



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Atresia biliar extra-hepática: métodos diagnósticos****Extrahepatic biliary atresia: diagnostic methods*

Sydney M. Cauduro\*

**Resumo**

**Objetivo:** enfatizar a importância do diagnóstico precoce da atresia biliar extra-hepática e sua relação direta com o restabelecimento cirúrgico do fluxo biliar antes do segundo mês de vida, discutindo os diversos métodos complementares utilizados, objetivando selecionar os de maior evidência, evitando retardo diagnóstico e, conseqüentemente, piora do prognóstico.

**Método:** pesquisa bibliográfica referente ao período de 1985 a 2001, no Medline e MdConsult, através das palavras-chaves: colestase neonatal, atresia biliar extra-hepática e hepatite neonatal. Também foram selecionados artigos nacionais e estrangeiros a partir da bibliografia das publicações consultadas e, quando necessário, para melhor entendimento do tema, opiniões emitidas em teses e livros-textos foram referidas.

**Resultados:** a revisão da bibliografia consultada permite afirmar que o diagnóstico precoce das AVBEH e tratamento cirúrgico para restabelecer o fluxo biliar até 60 dias de vida são fundamentais na obtenção de bons resultados. Entre os diversos métodos complementares de diagnóstico, a colangiografia por RM, US e a biópsia hepática são os que proporcionam os maiores índices de acerto.

**Conclusões:** o encaminhamento de pacientes portadores de AVBEH para centros de referências no Brasil ainda é efetuado tardiamente, provavelmente pela falta de esclarecimento dos médicos de atenção primária, aliada às dificuldades burocráticas e tecnológicas. A experiência da Inglaterra em relação ao programa "Alerta Amarelo", permitiu que o número de crianças encaminhadas para tratamento cirúrgico antes dos 60 dias de vida aumentasse significativamente. Entre os métodos complementares, a colangiografia por RM, a US e a biópsia hepática deverão ser utilizados, dependendo dos recursos tecnológicos das unidades de diagnóstico.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):107-14*: atresia biliar extra-hepática, colestase neonatal, hepatite neonatal, diagnóstico.

**Abstract**

**Objective:** to emphasize the importance of precocious diagnosis of extrahepatic biliary atresia and its direct relationship with the surgical re-establishment of the biliary flow before the second month of life. To discuss several complementary methods with the aim of selecting the ones that present better evidence, and avoiding delays in diagnosis and worse prognostic.

**Source of data:** bibliographical researching regarding the period of 1985-2001, in Medline and MdConsult, using the following key words: neo-natal cholestasis; extrahepatic biliary atresia; neo-natal hepatitis. National and foreign articles were also selected based on the bibliography of consulted publications, and when necessary, for better understanding of the theme, opinions emitted in theses and textbooks were referred.

**Summary of the findings:** the revision of the consulted bibliography led to the assumption that early diagnosis of EHBA and surgical treatment to reestablish the biliary flow up to 60 days of life are fundamental in order to achieve good results. Among several complementary methods of diagnosis, cholangiography by MR, US and the hepatic biopsy are the ones that provide the largest success indexes.

**Conclusions:** the referring of patients bearers of EHBA to centers of references in Brazil, is still made tardily, probably due to lack of enlightenment of the doctors of primary attention, allied to bureaucratic and technological difficulties. The experience in England in relation to the "Yellow Alert" program, allowed that the number of children referred to surgical treatment before the 60 days of life increased significantly. Among the complementary methods, the MR cholangiography, ultrasonography and hepatic biopsy should be used, depending on the technological resources of the diagnosis units.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):107-14*: extrahepatic biliary atresia, neonatal cholestasis, neonatal hepatitis, diagnosis.

---

\* Médico Pediatra. Unidade de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de Mococa, SP.

Artigo submetido em 04.03.02, aceito em 08.05.02.

## Introdução

A expressão clínica da atresia das vias biliares extra-hepática (AVBEH) é de uma icterícia colestática, causada por processo inflamatório perinatal iniciado nos ductos biliares, determinando esclerose progressiva e obstrução inclusive da árvore biliar intra-hepática. Nos Estados Unidos, ocorrem anualmente cerca de 400 a 600 casos de AVBEH<sup>1</sup> e, apesar de todos avanços no conhecimento desta enfermidade e de recursos diagnósticos modernos, como a colangiografia por ressonância magnética<sup>2</sup> e a sequencial espectrometria de massa<sup>3</sup>, a confirmação diagnóstica não cirúrgica permanece um desafio.

Na criança, a colestase é observada fundamentalmente no período neonatal, sendo que 70% a 80% dos casos correspondem à AVBEH ou à hepatite neonatal (HN)<sup>4</sup>. No *King's College Hospital* (Londres), em um período de 10 anos (1989-1999), cerca de 998 crianças foram avaliadas em razão de colestase, sendo que a AVBEH representou 22% dos casos, e a HN idiopática, 44,4%. Outras causas importantes de colestase foram deficiência de alfa-1 antitripsina (8,1%), síndrome de Alagille (4,5%), cisto de colédoco (2,4%), relacionada à nutrição parenteral total (2,3%) e colestase intra-hepática familiar progressiva, síndrome de Byler (2%)<sup>5</sup>. Dependendo da região geográfica estudada, os dados estatísticos em relação à etiologia da colestase poderão ser outros, como na África do Sul, onde a sífilis é responsável por 22% dos casos<sup>6</sup>.

A AVBEH ocorre em aproximadamente 1:10.000-1:15.000 nascidos vivos, com pequena predominância no sexo feminino (1,4:1). Apesar de observada em todos os continentes, é mais prevalente entre asiáticos, sendo que nos EUA acomete mais frequentemente a população afro-americana, na qual a incidência é quase duas vezes maior do que entre caucasianos.

Aproximadamente 10% a 20% das crianças portadoras de AVBEH apresentam defeitos congênitos associados, como *situs inversus*, malformação do septo atrial ou do septo ventricular, ausência da veia cava inferior, veia porta pré-duodenal, má rotação intestinal, poliesplenia ou asplenia, entre outros. Anomalias cromossômicas são encontradas em 1% a 2% dos casos de AVBEH, sendo muitas vezes observadas nas trissomias 13 e 18.

De acordo com a ausência ou presença de malformação associada, a AVBEH é subdividida em forma pós-natal, a mais comum, na qual a atresia é encontrada isoladamente, e forma embriônica/fetal, na qual está associada a outras malformações.

O fato de a doença raramente acometer recém-nascidos pré-termo e ser discordante em gêmeos monozigóticos, poderia reforçar a impressão de um agente infeccioso, isquêmico, tóxico ou metabólico atuando no final da gestação, mas, até o momento, não existe apenas um só fator implicado na etiologia da AVBEH. A hipótese de que a HN e a AVBEH fossem uma única doença, em fases diferentes de evolução, chegou a ser aventada, mas tal fato nunca

chegou a ser comprovado. Alguns vírus, como o rotavírus A e C, citomegalovírus e papilomavírus foram implicados na etiologia da AVBEH, mas essas observações não foram confirmadas. O reovírus 3 é citado em várias publicações como possivelmente implicado na etiologia da AVBEH, mas Steele e col., utilizando técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase), não detectaram o RNA do vírus em tecidos hepáticos de 50 crianças com colestase, sendo 14 com AVBEH<sup>7</sup>.

Silveira e col., avaliando o sistema HLA (antígenos de histocompatibilidade) em 55 crianças com AVBEH, das quais oito apresentavam outras anomalias congênitas, encontraram que grande parte dos pacientes com AVBEH pertencia ao HLA B12 e aos haplótipos A-9B5 e A28-B35<sup>8</sup>.

A classificação da AVBEH em três tipos permitiu a comparação de resultados entre as diversas unidades especializadas<sup>9</sup>. No tipo 1, a atresia está limitada ao ducto biliar comum, sendo patentes os ductos proximais, enquanto que no tipo 2, é o ducto hepático que se encontra atresiado, mantendo-se pervios os ductos proximais. Esses dois tipos correspondem a 12% dos casos de AVBEH. O tipo 3 é encontrado em 90% dos casos, sendo atresiosos o ducto hepático direito e esquerdo e ainda o porta-hepatis.

Em outra classificação, descrita por Kasai, a AVBEH é também dividida em três tipos, sendo o tipo 2 subdividido em 2a e 2b. No tipo 1, a atresia se localiza no ducto biliar comum. No subtipo 2a, a atresia está limitada ao ducto hepático comum, enquanto que o subtipo 2b mostra a atresia nos ductos biliar comum, cístico e hepático comum. O tipo 3 é caracterizado pela obliteração dos ductos biliar comum, cístico e hepático comum, sem ductos para anastomoses no porta-hepatis<sup>10</sup>.

Sem tratamento, a doença evolui inexoravelmente para a morte, em razão de fibrose e cirrose biliar, causando hipertensão portal e, eventualmente, carcinoma hepatocelular. A sobrevida sem a realização da drenagem biliar é de 19 meses em média<sup>1</sup>. A portoenterostomia de Kasai e o transplante hepático mudaram o prognóstico dessa grave enfermidade, proporcionando índices de 90% de sobrevida de longo prazo<sup>11</sup>.

## Manifestações clínicas

A AVBEH deverá ser considerada como diagnóstico possível sempre que um quadro de icterícia com características colestáticas se prolongue além do 14º dia após o nascimento. Os sinais são frequentemente evidentes entre a segunda e a sexta semana de vida, razão pela qual os bebês icterícios após essa idade deverão ser submetidos a análises de laboratório, principalmente para determinação da bilirrubinemia. Caso a bilirrubina conjugada se encontre acima de 2 mg/dl (34,2 µmol/l) ou 20% da bilirrubinemia total, está indicado rápida avaliação e/ou encaminhamento a centros terciários de referência, para diagnóstico definitivo e decisão terapêutica, uma vez que os índices de bons

resultados, nos casos de AVBEH e de outras causas tratáveis, estão associados a intervenções precoces. Quando a realização da portoenterostomia de Kasai foi efetuada até o 60º dia de vida, cerca de 80% de bons resultados foram obtidos, mas esses índices serão reduzidos consideravelmente com atraso terapêutico de apenas 10 dias<sup>12</sup>.

Campion e col., analisando retrospectivamente 21 casos de AVBEH, verificaram que, apesar da existência de sinais de colestase aos 12 dias de vida, somente três crianças foram submetidas à cirurgia antes do 45º dia. Cerca de oito crianças avaliadas pela primeira vez em torno do 21º dia de vida, por apresentarem pelo menos um dado de colestase, não foram submetidas a qualquer análise laboratorial nessa consulta<sup>13</sup>.

Os bebês portadores de AVBEH, na maioria dos casos, apresentam peso de nascimento adequado à idade gestacional e inicialmente não apresentam prejuízo no ganho ponderal. Os principais sinais clínicos são icterícia, colúria, acolia fecal e hepatomegalia. No início, a icterícia é leve, proporcional aos valores séricos da bilirrubina direta, que se encontra em torno de 6 mg/dl (102,5 µmol/l), e frequentemente é admitida como fisiológica. Em geral, os níveis de bilirrubina total se situam entre 6 e 12 mg/dl (102,5 µmol/l e 205,2 µmol/l), sendo que a fração conjugada é de 50% a 60% do total. Segundo Fitzgerald, quando a bilirrubinemia conjugada for persistentemente inferior a 4 mg/dl (68,5 µmol/l), pode-se afirmar a não existência de obstrução total das vias biliares<sup>14</sup>.

Colúria é um aspecto freqüente, mas poderá não ser facilmente percebido em razão do débito urinário aumentado nessa faixa etária, diluindo o material biliar. A coloração das fezes é um elemento importante no diagnóstico, pois, diante da obstrução total, não deverá conter pigmentos que possam torná-la amarelada ou esverdeada. Em 30% dos casos de AVBEH, persistência de fezes pigmentadas poderão ser encontradas por algumas semanas após o nascimento<sup>9</sup>. Hepatomegalia poderá estar presente ao nascimento, ou será evidente com a evolução. O aumento da consistência do fígado ocorrerá progressivamente, e muitas vezes não é fácil avaliar esse parâmetro clínico nas primeiras semanas de vida.

Nem sempre a forma clínica de apresentação da AVBEH é a habitualmente observada, sendo descritos cinco casos de AVBEH associadas à peritonite meconial, na qual o diagnóstico da atresia não foi efetuado durante a cirurgia para tratamento da perfuração intestinal<sup>15</sup>.

### Abordagem diagnóstica

Na presença de colestase nas primeiras semanas de vida, a pesquisa de quatro sinais clínicos é importante na consideração da existência de AVBEH, são eles: peso do nascimento, verificação da coloração das fezes durante 10 dias consecutivos, época do surgimento da descoloração das fezes, e o aspecto clínico da hepatomegalia. Quando são

constatados peso normal ao nascer, sinais de progressão da colestase, fígado endurecido e precoce descoloração das fezes, a qual se torna permanente, o diagnóstico de obstrução biliar extra-hepática é sugestivo<sup>16</sup>. Diante desses achados, a investigação diagnóstica direcionada para AVBEH é obrigatória e deverá ser rápida. Com esse objetivo, Lai e col. instituíram um protocolo de investigação rápida, no qual a biópsia hepática, coloração e pico da radioatividade do fluido duodenal, ultra-sonografia do sistema hepatobiliar e persistência da acolia fecal foram os parâmetros usados para separar os casos de AVBEH dos de HN. Essa abordagem permitiu acerto diagnóstico de 96,8%, embora quatro casos de HN (3,17%) tenham sido submetidos à terapêutica cirúrgica desnecessária<sup>17</sup>.

Os métodos complementares utilizados no diagnóstico são vários, existindo preferências de acordo com o grupo de investigadores e também diante da realidade tecnológica dos diversos serviços.

### Exames complementares

#### Testes laboratoriais

Na investigação da criança icterica, os testes de avaliação de função, como a albumina e a bilirrubina, são avaliados em conjunto com os exames denominados marcadores de lesão hepática, como as aminotransferases, fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase. Como o tempo é um elemento importante no prognóstico da AVBEH, os exames indicados na elucidação diagnóstica deverão ser efetuados sob uma abordagem ampla, visando a afastar as demais possibilidades etiológicas. Desta forma, está indicada a sorologia para infecções congênicas (TORCHS), dosagem do cloro no suor e eletroforese de proteínas, cuja normalidade da fração a1 praticamente afasta deficiência de a1-antitripsina.

A radiografia no diagnóstico da AVBEH é utilizada como elemento diferencial, pois, diante de parâmetros definidos, poderemos esclarecer a etiologia da colestase. A doença de Alagille poderá ser suspeitada diante do encontro da imagem de vértebra em “asa de borboleta”, enquanto que dextrocardia e *situs inversus* é um achado comum na atresia de vias biliares. A toxoplasmose congênita, ou a doença de inclusão citomegálica poderão causar calcificações cerebrais e, na sífilis, encontramos sinais de periostite e osteocondrite altamente indicativos.

Na investigação laboratorial, visando especificamente o diagnóstico de AVBEH, Fitzgerald sugere que a análise da fosfatase alcalina (FA) e da gamaglutamiltransferase (GGTP) proporciona elementos sugestivos de doença obstrutiva, os quais, aliados a outros métodos complementares, permitem um alto índice no diagnóstico correto de AVBEH.

A FA é produzida pelas células epiteliais de revestimento dos canalículos biliares, sendo os níveis séricos aumentados na obstrução extra-hepática, colangite e colestase

intra-hepática. Como a FA é também produzida nos ossos, as enfermidades ósseas associadas poderão trazer dificuldades na interpretação dos resultados. Nessa situação, a dosagem da 5'-nucleotidase, juntamente com as concentrações séricas do cálcio e fósforo, poderão dirimir dúvidas.

A GGTP é uma proteína de membrana dos canalículos biliares, que nos quadros de colestase apresenta valores séricos elevados. Na presença de FA elevada e GGTP acima de 600 U/l, a atresia biliar ou outra lesão ductal obstrutiva, síndrome de redução ductal primária, ou ainda deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina seriam as principais possibilidades diagnósticas.

No caso de normalidade sérica da FA e GGTP abaixo de 100 U/l, é possível o diagnóstico de colestase intra-hepática familiar progressiva, ou erro inato da síntese dos ácidos biliares. Quando os resultados da FA e GGTP forem baixos, é provável a existência de doença hepatocelular primária, como a hepatite neonatal idiopática<sup>14</sup>.

Avaliando, retrospectivamente, o valor da GGTP para o diagnóstico diferencial entre AVBEH e HN, quando realizada antes das 10 semanas de idade, Liu e col. observaram que os níveis séricos eram significativamente mais elevados nos casos de AVBEH ( $622,5 \pm 211,9$  U/l na AVBEH e  $168,8 \pm 100,3$  U/l na HN). Usando o valor de 300 U/l da GGTP para separar os diagnósticos, os autores obtiveram 85% de acerto para o diagnóstico de AVBEH e, quando o critério empregado foi o da avaliação seriada da GGTP, a elevação de 6U/l/dia permitiu acerto diagnóstico de 88%<sup>18</sup>.

### ***Ultra-sonografia (US)***

Método de investigação rápido, não invasivo, e quando executado por profissional bem treinado, proporciona resultados excelentes. É muito útil no diagnóstico de cisto de colédoco e também para verificação de ausência de vesícula, o que poderia sugerir o diagnóstico de AVBEH, embora não seja um sinal confiável. No entanto, quando na avaliação pela US em série ocorrer modificação no volume da vesícula biliar após a alimentação, a AVBEH poderá ser excluída. Apesar da dificuldade de identificação em razão do seu pequeno volume, a contratilidade da vesícula biliar dos portadores de atresia das vias biliares poderá ser observada após a alimentação em 19% a 22% dos casos, em razão da presença de um canal biliar patente.

O aprimoramento dos especialistas em US e a melhor definição das imagens nos aparelhos de última geração permitiram a identificação de uma imagem de forma triangular ou tubular, com densidade ecogênica justa cranial à bifurcação da veia porta, correspondendo ao cone fibroso no porta-hepatis, denominado “cordão triangular”<sup>19,20</sup>. A presença do cordão triangular no exame por US mostra acerto de 95% no diagnóstico de AVBEH, com 85% de sensibilidade e 100% de especificidade. Park e col. referem que o sinal do cordão triangular possui valor preditivo positivo de 95%<sup>21</sup>. Tan Kendrick e col., avaliando 60 crianças com colestase, com idades entre duas e doze

semanas, detectaram o sinal do cordão triangular em 10 de 12 crianças, cujo diagnóstico final foi de AVBEH, sem nenhum caso falso-positivo<sup>22</sup>. No Brasil, no hospital universitário da UFMG, o sinal do cordão triangular como elemento diagnóstico para AVBEH apresentou sensibilidade de 62,5% e especificidade de 100%<sup>23</sup>.

Cordões triangulares falso-negativos podem ocorrer em alguns casos de AVBEH, em razão de radículas hepáticas, tais como ductos hipoplásicos, aplásicos ou ductos hepáticos fibrosos e, ainda, em estágios precoces. No caso da não visualização, Kotb e col. recomendam a realização da biópsia hepática<sup>24</sup>. Os autores são unânimes em afirmar que, para uma precisa interpretação do cordão triangular, é indispensável que o ultra-sonografista seja experiente e entusiasta do método.

### ***Tubagem duodenal***

Método simples, pouco utilizado, cuja negatividade para bile sugere processo obstrutivo. A sonda nasogástrica é colocada na porção distal do duodeno, sendo o líquido recolhido durante 24 horas. Caso não seja visualizado fluido biliar amarelado, o procedimento é estendido por mais 24 horas. A administração de sulfato de magnésio a 25%, na dose de 1 ml/kg<sup>25</sup>, ou colecistocinina, por via endovenosa, poderá ser efetuada quando da negatividade do fluido biliar, após 24 horas de colheita do líquido duodenal<sup>26</sup>.

Em recente publicação (2001), a tubagem duodenal como instrumento diagnóstico para AVBEH mostrou sensibilidade de 97,3%, especificidade de 93,7%, valor preditivo positivo de 92,3% e valor preditivo negativo de 98,5%. Os autores deste estudo indicaram a colangiografia operatória nos casos de tubagem duodenal bile negativa<sup>27</sup>.

A tubagem é também usada na pesquisa de radioatividade no fluido gastroduodenal, após a realização da cintilografia com DISIDA Tc99m, visando a aumentar a especificidade desse exame. Com essa metodologia, Jaw e col. encontraram picos elevados de radioatividade, ou seja, acima de 1.500 cpm/100mcl/mCi dose nos casos de HN, enquanto que, nos casos de AVBEH, a atividade máxima se encontrava abaixo de 500 cpm/ 100mcl/mCi dose<sup>28</sup>.

### ***Cintilografia com Tc99m***

O radioisótopo mais frequentemente utilizado é o DISIDA Tc99m (Tc99m ligado ao 2,6-diisopropil), o qual possui meia-vida curta, emissão mais baixa de raios gama, ótima concentração no fígado, excreção não conjugada na bile e índice de excreção renal baixo. A literatura refere índices de 10% de falso-positivos/negativos. O radioisótopo BRIDA Tc99m (Tc99m ligado ao 2,4,6-trimetil-3-bromo) é também recomendado, apresentando a vantagem que 98% da dose administrada é eliminada pelo fígado, enquanto que com o DISIDA a eliminação hepática é de 85%<sup>29</sup>. Durante a semana antecedente ao exame, o paciente deverá receber fenobarbital na dose de 5 a 10 mg/kg/dia, associado

ou não a colestiramina, na dose de 0,25 mg/kg/dia. O fenobarbital é um potente indutor de enzimas microsossomiais, aumenta o fluxo biliar, facilitando a excreção da bilirrubina conjugada. É necessário jejum de 2 a 4 horas antes do procedimento.

O exame com DISIDA Tc99m não é recomendado quando a bilirrubinemia conjugada estiver acima de 20 mg/dl (342 µmol/l). Nessa situação, deve-se empregar BRIDA Tc99m, pois, mesmo com valores elevados de bilirrubina, mantém captação hepática de 70%. Infelizmente, a ausência do radioisótopo no intestino não indica, com certeza, a existência de obstrução biliar extra-hepática. No entanto, a presença do radiotraçador no intestino afasta a hipótese de atresia de vias biliares. Os prematuros, recém-nascidos de baixo peso e crianças em nutrição parenteral total, mesmo com vias biliares pérvias, podem não apresentar excreção do radiofármaco para o intestino, estando indicada a repetição do exame duas semanas após<sup>30</sup>.

### ***Biópsia hepática***

Embora não exista um aspecto patognomônico na análise histológica do material hepático colhido através de biópsia percutânea ou em cunha, a somatória dos achados fornece importantes subsídios para formulação diagnóstica definitiva. Através da avaliação histopatológica de biópsias hepáticas, efetuadas em 78 crianças com colestase, Zerbini procurou identificar parâmetros que pudessem diferenciar a colestase extra-hepática da intra-hepática. Como dados sugestivos de colestase extra-hepática foram descritos: proliferação ductal portal, colestase em ductos neoformados, pronunciada colestase canicular, trombo biliar em área portal e acentuada fibrose portal e peritubular. A ausência ou discreta proliferação ductal e a não existência de fibrose portal descartariam a possibilidade de colestase extra-hepática<sup>31</sup>. É importante frisar que a biópsia hepática efetuada antes da 4ª semana poderá não evidenciar a proliferação ductal e a fibrose, comumente observadas nos casos de atresia de vias biliares. Nessa situação, está recomendada uma segunda biópsia algum tempo depois<sup>32</sup>.

Na casuística de Mowat, os principais achados histológicos indicativos de anormalidade do trato biliar foram os seguintes: alargamento do espaço porta; numerosos ductos biliares; ductos biliares alongados, distorcidos e angulados; linfedema; infiltrado inflamatório e aumento da fibrose no espaço porta. Quando a doença era de natureza hepatocelular, os principais elementos encontrados na histopatologia foram infiltração de células mononucleares nos lóbulos hepáticos, esteatose e coloração desigual dos hepatócitos<sup>9</sup>. Santos e col. avaliaram os exames histopatológicos de 46 crianças com colestase, tendo encontrado, como dados indicativos de AVBEH, a proliferação ductal portal e periportal, colestase portal em neoductos e pontes portal-portal<sup>33</sup>. Na Universidade de São Paulo, o grupo de cirurgia infantil observou que a biópsia hepática apresentava grau de confiabilidade superior a 95% na confirmação diagnóstica da

AVBEH, sendo inclusive abandonada a avaliação radiológica das vias biliares no ato cirúrgico<sup>34</sup>.

Nos melhores centros de investigação, a biópsia hepática apresenta sensibilidade e especificidade de 85% a 95%<sup>26,35</sup>. É importante referir que a proliferação ductal é também observada na galactosemia e deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina, porém em menor intensidade do que aquela observada na AVBEH.

A microscopia eletrônica dos cortes histológicos de fígado mostra que nos casos de AVBEH as anormalidades inflamatórias e desarranjos estruturais são predominantes no espaço porta, enquanto que na HN predominam as lesões hepatocitárias<sup>36</sup>. Estudo imunohistoquímico mostrou malformação da placa ductal em 38% dos casos de AVBEH, a qual mantinha a configuração fetal. Este achado é considerado um sinal de mau prognóstico<sup>37</sup>.

### ***Colangiografia***

Se após as investigações descritas persistir a dúvida quanto à possibilidade de AVBEH, estará indicada a realização da colangiografia. O tipo de colangiografia a ser efetuado dependerá dos recursos presentes nas unidades de diagnóstico, as quais deverão estar aptas a realizar o tratamento cirúrgico que se fizer indicado nos casos de AVBEH.

#### ***Colangiografia retrógrada endoscópica (CGRE)***

O desenvolvimento dos modernos duodenoscópios infantis, de fibra ótica de última geração, tornou a CGRE um método diagnóstico com baixo índice de complicação. Após a aplicação do contraste radiológico na papila de Vater, poderemos observar se há progressão ou não do contraste na via biliar e no ducto pancreático. Se não houver progressão normal, poderemos observar três tipos de imagens: (a) via biliar não visualizada; (b) visualização do ducto biliar comum distal e vesícula biliar, sem visualização do ducto hepático principal; (c) opacificação do ducto biliar comum distal, vesícula biliar e segmento principal do ducto hepático, com presença de lagos biliares no porta-hepatis<sup>26</sup>.

#### ***Colangiografia por ressonância magnética (CGRM)***

A CGRM é utilizada como instrumento importante no diagnóstico diferencial entre AVBEH e HN nos países desenvolvidos. De acordo com os serviços que utilizam esta metodologia, a CGRM deverá ser incorporada como procedimento de rotina nos casos de colestase neonatal.

Com o objetivo de excluir o diagnóstico de AVBEH, Jaw e col. avaliaram 16 crianças com icterícia e 10 controles, com idades entre três dias e cinco meses, através da CGRM. Os resultados mostraram índice de diagnóstico correto em 100% dos casos. Nos 10 controles e em 10 crianças ictéricas, das quais nove comprovadamente eram portadoras de HN e um apresentava redução dos ductos biliares intra-hepático, sendo a vesícula biliar identificada,

bem como os ductos hepático comum e biliar comum. Os demais seis pacientes ictericos apresentavam AVBEH. Todos os pacientes ictericos também foram submetidos a exame cintilográfico (99mTc-DISOFENIN), sendo que quatro de 10 pacientes sem obstrução das vias biliares tiveram resultado falso-positivo no estudo cintilográfico<sup>38</sup>. Peng e col., utilizando a mesma técnica (CGRM), avaliaram 15 pacientes (neonatos e lactentes) com colestase, sendo seis crianças com AVBEH e nove com HN. Os pesquisadores observaram apenas um caso de resultado falso-positivo para o diagnóstico de AVBEH<sup>39</sup>.

#### *Colangiografia operatória (CO)*

A CO é efetuada quando os demais meios propedêuticos não permitiram a feitura do diagnóstico definitivo. Como os pacientes portadores de colestase intra-hepática poderão ter seu quadro agravado em razão dos produtos anestésicos, alterações hemodinâmicas e infecção, a investigação que antecede a CO deverá ser a mais ampla possível, na tentativa de diagnóstico não invasivo.

A CO deverá ser realizada em centro médico capaz de efetuar, em seguida, a portoenterostomia de Kasai quando necessária. Como nos casos de AVBEH, a CO será factível somente em 17% a 25% dos casos, em razão da impossibilidade da introdução do meio de contraste através da vesícula biliar. É imprescindível que o cirurgião pediátrico seja suficientemente experiente para afirmar a não existência de estrutura pérvias para o fluxo biliar do fígado ao duodeno<sup>23</sup>.

#### **Diagnóstico confirmado**

Uma vez confirmado o diagnóstico de AVBEH, está indicada a seguinte conduta: (a) a portoenterostomia de Kasai é a primeira terapia cirúrgica indicada; (b) o transplante hepático é a opção indicada nos casos de falha da portoenterostomia de Kasai; (c) o transplante de fígado deverá ser postergado pelo maior tempo possível, visando o máximo crescimento do paciente; (d) o transplante hepático não deverá ser realizado até que ocorra agravamento na progressão da colestase, descompensação hepatocelular ou grave hipertensão porta; (e) múltiplas tentativas de revisão de uma portoenterostomia não bem-sucedida não são recomendadas, pois a realização do transplante torna-se mais difícil e perigosa<sup>40</sup>.

#### **“Alerta Amarelo”**

Trata-se de uma campanha iniciada na Inglaterra em 1993, de esclarecimento aos médicos de atenção primária, em relação à importância da investigação etiológica de icterícia em bebês com idade acima de duas semanas de vida. A icterícia além do 15º dia de vida é observada em

15% das crianças, conforme pesquisa realizada por Kelly e Santon, sendo que, no grupo de 1.170 crianças avaliadas, não foi assinalada doença hepática significativa<sup>41</sup>. Apesar de críticas em relação aos custos envolvidos nessas investigações, o “Alerta Amarelo” permitiu que o índice de crianças submetidas ao tratamento cirúrgico antes dos 60 dias de vida passasse de 15%, em 1974, para 60% em 1995<sup>42</sup>.

O estudo nacional francês, avaliando o prognóstico da AVBEH no período de 1986-1996, mostrou que precocidade do tratamento, as condições anatômicas favoráveis ao fluxo biliar e a ausência de malformações associadas eram indicadores de bons resultados, os quais poderiam ser melhorados quando a abordagem cirúrgica fosse efetuada em centros com experiência nos procedimentos indicados<sup>11,43</sup>. No Brasil, em hospitais universitários pesquisados nas cidades de Salvador, São Paulo e Porto Alegre, apenas 10% dos casos foram submetidos à cirurgia com menos de 60 dias<sup>44</sup>.

#### **Conclusões**

Está estabelecido que a portoenterostomia de Kasai, quando realizada antes dos 60 dias de vida, proporciona bons resultados, ou seja, restabelece o fluxo biliar em 80% dos casos, permitindo dessa forma o crescimento do paciente, e, se necessário, a realização posterior do transplante hepático. No entanto, em hospitais universitários brasileiros, apenas 10% dos casos foram encaminhados para cirurgia antes da oitava semana de vida. O programa denominado “Alerta Amarelo”, instituído na Inglaterra, em 1993, permitiu que o índice de crianças encaminhadas precocemente para tratamento cirúrgico, antes dos 60 dias de vida, aumentasse em 45%. É provável que a falta de esclarecimento dos médicos de atenção primária, aliada às dificuldades burocráticas e tecnológicas, contribua para o encaminhamento a centros terciários tardiamente. Campanhas similares de esclarecimento deveriam ser estimuladas em nosso meio.

Entre os diversos métodos complementares para diagnóstico da AVBEH, a US é imprescindível, pois se trata de método não invasivo, no qual a identificação do “cordão triangular” mostra boa sensibilidade (85%) e especificidade (100%). Outro exame que merece destaque, em razão do elevado índice de acerto diagnóstico de AVBEH, é a colangiografia por RM, que certamente deverá ser incorporada nos protocolos de investigação.

Dentro da realidade brasileira, a biópsia hepática é ainda técnica diagnóstica valiosa, acessível nas principais cidades. O achado histológico de proliferação ductal portal e periportal, colestase em ductos neoformados, trombo biliar em área portal e fibrose portal são muito sugestivos de AVBEH, determinando confiabilidade acima de 95%.

**Referências bibliográficas**

- Lefkowitz JH. Biliary Atresia. *Mayo Clin Proc* 1998;73:90-5.
- Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999;212:249-56.
- Mushtaq I, Logan S, Morris M, Johnson AW, Wade AM, Kelly D, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ* 1999;319:471-7.
- Silveira TR. Icterícia colestática neonatal. In: Miura E, Procianoy RS, editores. *Neonatologia: princípios e prática*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1977.p.196-212.
- Bansal S, Dhawan A. Neonatal Cholestasis - The Saga continues. *Indian Pediatr* 2000;37:827-30.
- Motala C, Ireland JD, Hill ID, Bowie MD. Cholestatic disorders of infancy: aetiology and outcome. *J Trop Pediatr* 1990; 36:218-22.
- Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:114-17.
- Steele MI, Marshall CM, Lloyd RE, Randolph VE. Reovirus 3 RNA not detected by reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction analysis of preserved tissues from infants with cholestatic liver disease. *Hepatology* 1995;21:697-702.
- Mowat AP. Extrahepatic biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts presenting in infancy. In: *Liver Disorders in Childhood*. 3rd ed. London: Paperback edition; 1998.p.79-96.
- Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. *Prog Pediatr Surg* 1974;6:5-52.
- Rudolph JA, Balistreri WF. Optimal treatment of Biliary Atresia - "Halfway" there! *Hepatology* 1999;30:808-10.
- Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, Chiba T, Kasai M. Progress in the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1985;9:285-93.
- Campion A, Guimber D, Michaud L, Bonneville M, Turk D, Gottrand F. Analyse du retard au diagnostic de l'atrésie des voies biliaires. *Arc Pediatr* 2001;8:493-8.
- Fitzgerald JF. Distúrbios colestáticos do lactente. *Clin Ped Amer Norte* 1988;35:375-91.
- Han SJ, Han A, Choi SH, Oh JT, Hwang EH. Biliary atresia associated with meconium peritonitis by perforation of small bowel atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1390-3.
- Alagille D, Odievre M. Cholestasis in the newborn and infant. *Liver and biliary tract disease in children*. Boston (USA): John Wiley & Sons; 1979.p.68-93.
- Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:255-6.
- Liu CS, Chin TW, Wei CF. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for early diagnosis of biliary atresia [resumo]. *Chung Hua I Hsueh Tsai Chih (Taipei)* 1998;61:716-20.
- Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK. "Triangular cord": a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia: report of a case. *J Pediatr Surg* 1996;31:363-6.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32:1555-9.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ. Technical innovation for noninvasive and early diagnosis of biliary atresia: the ultrasonographic "triangular cord" sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8: 337-41.
- Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh AS. *Pediatr Radiol* 2000;30:69-73.
- Roquete MLV. Colestase neonatal. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76 Supl 2:187-97.
- Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, Koofy NM, El-Karakasy HM, Abdel-Kahlik MK, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnostic of biliary atresia. *Pediatrics* 2001;108:416-20.
- Pena FJ, Leão E. Testes diagnósticos para colestase do lactente. In: Penna FJ, Wehba J, Fagundes Neto U. *Gastrenterologia Pediátrica*. 1ª ed. Rio de Janeiro (RJ): MEDSI; 1983.p.692-4.
- Shah HA, Spivak W. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin N Amer* 1994;41:943-66.
- Larrosa-Haro A, Caro-Lopez AM, Coelho-Ramirez P, Zavala-Ocampo J, Vazquez-Camacho G. Duodenal tube test in diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:311-5.
- Jaw TS, Wu CC, Ho YH, Huang BL, Lu CC. Diagnosis of obstructive jaundice in infants: 99mTc-DISIDA in duodenal juice. *J Nucl Med* 1984;25:360-3.
- Shah HA, Spivak W. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin N Amer* 1994;41:943-66.
- Spivak WS, Sarkar S, Winter D, Glassman M, Donlon E, Tucker KJ. Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with 99mTc-DISIDA in neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1987;110:855-61.
- Zerbini MCN. Análise semiquantitativa e quantitativa de variáveis histopatológicas no diagnóstico diferencial das formas intra e extra-hepática da síndrome colestática do recém-nascido [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina - USP; 1985.
- Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:30-4.
- Santos JL, Almeida H, Cerski CTS, Silveira TR. Histopathological diagnosis of intra- and extrahepatic neonatal cholestasis. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:911-9.
- Tannuri U. Atresia das vias biliares – Evolução nas duas últimas décadas. *J Pediatr (Rio J)* 1996;72:1-3.
- Brough AJ, Bernstein J. Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy. A reassessment of liver biopsy. *Hum Pathol* 1974;5: 507-16.
- Low Y, Vijayan V, Tan CE. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: An immunohistochemical study. *J Pediatr* 2001;139:320-2.
- Park WH, Kim SP, Park KK, Choi SO, Lee HJ, Kwon KY. Electron microscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Surg* 1996;31:367-74.
- Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999;212:249-56.
- Peng SS, Li YW, Chang MH, Ni YH, Su CT. Magnetic resonance cholangiography for evaluation of cholestatic jaundice in neonates and infants. *J Formos Med Assoc* 1998;97:698-703.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. 1983; June 20-23. *Hepatology* 1984;4 Suppl:107-110.
- Kelly DA, Santon A. Jaundice in babies: Implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995;310:1172-3.
- Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997;32:479-85.

43. 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;30:606-11.
44. Santos JL, Silveira TR, Almeida H, Carvalho PA, Cerski CTS. Colestase neonatal - atraso no encaminhamento de crianças para diagnóstico diferencial. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:32-6.

Endereço para correspondência:  
Dr. Sydney M. Cauduro  
Praça Dr. Jefferson Ferraz, 135  
CEP 13730-000 – Mococa, SP  
Fax: (19) 656.4300  
E-mail: sydneycauduro@uol.com.br