biliary atresia with liver transplantation indication: case report

Abstract

Biliary atresia is the neonatal cholestatic disease responsible for 50% of indications for liver transplantation due to complete fibrotic obliteration of the extrahepatic bile ducts, fibrosis and intrahepatic bile duct damage, jaundice, acholic stools and hepatomegaly in the first three months of life. Usually this pathology is accompanied

by other comorbidities and/or syndromic findings. Considering the gravity of the pathology, frequently health professionals diagnose it lately, even counting with the Yellow Watch issued by the Ministry of Health This paper presents the report of a case that occurred in a hospital of the south of Minas Gerais, where a child, aged one month and 24 days, male, white, weighing 4,550 g with late jaundice, was diagnosed with isolated embryonic biliary atresia, coluria and acholic stools. Considering the clinical, laboratory and imaging alterations, surgical treatment of Kasai (endolateral porto-enteric anastomosis + enteroteroanastomosis lateroterminal with jejunal loop) was indicated. The patient presented good postoperative evolution, without complications, but was referred to a specialized center for liver transplantation due to non-restoration of biliary flow.

Keywords: *pediatrics; biliary atresia; pediatric liver transplantation; jaundice; cholestasis; pediatric surgery.*

Introdução

A atresia biliar faz parte do grupo de doenças etiológicas da icterícia neonatal. Porém, devido a sua menor incidência, e, paralelamente, à necessidade de exame de imagem além da clínica para fechamento de diagnóstico, é na maioria das vezes a última enfermidade a ser excluída entre os diagnósticos diferenciais e a principal causa de necessidade de transplante entre neonatos, sendo ainda hoje um desafio para os pediatras e cirurgiões.¹

Embora após excluídas as etiologias de icterícia por hiperbilirrubinemia indireta o diagnóstico poder ser rapidamente elucidado, por se tratar da doença colestática neonatal mais comum - com ocorrência de 1 em 8000 a 18000 nascimentos^{1,2} -, toda a dificuldade dos casos, no entanto, gira em torno da demora do aparecimento das particularidades diagnósticas, tendo em vista que o principal sinal é a icterícia e esta está associada a manifestações de muitas outras patologias em seu estadiamento, que se dá pelas Zonas de Kramer: zona I – icterícia da cabeça ao pescoço; zona II – icterícia até o umbigo; zona III – icterícia até os joelhos; zona IV – icterícia até punhos e tornozelos e zona V – icterícia plantar e palmar.

A patologia pode afetar tanto os ductos biliares intra-hepáticos quanto extra-hepáticos, causando a inflamação desses e a sua ausência ou obliteração

progressiva.³ Até hoje sua etiologia continua pouco elucidada; estudos apontam que não existe uma única etiologia, e sim um fenótipo que agrupa pelo menos quatro variáveis clínicas, complicando ainda mais o diagnóstico da doença e tornando-o possível apenas com base em exames clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos.⁴

Após confirmado o quadro, dentre as possíveis cirurgias que o paciente pode ser submetido, o melhor procedimento é o de Kasai: portoenteroanastomose em Y de Roux, única forma de terapia, preferencialmente antes dos 60 dias de vida, sendo o diagnóstico tardio relacionado à necessidade de transplante hepático ou morte nos primeiros três anos de vida.⁵

Este relato de caso contribui na valorização da adequada vigilância e aplicação pelos profissionais de saúde de protocolo específico para prevenir e promover o necessário encaminhamento de neonatos com problemas nas vias biliares. Trata-se, portanto, de um estudo que pode contribuir para a atuação mais eficiente dos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento de atresia de vias biliares.⁶ Além disso, mostra-se relevante devido ao quadro clínico incomum do paciente, que apresentou atresia biliar embrionária e isolada, sem associação com qualquer outra síndrome; o caso também mostra-se discrepante em comparação com os demais dados epidemiológicos brasileiros, tendo em vista que o paciente é do sexo masculino.⁷ Foi documentado a partir de análise de prontuário e de exames complementares, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisas (Plataforma Brasil) com o número do parecer 3.159.311.

Descrição do caso

Paciente KLVD, idade de um mês e 24 dias, sexo masculino, branco, pesando 4.550 g, filho de pais não consanguíneos, nascido por parto cesárea a termo. Segundo a mãe, com aproximadamente um mês de idade iniciou quadro de alteração da coloração da pele (amarelada), com urina escurecida e fezes esbranquiçadas, sem febre, acompanhado em PSF.

Após atendimento em ambulatório de cirurgia pediátrica do Hospital de Clínicas de Itajubá com a hipótese diagnóstica de varicocele, foi encaminhado ao pronto atendimento do hospital para investigação de colestase devido a quadro de icterícia

neonatal não especificada zona V de Kramer. Paciente foi internado para investigação e realização de exames.

No momento da internação, apresentava-se em bom estado geral, fácies atípica, normocorado, acianótico, afebril, ictérico (zona V), hidratado, eupneico, fontanela anterior: 3 polpas digitais; ausculta respiratória e cardíaca sem alterações, frequência cardíaca: 140 batimentos por minuto; abdome globoso, flácido, ruídos hidroaéreos presentes, fígado palpável a 3 cm abaixo do rebordo costal direito, lesão petequial em dorso; pulsos cheios e simétricos; tempo de enchimento capilar menor que 2 segundos; alimentando-se normalmente, fezes pastosas acólicas, urina sem alterações.

Os exames laboratoriais constam na **Tabela 1**.

Tabela 1. Exames Laboratoriais

Exames realizados	Valores encontrados	Valores de referência
TGO (U/L)	201	0-35
TGP (U/L)	191	0-35
Bilirrubina total (mg/ml)	10,14	até 1,1
Bilirrubina direta (mg/ml)	6,6	até 0,3
Bilirrubina indireta (mg/ml)	3,48	até 0,8
Gama GT (U/L)	1.577	0-30
Reticulócitos (%)	1,50	0,5 a 1,5
Hemoglobina (g/dL)	10,60	12 a 16
Hematócrito (%)	29,7	35 a 47
Hemácias (milhões/mm ³)	3,40	3,9 a 5,4
Coombs direto	Não reagente	Não reagente

Diante das alterações clínicas, laboratoriais e de imagem obtidas no caso, foi indicado tratamento cirúrgico.

A cirurgia ocorreu uma semana após o primeiro atendimento, sem intercorrências; paciente foi submetido à cirurgia de Kasai (anastomose porto-entérica terminolateral + entero-enteroanastomose lateroterminal com alça de jejuno). Na revisão da cavidade se observou fígado de coloração acinzentada, de aspecto endurecido e fibrótico, com micronodulações em sua extensão; ducto colédoco fibrosado; vesícula biliar atrofiada e atresia completa de vias biliares; alças de cólon e intestino delgado levemente distendidas. Os resultados das biópsias hepática e de vesícula biliar constam nas **Tabelas 2 e 3**, respectivamente.

Tabela 2. Biópsia hepática.

Material: biópsia hepática.
Dados clínicos: paciente com quadro de atresia de vias biliares. Hepatomegalia + icterícia.
Microscopia: cortes histológicos de fragmentos hepáticos, subcapsulares, exibindo parênquima frequentemente entremeado por formações septais, com arranjo multinodular. Os espaços-porta exibem proliferação ductular e discreto incremento linfocitário, com alguns histiócitos e neutrófilos. Presença de focos de colestase intra-hepatocitária e em alguns ductos, além de pequenos aglomerados neutrofílicos intraparenquimatosos.
Conclusão: -Hepatite crônica com padrão colestatóico e arranjo multinodular do parênquima (ver estadiamento). -Estadiamento (SBP-2000): 4. Predomínio de áreas nodulares em relação aos lobos remanescentes (na amostra); 1. aumento discreto do número de linfócitos portais; 1. extravasamento de linfócitos para a interface (spill-over), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados; 1. alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhado de raros focos de necrose;
NOTA: alguns dos achados microscópicos observados (nesta amostra) favorecem em processo cirrótico, porém é imprescindível uma detalhada correlação cirúrgica, imagenológica, laboratorial e morfoevolutiva do processo para maior eficácia.

Tabela 3. Biópsia de vesícula biliar.

Material: vesícula biliar + linfonodo.
Dados clínicos: paciente com quadro de atresia de vias biliares + hepatomegalia + icterícia. HD: atresia de vias biliares.
Macroscopia: estrutura com aspecto sacular, medindo 1,0 x 0,6 x 0,3cm. Acompanha fragmento irregular de tecido, de coloração pardacenta, medindo 0,8 x 0,7 x 0,5 cm. A – fragmento isolado (1B/3F) Amostragem: todo material 2 bloco(s) / 6 fragmento(s).
Microscopia: cortes histológicos revelando fragmentos de pequena estrutura de aspecto vesicular, com padrão microscópico biliar, exibindo intensa congestão vesicular e leve infiltrado linfoplasmocitário mural. Cortes histológicos de fragmento(s) linfonodal (is) revelando microestrutura aparentemente preservada, com folículos linfóides exibindo centros germinativos alargado, de aspecto reativo. Os seios medulares e marginais mostram-se congestionados, com algumas células histiocitárias e a cápsula fibrosa exibe leve espessamento.
Conclusão: - Pequena estrutura biliar. - Linfadenopatia hiperplásica.
NOTA: os achados microscópicos sugerem a possibilidade de uma atresia de vesícula biliar, porém é necessária detalhada correlação clínica-cirúrgica e imagenológica para definição de caso.

Paciente apresentou boa evolução pós-operatória, sem intercorrências, recebendo alta hospitalar cinco dias após a operação e com retorno ambulatorial em sete dias, sendo encaminhado para centro especializado para transplante hepático devido a não restauração do fluxo biliar. O paciente realizou o transplante hepático

cerca de seis meses após a primeira intervenção cirúrgica, e desde então tem realizado acompanhamento no centro em que foi realizada a operação.

Discussão

Apesar dos desenvolvimentos científicos, a atresia biliar ainda possui etiologia desconhecida, sendo o último estudo indicando para um fenótipo que reúne quatro variáveis clínicas: a primeira consiste de malformações congênitas, que na maioria envolve mutações em alguns genes e ocorre devido a distúrbios na organogênese; a segunda seria atresia biliar cística em que formações císticas de bile ou muco causam obstrução; outra, teria como causa uma atresia biliar associada a vírus, como o REOvirus tipo 3; e, por último, a que corresponde a maioria dos casos: a forma isolada, mais tardia, sendo uma obliteração secundária perinatal.⁴

O caso acompanhado, fugindo dos dados epidemiológicos apresentando predomínio em crianças do sexo feminino, ocorreu em um neonato do sexo masculino; foi caracterizada atresia do tipo embrionária (10 a 20%) em oposição à perinatal, e não associada a nenhum outro achado como poliesplenia (90%), má rotação (30%), veia porta pré-duodenal (50%), ausência de veia cava inferior (45%), fígado bilobulado, artéria hepática aberrante, situs inversus abdominal (50%) e defeitos cardíacos (35%), englobado, portanto, em uma porcentagem mínima e consequentemente aumentando a dificuldade do fechamento do diagnóstico.^{3,7}

Como lactentes com icterícia colestática podem se apresentar saudáveis e com crescimento normal, essa aparência benigna leva pais e médicos a acreditarem que a icterícia seja fisiológica ou desencadeada pelo leite materno, quando na verdade pode ser causada por atresia biliar.⁸ Ademais, no caso descrito em que mesmo no momento da internação com icterícia zona V de Kramer acompanhado de acolia fecal, colúria e hepatomegalia, o paciente não apresentava comprometimento grave do estado nutricional, visto que na admissão, apresentava-se com peso acima do percentil 50, de acordo com a curva de crescimento da Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde.⁹

Portanto, o primeiro desafio é distinguir se a icterícia, que é o primeiro sinal clínico e pode se apresentar desde o nascimento até oito semanas de vida¹⁰, é devido à bilirrubina direta ou indireta. De início, geralmente são descartadas doenças mais recorrentes que são as devido hiperbilirrubinemia indireta: icterícia do leite materno,

deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, esferocitose e outros defeitos da forma dos eritrócitos, incompatibilidade sanguínea materno-fetal. Assim, tendo como conduta investigação e exames laboratoriais, e postergando ainda mais o diagnóstico que muitas vezes também tem como contratempo a morosidade do SUS.¹¹ E exatamente assim ocorreu com o paciente relatado, em que foi diagnosticado com icterícia neonatal, e, posteriormente, acompanhado em mais dois outros ambulatórios, porém nenhum deu a relevância necessária à manifestação da icterícia, devido a essa tendência de raciocínio clínico, enquanto poderia já na época a icterícia estar sinalizando a atresia.

Por isso, visando à necessidade de um destaque para a atresia biliar sempre ser considerada como um possível diagnóstico e devido a sua baixa incidência observada nas unidades básicas de saúde por ser uma doença rara¹¹, foi configurado o alerta amarelo preconizado pelo Ministério da Saúde, que dita que se o paciente apresentar icterícia com características colestáticas após o 14^o dia de vida, ou seja, se as fezes do neonato forem suspeitas (esbranquiçadas) ou houver a elevação da bilirrubina direta; deve-se encaminhar o paciente para serviços especializados.^{6,12}

Assim, após diagnosticado quadro sindrômico de colestase neonatal que é definida como uma hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, resultante da diminuição do fluxo ou excreção biliar, acometendo recém-nascido ou lactente até quatro meses de idade; o segundo passo é excluir a gama de diagnósticos diferenciais da atresia biliar que é ampla e constitui: hepatites neonatais virais (“TORSCH”: toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovírus e herpes-vírus), erros inatos do metabolismo, hipotireoidismo e dilatações congênitas das vias biliares.¹⁵

No caso descrito, após a internação, o paciente foi submetido a exames pra descartar os diagnósticos diferenciais de atresia biliar, que deram negativo; também submetido a exames laboratoriais que confirmaram o diagnóstico de hiperbilirrubinemia em detrimento da direta, pois apresentava elevação no sangue do nível dos ácidos biliares e da bilirrubina direta (> 20% da bilirrubina total), bilirrubinúria, atividade aumentada das aminotransferases e das enzimas da colestase (fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase) e hipercolesterolemia.¹² Quanto à função hepática, hipoalbuminemia e coagulopatia são sinais presentes na fase avançada da doença, quando há cirrose, e o índice internacional normalizado (INR) pode estar alterado quando há deficiência de vitamina K.⁷ Porém, devido a urgência do caso e o achado clínico de hepatoesplenomegalia, tais exames não chegaram a ser pedidos.

O primeiro exame de imagem solicitado para o diagnóstico é a ultrassonografia de vias biliares, - e assim foi com o paciente KLVD - que é útil para iniciar a avaliação anatômica, por poder sugerir atresia das vias biliares, e excluir possíveis diagnósticos cirúrgicos (síndrome da bile espessa, malformação do colédoco).^{12,16} Na atresia biliar, verifica-se o aumento do fígado, sem dilatação das vias biliares, e, comumente, a vesícula biliar está diminuída ou ausente, podendo apresentar normalidade em alguns casos.^{7,12} No caso clínico em discussão, a ultrassonografia permitiu melhor detalhamento para se obter a correlação cirúrgica, imagenológica, laboratorial e morfoevolucionar, reforçando a hipótese diagnóstica de atresia biliar.

No entanto, ocorrência de atraso no encaminhamento para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal e também na realização dos testes, além da necessidade de hospitalização para a realização destes, retardou ainda mais a elaboração diagnóstica, que deveria estar concluída antes de oito semanas de vida.^{7,17} A única alternativa terapêutica é a portoenterostomia de Kasai, técnica em que a drenagem biliar é estabelecida por meio da anastomose de um conduto intestinal à superfície do hilo hepático (*porta hepatis*), tipo Y-de-Roux,⁷ procedimento este que foi adotado pela equipe que atendeu o paciente KLVD.

Quando o paciente é submetido à cirurgia antes dos 60 dias de vida, o fluxo biliar é restaurado em até 80% dos casos, índice que cai para 25% quando submetido após 90 dias de vida.^{5,7} O diagnóstico tardio relaciona-se à necessidade de transplante hepático ou morte nos primeiros três anos de vida. Mais de metade dos pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai tornam-se anictéricos e muitos chegam à adolescência sem a necessidade de transplante hepático. Já os que apresentam complicações como hipertensão portal e cirrose hepática podem ter uma boa qualidade de vida após o transplante.¹⁸

Os dados brasileiros são concordantes com os dados epidemiológicos mundiais, de acordo com estudo retrospectivo de Carvalho et al.⁷ a idade média na realização da cirurgia é de 82,6 dias; apenas 26,3% dos pacientes foram operados antes dos 60 dias, faixa de melhor prognóstico; a sobrevida global foi de 67,6%; 46,6% foram submetidos ao transplante hepático. No caso discutido, a cirurgia ocorreu aos 61 dias de vida. Apesar de a cirurgia ter sido realizada mais precocemente que a média brasileira, ela não obteve sucesso em restaurar o fluxo biliar; encontrou-se atresia tipo 4 pelo estadiamento da AVBEH¹⁹, e KLVD foi encaminhado a um centro

de referência de transplante hepático pediátrico, onde realizou a operação cerca de seis meses depois e está sendo acompanhado por equipe especializada.

Conclusão

A atresia de vias biliares é a principal causa de colestase neonatal, e seu melhor prognóstico depende de rastreamento mais efetivo da colestase, tendo em vista o alerta amarelo do Ministério da Saúde. A precocidade na realização do diagnóstico e da portoenterostomia de Kasai são essenciais na restauração do fluxo biliar e no aumento da sobrevida com o fígado nativo, diminuindo a necessidade de transplante hepático. Mesmo com esses cuidados, o paciente do caso relatado não obteve sucesso na restauração do fluxo biliar e foi encaminhado a centro de referência de transplante.

Referências

1. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of Biliary Atresia: a population-based study. *Pediatr.* 1997;99(3):13-19.
2. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000;355(9197):25-29.
3. Middlesworth W, Altman RP. Biliary atresia. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9(3):265-269.
4. Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia – what is actually known? *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:128.
5. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child.* 2007;92:1132-1135.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual AIDPI Neonatal: quadro de procedimentos. Organização Pan-Americana da Saúde. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde;2014.
7. Carvalho E, Santos JL, Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G et al. Atresia biliar: a experiência brasileira. *Rev Soc Bol Ped.* 2012;51(3):201-210.
8. Sawamura R, Fernandes MIM. Protocolo Clínico e de Regulação para Icterícia Colestática no Recém-Nascido e Lactente. Santos JS et al. Protocolos clínicos e de regulação: acesso a rede de saúde. Rio de Janeiro:Elsevier;2012.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Caderneta de Saúde da Criança. 2018.
10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Semin Immunopathol.* 2009; 31(3): 371-381.

11. Santos JL, Silveira TR, Almeida H, Carvalho PA, Cerski CTS. Colestase neonatal – atraso no encaminhamento de crianças para diagnóstico diferencial. *J Pediatr.* 1997;73(1): 32-36.
12. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009; 374:1704–1713.
13. Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Atresia de vias biliares extra-hepáticas: conhecimentos atuais e perspectivas futuras. *J Pediatr.* 2007;83(2):105-120.
14. Fung KP, Lau SP. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Pediatr Child Health.* 1990;26(3):132-135.
15. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4–21.
16. Panqueva RP, Barberi LE. Neonatal and infantile cholestasis: an approach to histopathological diagnosis. *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29(3):304-311.
17. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet.* 1989;1:421-423.
18. Roquete J. Colestase neonatal. *J Pediatr.* 2000;76(Supl.2):s187-s197.
19. Nio M, Ohi R. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2000;9:177-186.