

Mariza Leitão Valadares Roquete

**O ESPESSAMENTO ECOGÊNICO
PERIportal E A HISTOPATOLOGIA
HEPÁTICA NO DIAGNÓSTICO DA ATRESIA
BILIAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (área de concentração: Gastroenterologia) Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina

Orientador: Prof. Francisco José Penna
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2006

Mariza Leitão Valadares Roquete

**O ESPESSAMENTO ECOGÊNICO
PERIportal E A HISTOPATOLOGIA
HEPÁTICA NO DIAGNÓSTICO DA ATRESIA
BILIAR**

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2006

R786e Roquete, Mariza Leitão Valadares.
O espessamento ecogênico periportal e a histopatologia hepática no diagnóstico da atresia biliar [manuscrito] / Mariza Leitão Valadares Roquete. – 2006.
118 f. : il., p&b, color. tabs., fots.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Penna.

Área de concentração: Gastroenterologia.

Linha de pesquisa: Hepatologia pediátrica.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Bibliografia: f. 92-109.

Anexos: f. 110-118.

1. Colestase extra-hepática – Teses. 2. Atresia biliar – Teses. 3. Fígado – Biópsia – Teses. 4. Hepatopatias – Teses. 5. Ultra-sonografia – Teses. 6. Pediatria – Teses.
I. Penna, Francisco José. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 310

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof. Ana Lúcia Almeida Gazzola

Vice-Reitor

Prof. Marcos Borato Viana

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

Vice-Diretor

Prof. Joel Alves Lamounier

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA

Coordenador

Prof. Marco Túlio Costa Diniz

Subcoordenador

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Colegiado

Prof. Cláudia Alves Couto

Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Luciana Dias Moretzsohn

Ivan René Viana Omonte (Representante Discente Titular)

Ao Buena Vista Social Club

AGRADECIMENTOS

Prof. Francisco José Penna

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes

Dr. Rogério Augusto Pinto Silva

Profa. Lúcia Porto Fonseca de Castro

Dra. Juliana Leitão Valadares Roquete

Felipe Leitão Valadares Roquete

Profa. Anfrisina Sales Teles de Carvalho

Aos Setores de Gastroenterologia Pediátrica e de Transplante Hepático do

Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG

À Faculdade de Medicina da UFMG, ao Hospital das Clínicas da UFMG, ao

Departamento de Pediatria da UFMG e ao Centro de Pós-Graduação da

Faculdade de Medicina da UFMG, que me acolheram como Acadêmica, Residente

de Pediatria, Docente e Pós-Graduanda, respectivamente;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB – atresia biliar

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

US – ultra-sonografia abdominal

EEP – espessamento ecogênico periportal

ERCP – colangiografia endoscópica retrógrada

ABCC – atresia biliar associada ao cisto de colédoco

CC – cisto de colédoco

CMV – citomegalovírus

DISIDA -

1 INTRODUÇÃO

A colestase consiste na redução da formação da bile ou do fluxo biliar, cuja consequência é a retenção das substâncias excretadas na bile (Moyer et al., 2004). Uma grande parcela das afecções hepatobiliares de diversas naturezas manifestam-se com quadro de colestase. Estima-se que a colestase neonatal ocorra na frequência de 1:2.500 nascidos vivos (Dick & Mowat, 1985).

Determinadas peculiaridades predisõem à colestase dos recém-nascidos — sobretudo os prematuros — quando submetidos às agressões metabólicas, tóxicas ou infecciosas. O lactente jovem apresenta imaturidade do metabolismo dos ácidos biliares (Jacquemin, 1992) ocasionada pelas seguintes características:

- a) síntese de ácidos biliares atípicos hepatotóxicos;
- b) redução do *pool* de ácidos biliares resultante da síntese diminuída e da ausência de reabsorção ileal ativa desses ácidos;
- c) diminuição da captação hepatocitária dos ácidos biliares em menor proporção que a redução da sua síntese pelos hepatócitos.

As doenças colestáticas das crianças de todas as faixas etárias são de grande relevância no âmbito das práticas pediátrica, gastroenterológica e cirúrgica em função de algumas particularidades: a maioria tem início no período neonatal; suas causas variam de defeitos metabólicos a alterações da estrutura anatômica do trato biliar; a maioria evolui para doença hepática

crônica no decorrer de poucos meses a vários anos; são responsáveis por 80% dos transplantes hepáticos pediátricos (Bernard, 1999).

A síndrome da colestase neonatal representa um dos maiores desafios da Hepatologia Pediátrica, haja vista as suas inúmeras causas e a necessidade de diagnóstico rápido para as afecções passíveis de tratamento.

A dosagem de bilirrubinas em todo recém-nascido que persiste com icterícia após duas semanas de vida é uma orientação universal, cuja finalidade é diagnosticar a colestase em tempo hábil e, sobretudo, a sua causa, que implicará na opção pelo tratamento cirúrgico ou pela terapêutica clínica específica. O cumprimento dessa recomendação permite diagnosticar um caso de colestase em 60 a 375 lactentes ictericos (Moyer et al., 2004). Considera-se aumentada a bilirrubina direta se o nível é superior a 1,0 mg/dL quando a bilirrubina total é menor que 5,0 mg/dL, ou se representa mais de 20% da bilirrubina total de concentração superior a 5,0 mg/dL (Moyer et al., 2004).

A colestase neonatal engloba dois grandes grupos de causas: intra e extra-hepáticas. Dentre as causas intra-hepáticas, estão as inúmeras entidades clínicas de natureza metabólica, tóxica ou infecciosa. Já as afecções extra-hepáticas — obstrutivas e cirúrgicas — são representadas por um pequeno número de afecções: atresia biliar (AB), cisto de colédoco, estenose do ducto biliar e barro biliar.

A simplicidade aparente da classificação das colestases ilude o clínico quando diante do dilema diagnóstico, que exige definição diagnóstica rápida e precisa. A abordagem diagnóstica da colestase neonatal constitui urgência pediátrica com o objetivo de definir a conduta das doenças clínicas

passíveis de tratamento específico (ex: galactosemia, frutosemia, tirosinemia, sepse, infecção do trato urinário, sífilis congênita, toxoplasmose congênita, dentre outras) e a correção cirúrgica das obstruções biliares extra-hepáticas.

Das causas extra-hepáticas, a AB, afecção extra e intra-hepática (Bernard, 1999), merece destaque. Sua incidência varia de 1:8.000 a 1:23.000 nascidos vivos (Alagille, 1984; McClement et al., 1985). A AB é classificada em três tipos principais: tipos I, II e III. O tipo I engloba dois subtipos: Ia (obliteração proximal do ducto biliar comum) e Ib (obliteração distal do ducto biliar comum). O tipo II consiste na obliteração do ducto hepático. Os tipos I e II são responsáveis por apenas 10% a 15% dos casos de AB. O tipo III tem a oclusão biliar situada nos ductos biliares do *porta hepatis* (Kahn, 2004).

A sobrevivência aos três anos de vida é de apenas 10% entre os casos de AB não-operados (Karrer et al., 1990). Ademais, a AB é responsável por 40% a 75% dos transplantes de fígado em crianças (Paradis et al., 1988; Martinez-Ibañez et al., 1992; Schreiber & Kleinman, 2002).

A AB representa 45% das doenças colestáticas da criança (Bernard, 1999). Tem seu prognóstico condicionado à correção cirúrgica, através da portojejunostomia de Kasai, realizada antes dos 60 dias de vida, para a maioria dos autores, ou dos 45 dias, conforme a recomendação dos franceses (McEvoy & Suchy, 1996).

Existem autores que discordam da relação de causalidade entre a idade à cirurgia e o pior prognóstico. Ao contrário do consenso, a cirurgia de Kasai foi bem-sucedida em 52% dos lactentes operados com 0 a 75 dias, enquanto naqueles em que a correção cirúrgica ocorreu após os 75 dias de

idade (idade máxima de 120 dias), o sucesso foi de 82%; no entanto, não houve diferença com significado estatístico (Schoen et al., 2001).

A bilirrubinemia sérica inferior a 1,0 mg/dL com três meses de cirurgia de Kasai revelou-se fator de bom prognóstico. Enquanto nos pacientes ictericos a cirrose hepática avança de forma progressiva, naqueles anictéricos, a evolução para a cirrose biliar secundária é um processo mais lento (Ohhama et al., 2000). Os casos de AB associada a anomalias congênitas estão relacionados com pior prognóstico (Tanano et al., 1999).

A sobrevida prolongada dos pacientes com AB corrigida pela cirurgia de Kasai ou transplante hepático é da ordem de 55% (Carceller et al., 2000). A portoenterostomia de Kasai pode ser efetiva, a longo prazo, quando 40% a 50% dos lactentes operados sobrevivem com o fígado nativo; os demais, 50% a 60%, necessitarão de transplante hepático até os dois anos de idade na maioria, ou após cinco ou 10 anos de vida em decorrência da disfunção hepática progressiva (Davenport et al., 1997). Cerca de um terço dos pacientes com AB necessitarão de transplante nos primeiros 12 a 14 meses de vida, o outro um terço, na adolescência e os demais sobreviverão com alguma disfunção hepática (Balistreri et al., 1996).

Para indicar a cirurgia de Kasai na AB de pacientes com idade igual ou superior a 90 dias, é indispensável levar em consideração os parâmetros nutricionais, a ocorrência de ascite pregressa ou atual, a função de síntese do fígado, além do fluxo portal e o índice de resistência da artéria hepática avaliados através da ultra-sonografia abdominal com Doppler (Chardot et al., 2001).

A AB já foi considerada uma hepatite com componente de colangite esclerosante dos ductos biliares extra-hepáticos (Bill et al., 1974). A interação da hepatite, colangite intra-hepática e colangite esclerosante possa, talvez, ser responsável pela obstrução adquirida do fluxo biliar existente na AB (Bill et al., 1977). Admite-se que a AB seja resultante de uma resposta imune desencadeada por algum agente infeccioso no indivíduo com predisposição genética (Middlesworth & Altman, 1997).

A AB adquirida ou secundária foi descrita em três pacientes. Em dois deles, havia dilatação simultânea das vias biliares intra-hepáticas à ultrasonografia e, em todos, a AB estava restrita aos ductos biliares extra-hepáticos. Os três pacientes tiveram cirurgia bem-sucedida (Davenport et al., 1996).

A AB é uma doença heterogênea que deve ser investigada sob a perspectiva hipotética de uma entidade que se expressa como um fenótipo relacionado com diversas causas subjacentes. Enquanto não se elucidar os processos desencadeantes e perpetuadores da AB, não será possível desenvolver estratégias terapêuticas de intervenção diferentes do que está disponível na atualidade (Balistreri et al., 1996).

As dificuldades diagnósticas têm início já na avaliação clínica. As manifestações próprias da colestase, caracterizadas pela icterícia, colúria e hipocolia/acolia fecal, são indistinguíveis nas afecções clínicas e cirúrgicas. A acolia fecal persistente, no entanto, pode reduzir as possibilidades diagnósticas a algumas entidades: AB, cisto de colédoco, síndrome de Alagille, deficiência de α 1-antitripsina, fibrose cística e colangite esclerosante (Bernard, 1998).

Contudo, a exemplo do que ocorre no cisto de colédoco, a criança com AB pode apresentar flutuação na cor das fezes.

A atividade de determinadas enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase) também não permite separar as colestases extra das intra-hepáticas. Há superposição de uma grande parcela dos resultados laboratoriais nessas duas condições.

Com o intuito de estudar a permeabilidade das vias biliares extra-hepáticas, houve um entusiasmo temporário com a tubagem duodenal e a cintilografia hepatobiliar. Esses recursos diagnósticos foram paulatinamente abandonados pelo Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, em virtude da alta sensibilidade e da baixa especificidade desses procedimentos para o diagnóstico de obstrução biliar extra-hepática. Além disso, a tubagem duodenal foi incriminada como um dos fatores responsáveis pela morosidade do processo diagnóstico.

Ao contrário da conduta do clínico que procura esgotar os recursos propedêuticos na tentativa de diagnosticar uma das diversas causas de colestase neonatal, o cirurgião pediátrico aborda, de maneira judiciosa, a hiperbilirrubinemia conjugada como AB, até que prove o contrário (Hirsig & Rickham, 1980). No entanto, não há exame ou conjunto de exames que sejam absolutamente conclusivos para o diagnóstico da AB.

É indispensável a exclusão diagnóstica de entidades colestáticas de expressão clínica semelhante à AB, tais como a síndrome de Alagille, fibrose cística e deficiência de α 1-antritripsina, enquanto são providenciadas a ultra-

sonografia abdominal e a biópsia hepática. A exemplo do que se observa na prática, a literatura médica reconhece esses dois exames como os recursos propedêuticos mais importantes para o diagnóstico da AB (Narkewicz, 2001).

Na década de 50, o diagnóstico diferencial da AB, resumia-se apenas a sete afecções colestáticas. Na atualidade, o número de entidades que se manifestam com o quadro de colestase neonatal já ultrapassa 70. Contudo, o reconhecimento das inúmeras causas de colestase não aconteceu na mesma proporção do conhecimento acerca da etiopatogênese da AB, ainda insuficiente para ter impacto sobre o tratamento da doença (Sokol, 2002).

No Reino Unido, num total de 682 lactentes com colestase no primeiro ano de vida, 171 (25%) apresentavam doenças de tratamento cirúrgico: a AB foi responsável por 80% dos casos; a síndrome da bile espessa e as malformações do colédoco representaram 8% e 7%, respectivamente, enquanto 5% eram um grupo heterogêneo que incluía a perfuração espontânea do ducto biliar, AB adquirida etc. (Davenport et al., 2003).

Dentre os esforços que precisam ser empreendidos para a pesquisa dos aspectos mais relevantes da AB, destacam-se a etiopatogênese da doença, a definição de métodos mais acurados para o diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas mais efetivas (Schreiber & Kleinman, 2002).

A ultra-sonografia abdominal e a histopatologia hepática, aliadas a alguns sinais clínicos, em especial à acolia fecal persistente, através da experiência clínica acumulada nos últimos 15 anos de prática na Hepatologia Pediátrica, consolidaram-se, no Hospital das Clínicas da UFMG, como recursos confiáveis para o diagnóstico pré-operatório das colestases extra-hepáticas, em

especial a AB. Na publicação da *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, a ultra-sonografia e a biopsia hepática possuem nível de evidência A, ou seja, são recomendadas tendo como base dois ou mais estudos que compararam, de forma independente e cega, o teste diagnóstico com um critério padrão numa população não-selecionada de lactentes (Moyer et al., 2004).

Com os conhecimentos ainda incipientes acerca da patogênese da AB, o prognóstico dessa condição está vinculado ao diagnóstico precoce e ao aprimoramento das técnicas cirúrgicas (Nio & Ohi, 2000). Diante dessa situação, cabe aos profissionais médicos, a busca incessante de métodos diagnósticos de alta acurácia, que aliem simplicidade, baixo custo e que sejam não-invasivos. Apenas com recursos propedêuticos acessíveis, confiáveis e de reprodutibilidade inteligível, será possível o diagnóstico precoce da AB e a melhora do prognóstico dessa doença tão devastadora para a função hepática.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Ultra-sonografia abdominal (US)

Na investigação do recém-nascido ou do lactente com icterícia resultante da hiperbilirrubinemia conjugada, a ultra-sonografia abdominal (US) está entre os exames de maior relevância diagnóstica. Embora considerado operador-dependente, é de fácil acesso, tem baixo custo, é não-invasivo e não depende da função hepática para a sua execução.

O fígado normal da criança tem parênquima homogêneo de baixa a média ecogenicidade, a exemplo do que se observa no adulto. A vasculatura venosa portal periférica é facilmente identificada na intimidade do parênquima hepático. O diâmetro do ducto biliar comum deve ser inferior a 1,0 mm no recém-nascido, menor que 2,0 mm no lactente com idade superior a um ano, menor que 4,0 mm nas crianças maiores e menor que 7,0 mm nos adolescentes e adultos. O comprimento da vesícula biliar varia de 1,5 a 3,0 cm nos lactentes menores de um ano de idade e de 3,0 a 7,0 cm nas crianças maiores, sendo que essa medida longitudinal não deve exceder o comprimento do rim adjacente (Gubernick et al., 2000).

Na hepatite neonatal, o tamanho do fígado pode ser normal ou aumentado, e a ecogenicidade do parênquima hepático se encontra aumentada e a visualização da vasculatura venosa portal periférica, reduzida (Gubernick et al., 2000). Na experiência de um ultra-sonografista experiente, a elevação da ecogenicidade é mais observada na esteatose e na hepatite grave

com depleção de glicogênio, enquanto a hepatite neonatal não exhibe alterações ultra-sonográficas relevantes.¹

Na AB, o tamanho do fígado, a ecogenicidade do parênquima hepático e a não-visualização da vasculatura venosa portal periférica (aqui em decorrência da fibrose) têm similaridade com a hepatite neonatal. Embora a AB seja uma afecção caracterizada por obstrução biliar, a inexistência de dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos é seu aspecto singular (Gubernick et al., 2000). Contudo, já foi demonstrada a associação de AB com dilatação anômala do ducto biliar comum em 44% de 43 lactentes submetidos à investigação devido à dilatação das vias biliares; no entanto, a média do diâmetro do ducto dilatado revelou-se significativamente inferior a que se observa no cisto de colédoco ($10,0 \pm 2,4$ mm x $17,7 \pm 5,6$ mm) (Lee et al., 2000).

A princípio, a ultra-sonografia abdominal se destinava a identificar as contra-indicações para a biopsia hepática e possibilitava o diagnóstico do cisto de colédoco, do bilioma secundário à perfuração de ducto biliar, de massa no *porta hepatis*, da poliesplenia e da veia porta pré-duodenal, do barro biliar e dos cálculos (Weinberger et al., 1987; Park et al., 1999). A ausência de dilatação dos ductos biliares permite excluir outras colestases obstrutivas (Howard & Tan, 1989). A análise das imagens ultra-sonográficas do tamanho do fígado, ecogenicidade hepática, dimensão dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, presença ou ausência da vesícula biliar, tamanho da vesícula biliar e evidência ou não de massa cística no *porta hepatis* foram consideradas

¹ Pinto-Silva, Rogério Augusto: comunicação pessoal.

inespecíficas para o diagnóstico de hepatite neonatal e da AB por alguns autores (Kirks et al., 1984).

A ultra-sonografia pré-operatória presta-se não apenas ao diagnóstico da AB, mas também à associação dessa afecção à síndrome de poliesplenia não-cardíaca, que representa um dos fatores de mau prognóstico com impacto sobre a técnica cirúrgica da portojejunostomia e impedimento para o transplante hepático (Abramson et al., 1987).

O enfoque da ultra-sonografia para o diagnóstico da AB era baseado nas características da vesícula biliar: forma, tamanho, visibilidade e contratilidade. Tendo como parâmetros a ausência ou redução do tamanho da vesícula biliar, a acurácia diagnóstica foi de 78%, a sensibilidade de 68%, e a especificidade, de 83% (Park et al., 1999). Houve ocasião em que se empregava apenas a presença ou não da vesícula biliar à ultra-sonografia para se definir o diagnóstico da AB; 60% dos casos de AB não tinham evidência ultra-sonográfica da vesícula biliar, enquanto 23% dos pacientes com AB tinham vesícula (Brun et al., 1985).

A tentativa de visualização da vesícula biliar — normal, se possui comprimento igual ou superior a 1,5 cm — deve ser precedida de jejum de quatro a seis horas (Altman & Abramson, 1985; Ryckman & Noseworthy, 1987; Emblem et al., 1993; Haddad-Zebouni et al., 1998). A vesícula biliar não foi identificada através da ultra-sonografia em 60% de 86 crianças com AB em estudo realizado por Brun et al. (1985). Embora rara, a agenesia da vesícula biliar e do ducto cístico pode ocorrer sem AB (Bennion et al., 1988). A não-visualização da vesícula biliar impõe a repetição do exame em 24 horas

(Altman & Abramson, 1985). A vesícula biliar não identificada à ultra-sonografia não exclui o diagnóstico de hepatite neonatal, nem tampouco confirma a AB (Burton et al., 1990). Embora não seja prática corrente, há autores que recomendam o uso de fenobarbital na dose de 5 mg/kg/dia, nos cinco dias que precedem a ultra-sonografia, para os casos de colestase com diagnóstico diferencial difícil (Ikeda et al., 1994). Tendo como parâmetro apenas o tamanho da vesícula biliar, a contribuição diagnóstica é pouco satisfatória: acurácia de 71%, sensibilidade de 72% e especificidade de 69% (Kanegawa et al., 2003).

A demonstração da contração da vesícula biliar através da prova motora (observação da dimensão da vesícula biliar após a ingestão de leite) constitui evidência indireta de permeabilidade do trato biliar entre o ducto cístico e o duodeno, sem que implique na patência dos ductos proximais (Weinberger et al., 1987), tal como ocorre na AB tipo IIIa (ductos hepáticos obliterados com permeabilidade dos ductos cístico e biliar comum). Em 3/12 casos de AB tipo IIIa, houve contração da vesícula biliar na refeição inicial; repetida a prova duas semanas após, a vesícula não mais contraiu, o que demonstra a ocorrência de processo inflamatório com obstrução biliar progressiva (Ikeda et al., 1998). O esvaziamento da vesícula biliar através da prova motora com ingestão de leite pode ocorrer em 19% a 22% dos pacientes com AB com permeabilidade entre a vesícula biliar e o duodeno. O grau de contração da vesícula biliar foi avaliado através de ultra-sonografia seriada por Ikeda et al. (1989). Os autores demonstraram aumento temporário da vesícula durante a dieta, seguido de contração nos pacientes-controle (97/100) e nos casos de hepatite neonatal (31/31). Dentre os 13 casos de AB, oito tinham

vesícula biliar atrófica, em quatro estava ausente e uma era do tipo cístico. Em outro estudo, a contração da vesícula biliar não foi observada em 11 de 13 pacientes com AB e em sete de 26 com hepatite neonatal ou com outras doenças colestáticas; a acurácia diagnóstica foi de 77%, sensibilidade de 85% e especificidade, de 73% (Kanegawa et al., 2003).

Para Green & Carroll (1986), são sugestivos de AB os seguintes sinais ultra-sonográficos: não-visualização da vesícula biliar após o jejum em dois exames subseqüentes; evidência de estrutura cística pequena sem alteração de tamanho com a alimentação. Esses autores associam tais achados com a ausência do ducto biliar comum ou do hepático comum. Tendo em vista a confusão diagnóstica da artéria hepática com o ducto biliar comum, a definição da anatomia vascular deve ser estabelecida através da ultra-sonografia com Doppler (Burton et al., 1990).

Um grupo de autores brasileiros estudou 35 pacientes com colestase neonatal através da biopsia hepática e da ultra-sonografia. Foram considerados sinais indicativos de colestase extra-hepática as seguintes alterações:

- a) vesícula biliar não-visualizada, hipoplásica ou não-funcionante;
- b) estrutura cística na árvore biliar extra-hepática.

Para o diagnóstico de AB, a ultra-sonografia abdominal conferiu sensibilidade de 100%, especificidade de 67% e acurácia de 83%. A associação do resultado da ultra-sonografia com a histopatologia manteve a sensibilidade em 100%, elevou a especificidade para 92% e a acurácia, para 96% (Hessel et al., 1994).

Além da árvore biliar, a ultra-sonografia pode também demonstrar as anomalias associadas à AB, como a poliesplenia e a veia porta pré-duodenal (Weinberger et al., 1987). É possível identificar, também, dextrocardia, ausência da veia cava inferior (as veias hepáticas drenam diretamente para o átrio direito) associados com estrutura cística no *porta hepatis* (AB tipo I com cisto) (Shiono et al., 2000).

A confiabilidade do exame fica comprometida com a inobservância do jejum — que impede a identificação da vesícula biliar — e com a interpretação equivocada da estrutura da artéria hepática como ducto hepático pérvio (Altman & Abramson, 1985).

Greenholz et al. (1986) relataram o primeiro diagnóstico pré-natal de AB associada ao cisto de colédoco, através de exame ultra-sonográfico, o que possibilitou a correção cirúrgica do recém-nascido com 76 horas de vida.

O cisto de colédoco e a AB do tipo I com cisto podem exibir padrão ultra-sonográfico semelhante. No entanto, através da ultra-sonografia pré-natal foi possível distinguir essas duas entidades: o cisto de colédoco identificado na 24ª semana de gestação sofre aumento progressivo durante a gravidez, enquanto o cisto associado a AB tipo I observado com 29 semanas de gestação mantém o tamanho inalterado (Matsubara et al., 1997). Duas massas císticas foram identificadas no exame ultra-sonográfico pré-natal com 19 semanas de gestação; com 34 semanas de gestação, concluiu-se pelo diagnóstico de cisto comunicante com o fígado que, à cirurgia com 23 dias de vida, demonstrou tratar-se de AB tipo I com cisto (Tsuchida et al., 1995). Há relato de identificação de massa cística no hilo hepático, diagnosticada pela

ultra-sonografia pré-natal, realizada na 32ª semana de gestação; o diagnóstico inicial de AB tipo I não se confirmou na laparotomia aos 39 dias de vida, pois se tratava de uma forma incomum da AB tipo III, com cisto (Iwai et al., 1999).

Conforme a experiência de diagnóstico pré-natal das anomalias congênitas das vias biliares identificadas em 13 pacientes no King's College (Londres), através de ultra-sonografia realizada na idade gestacional de 16 a 35 semanas (média de 20 semanas), apenas 15% (dois casos) tiveram o diagnóstico inicial confirmado após o nascimento: ambos eram, na realidade, cisto de colédoco. Os 11 casos restantes tiveram os seguintes diagnósticos no pré-natal: cistos intra-abdominais de etiologia desconhecida (n=7); atresia duodenal (n=3) e um cisto de ovário. A primeira ultra-sonografia pós-natal estabeleceu os diagnósticos definitivos em todos os casos: cisto de colédoco em 10 pacientes, dois casos de AB tipo I, com cisto e um com AB tipo III, também com cisto. Ao contrário do que já se observava, os autores não verificaram mudança significativa da estrutura cística no decorrer da gestação. Na ultra-sonografia pós-natal, a evidência de massa cística com diâmetro inferior a 2,5 cm, sem dilatação biliar intra-hepática, é compatível com AB; a detecção de cisto com mais de 4,5 cm ou a dilatação das vias biliares intra-hepáticas revelam que se trata de cisto de colédoco (Redkar et al., 1998). Com base na experiência acumulada, os autores propuseram um algoritmo para a conduta diante do diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal das lesões císticas do sistema hepatobiliar (FIG. 1).

No Reino Unido, onde a ultra-sonografia pré-natal é rotina entre a 19ª e a 23ª semana de gestação, foi possível identificar nove casos de

malformação cística biliar (4,6% de 194 casos de AB). À cirurgia, seis tiveram o diagnóstico de AB tipo III, inclusive um deles com síndrome de malformação esplênica associada; dois eram AB tipo II e um tinha AB tipo I. Todos os pacientes evoluíram com remissão da icterícia no pós-operatório (Hinds et al., 2004).

Com o desenvolvimento de registros de alta resolução em *gray-scale* (escala de cinza, tecnologia introduzida na década de 70)², com técnica em tempo real, e transdutores de 7 a 10 MHz, houve um avanço considerável na ultra-sonografia abdominal (Park et al., 1999).

O ultra-som de alta frequência com transdutor linear bidimensional de 13 MHz permite a otimização do método diagnóstico para a avaliação da vesícula biliar. Esse transdutor foi empregado em 158 pacientes com hiperbilirrubinemia direta na idade igual ou inferior a 12 semanas sem jejum prévio de rotina. A vesícula biliar normal caracteriza-se pela estrutura de forma regular com parede de identificação fácil e de espessura uniforme; em contrapartida, a vesícula biliar da AB tem a forma irregular associada ou não à espessura irregular da parede, podendo apresentar a forma regular, associada à ausência de estrutura normal da parede. A combinação desses critérios relacionados à estrutura da vesícula biliar para o diagnóstico de AB ou a não-visualização da vesícula proporcionou sensibilidade de 91,9%, especificidade de 96,7%, acurácia de 95,6% e valores preditivos positivo e negativo de 89,5% e 95,6%, respectivamente. Os falso-positivos e falso-negativos representaram 10,5% e 2,5% da amostra, respectivamente. Não houve diferença com

² Pinto-Silva, Rogério Augusto: comunicação pessoal.

significado estatístico entre os pacientes com e sem AB no tocante às dimensões da vesícula biliar e à evidência de conteúdo líquido no seu interior (Farrant et al., 2001).

Em 10% dos casos de AB, existe cisto biliar em algum sítio dos ductos biliares extra-hepáticos (Bernard, 1999).

A ecogenicidade, o tamanho e o aumento da massa cística são os aspectos da ultra-sonografia pré-natal a serem considerados no diagnóstico diferencial das malformações do trato biliar. O cisto pequeno e anecóico situado no hilo hepático aponta para o diagnóstico de AB, enquanto o cisto grande, ecogênico e com aumento progressivo, é uma forte suspeita de cisto de colédoco “obstruído”. O cisto pequeno, ecogênico e de tamanho estável, é sugestivo de cisto de colédoco não-obstruído (Casaccia et al., 2002).

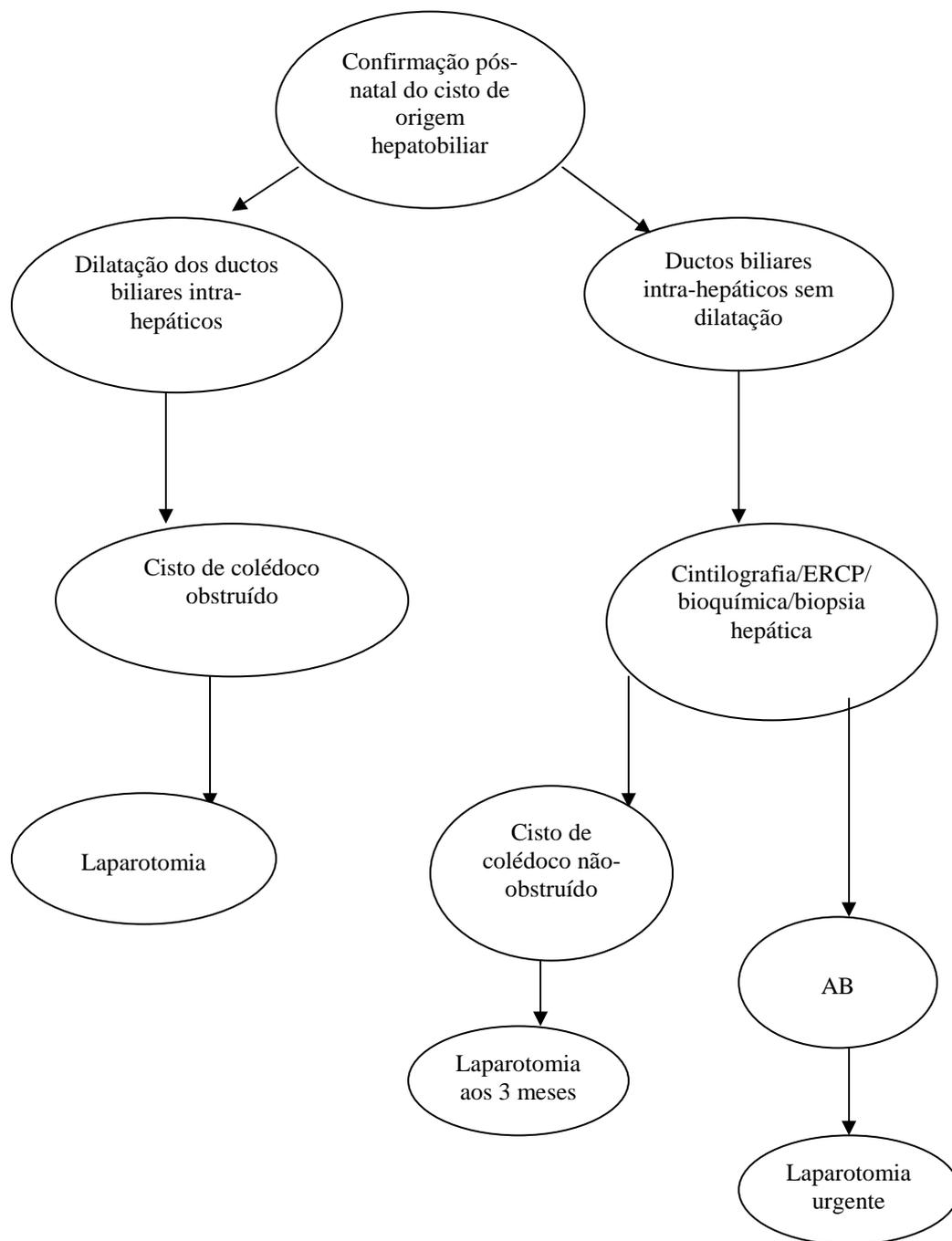


FIGURA 1 – Algoritmo de diagnóstico e conduta para as lesões císticas do sistema hepatobiliar diagnosticadas pela ultra-sonografia pré-natal (modificado de Redkar et al., 1998). ERCP: colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

Para a diferenciação pré-operatória entre o cisto de colédoco (CC) e a AB associada ao cisto do colédoco (ABCC), a ultra-sonografia detecta os sinais capazes de distinguir as duas condições. O cisto de colédoco isolado, em geral, possui as seguintes características:

- a) é fusiforme;
- b) tem dimensões maiores que a ABCC (média de largura e comprimento: 3,8 cm x 6,2 cm e 1,2 cm x 1,9 cm, respectivamente);
- c) está associado com dilatação das vias biliares intra-hepáticas;
- d) a vesícula biliar tem características normais.

Em contraposição, devido à evolução progressiva da esclerose panductal da AB na ABCC, a dilatação biliar intra-hepática é um evento raro (quando presente, é focal ou em forma de contas de rosário); a vesícula biliar não é visibilizada ou tem o comprimento longitudinal inferior a 1,5 cm. A ABCC pode ou não se comunicar com os ductos biliares intra-hepáticos ou com a vesícula biliar (Kim et al., 1998).

Os cistos biliares múltiplos intra-hepáticos são manifestações tardias da AB relacionados ao processo fibro-obliterativo extra e intra-hepático, provocado pela colestase acentuada que ocasiona erosão e ulceração do epitélio biliar, com escape de bile, inflamação e fibrose. Esses cistos também podem ser resultantes da distorção arquitetural dos ductos biliares devido à cirrose (Fain & Lewin, 1989; Takahashi et al., 1997).

Foram observados cistos biliares múltiplos em 10,4% de 154 crianças com AB, entre as idades de oito meses e 14 anos; tiveram relação

com pior prognóstico, inclusive quando comparados com os pacientes com cisto único; a mortalidade foi maior e o intervalo entre o diagnóstico e o óbito, menor no grupo de pacientes com idade inferior a dois anos, quando comparados com idades maiores. Os cistos múltiplos, não-comunicantes, ocorrem simultaneamente, dentro de um período curto que varia de 29 dias a seis meses, em média cinco a 10 cistos que se desenvolvem da região hilar para a periferia do fígado, independente da cirurgia de Kasai prévia ou da intensidade do fluxo biliar pós-operatório. O tratamento com antimicrobianos por período superior a 30 dias pode reduzir o tamanho ou o número dos cistos em alguns casos. A drenagem biliar trans-hepática percutânea está indicada apenas para os cistos múltiplos comunicantes, enquanto que para os não-comunicantes, o transplante hepático é o melhor tratamento. A monitoração das crianças com AB, operadas ou não, requer ultra-sonografias periódicas do abdome, com a finalidade de detectar os cistos biliares intra-hepáticos (Bu et al., 2002).

Há que se ressaltar a importância de algumas situações durante a interpretação ultra-sonográfica com a finalidade de permitir o diagnóstico precoce da AB (Bernard, 1995):

- a) o desconhecimento da importância da imagem cística sub-hepática para o diagnóstico de AB, ou de algum elemento da síndrome de poliesplenia na US pré-natal ou pós-natal;
- b) as vias biliares intra-hepáticas não são dilatadas na AB;
- c) a vesícula biliar normal não exclui a AB, que pode estar restrita aos ductos hepáticos;

- d) o ducto biliar comum normal não costuma ser visibilizado na faixa etária em que é mais comum o diagnóstico de AB.

2.1.1 Espessamento ecogênico periportal ou sinal do cordão triangular

Em 1983, Blane et al. observaram aumento da ecogenicidade periportal em sete de 12 exames ultra-sonográficos de recém-nascidos e lactentes com doenças variadas: infecção pelo CMV, AB, nesidioblastose, deficiência de α 1-antitripsina, microabscessos e icterícia neonatal idiopática.

A inespecificidade dos achados ultra-sonográficos de outrora para o diagnóstico da AB deu lugar à perspectiva de aprimoramento da acurácia diagnóstica, através de um novo sinal visibilizado pela US —o sinal do cordão triangular— descrito por autores coreanos (Choi et al., 1996; Park et al., 1997; Choi et al., 1998; Park et al., 1999). O cordão triangular consiste numa massa fibrosa de forma triangular ou tubular situada na porção cranial da bifurcação da veia porta, que representa a expressão ultra-sonográfica do remanescente de tecido fibroso na região do *porta hepatis* (FIG.2, 3 e 4). Embora o sinal do cordão triangular tenha sido descrito na segunda metade da década de 90, uma publicação americana negou a existência de espessamento periportal em 11 lactentes com atresia biliar (Burton et al., 1990).

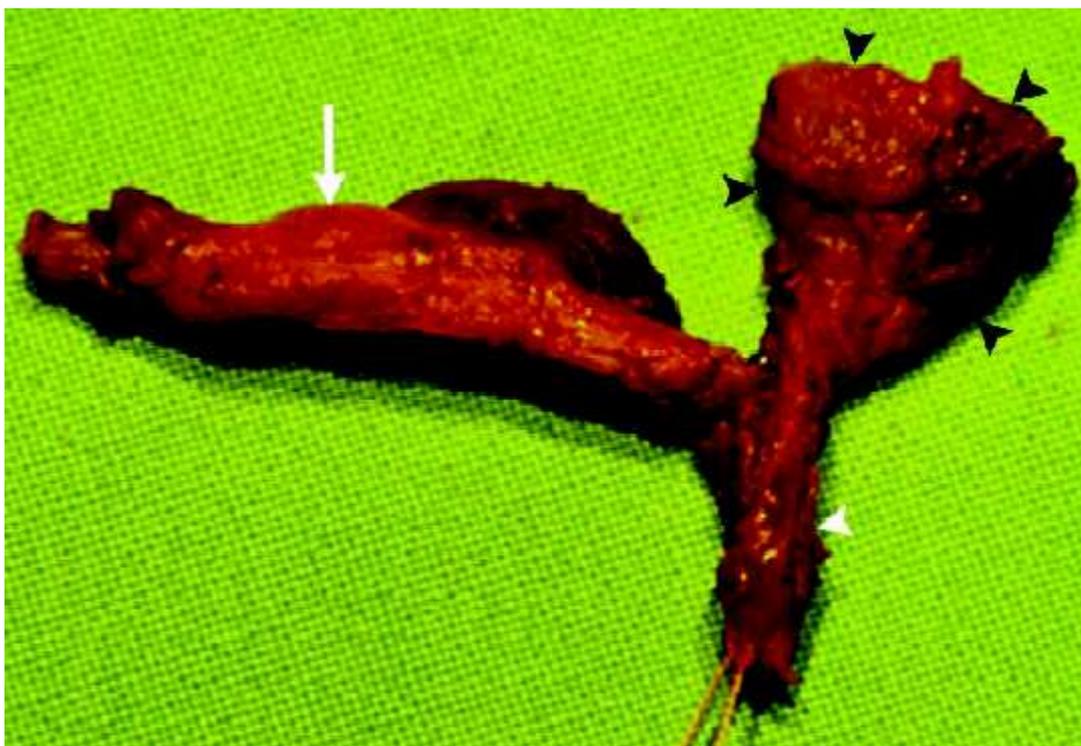


FIGURA 2 – Remanescente fibroso no *porta hepatis* (setas negras); vesícula biliar atrésica (seta branca); ducto biliar comum fibroso (ponta de seta branca).

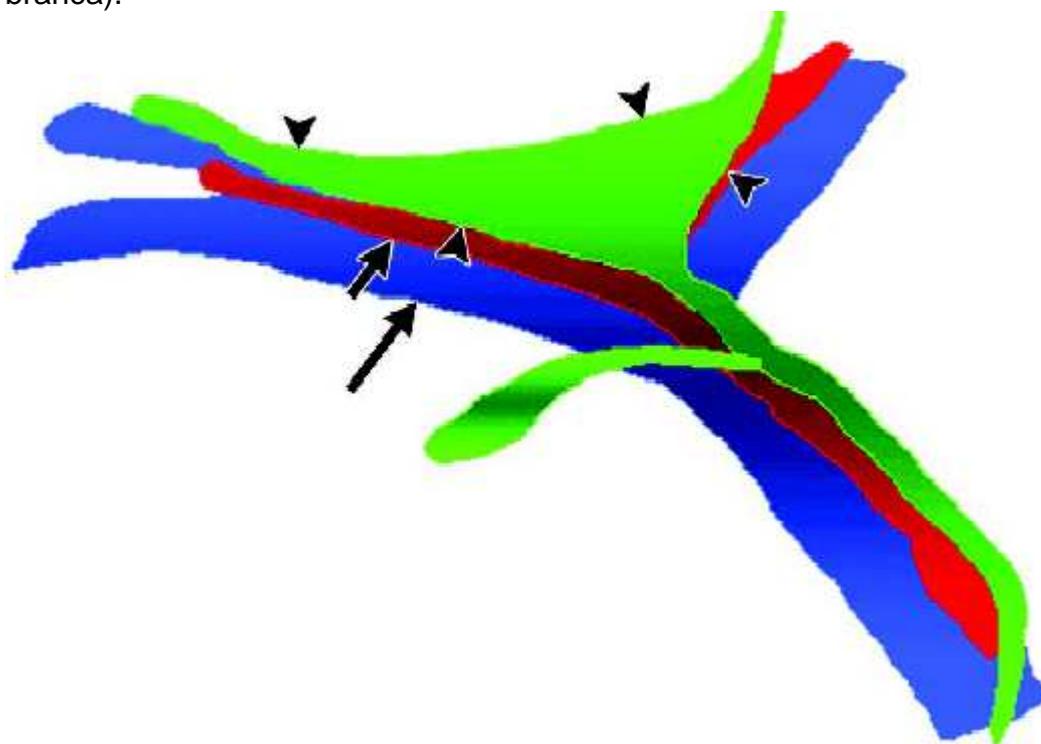


FIGURA 3 – Desenho esquemático: remanescentes ductais fibrosos (verde) na posição anterior e superior à veia porta (azul) e artéria hepática (vermelho).



FIGURA 4 – Espessamento ecogênico periportal nos ramos de 1ª e 2ª ordem.

Na primeira publicação acerca desse sinal ultra-sonográfico, os autores vislumbraram a possibilidade do diagnóstico definitivo da AB através de um exame simples e não-invasivo. Nesse estudo, foram avaliados, de forma prospectiva, 18 lactentes com icterícia neonatal persistente submetidos à biopsia hepática por agulha e à ultra-sonografia. O cordão triangular tinha, em média, 13 mm de extensão e 6 mm de espessura (variação: 5,0 mm a 21,0 mm na extensão; 4,0 mm a 12,0 mm na espessura). Metade dos pacientes exibiram o cordão triangular; o diagnóstico de AB foi confirmado em 8/9 com o sinal ultra-sonográfico; um paciente sem confirmação do diagnóstico de AB não foi submetido à cirurgia por decisão dos pais, vindo a falecer aos 15 meses com insuficiência hepática. Entre os nove casos sem o cordão triangular, oito

tiveram boa evolução clínica, enquanto um, com histopatologia de hepatite neonatal, teve piora da icterícia, tendo surgido o sinal do cordão triangular (18 mm x 12 mm) 40 dias após o exame inicial. Nesse caso, a AB ficou confirmada através da biopsia hepática que revelou fibrose intensa e proliferação ductal. A possibilidade de exame falso-positivo ou de falso-negativo impõe a monitoração clínica e ultra-sonográfica dos pacientes com icterícia persistente, mesmo naqueles com diagnóstico histopatológico prévio de hepatite neonatal (Choi et al., 1996).

Lee et al. (2003) estabeleceram, com o emprego de transdutor linear de alta resolução (>8 MHz) critérios objetivos para o sinal do cordão triangular: espessamento ecogênico da parede anterior do ramo direito da veia porta de mais de 4,0 mm no corte longitudinal. Através desse critério, em 86 lactentes com colestase a ultra-sonografia resultou em sensibilidade de 80%, especificidade de 98% e proporcionou 94% de acurácia, percentual idêntico aos valores preditivos positivo e negativo. Entre os 20 pacientes com AB, 90% tinham o sinal caracterizado por uma massa fibrosa de forma triangular, enquanto apenas dois revelaram ductos hepáticos fibrosos.

O grupo de investigadores coreanos ampliou a casuística para 73 lactentes com colestase e comparou a ultra-sonografia com a cintilografia hepatobiliar com Tc-99m-DISIDA. Sessenta e um pacientes foram submetidos a 63 ultra-sonografias com transdutor de 7,0 MHz. Dos 20 pacientes com AB, 17 exibiram o cordão triangular, enquanto nenhum dos 43 com hepatite neonatal e outras colestases clínicas apresentou esse sinal. Desse modo, o exame proporcionou sensibilidade de 85%, especificidade de 100% e acurácia

de 95% para o diagnóstico de AB. Ao contrário, a cintilografia teve resultado insatisfatório: sensibilidade de 96%, especificidade de 35% e acurácia diagnóstica de 56%. Dois pacientes com AB tiveram exame ultra-sonográfico falso-negativo: um deles teve o diagnóstico de AB descartado com 33 e 60 dias de vida devido à ausência do sinal, mas exibiram-no em ultra-sonografias subseqüentes nas idades de 80 e 84 dias; no outro caso, a massa de fibrose discreta no *porta hepatis* foi encoberta pela artéria hepática direita volumosa. Há que se considerar os padrões incomuns dos ductos hepáticos fibrosos aplásicos ou hipoplásicos, bem como o estágio inicial da AB (Park et al., 1997).

Em função dos resultados da ultra-sonografia como recurso diagnóstico rápido e confiável, os autores propuseram um fluxograma que privilegia o sinal do cordão triangular como um determinante de conduta. Uma vez detectado, recomendam a laparotomia exploradora; se inexistente o sinal, indicam a cintilografia e, em seguida, a biopsia hepática (Park et al., 1997). No entanto, não mencionam as possíveis diferenças de resultado relacionadas com as faixas etárias, nem ponderam que a ultra-sonografia, a despeito da simplicidade e do baixo custo, é reconhecida como método diagnóstico operador-dependente. Em publicação sucessiva, os coreanos reiteram o algoritmo diagnóstico já proposto em 1997 (Choi et al, 1998).

Na tentativa de melhorar a acurácia da ultra-sonografia, o mesmo grupo de pesquisadores associou o sinal do cordão triangular às imagens da vesícula biliar. Definiram o cordão triangular como a evidência ultra-sonográfica do espessamento periportal triangular ou sob a forma de faixa com espessura igual ou superior a 3,0 mm. As anormalidades da vesícula biliar relacionadas

com a AB consistiram na ausência de visualização, comprimento longitudinal inferior a 1,5 cm ou ausência de luz da vesícula. Observaram que em 25 lactentes com AB e 54 acometidos por colestase intra-hepática, a acurácia foi de 94%, a sensibilidade, de 84%, e a especificidade, que antes era de 100%, reduziu para 98% (Park et al., 1999). Exames falso-positivos ocorreram em apenas um paciente, em quatro ocasiões diversas, em idades que variaram de 60 a 250 dias; tratava-se de um recém-nascido prematuro com idade gestacional de 29 semanas e peso de nascimento de 1.290 gramas, em nutrição parenteral prolongada, devido a enterocolite necrosante.

O sinal do cordão triangular falso-positivo, além de ser observado na hepatite neonatal com progressão para cirrose hepática, pode também ser identificado na fibrose hepática congênita com fibrose periportal acentuada (Park et al., 1999). Três são as condições anormais capazes de causar infiltração periportal confundidas com o sinal do cordão triangular: edema, fibrose e tumoração (Lee et al., 2003).

Vinte por cento dos pacientes com AB tinham contratilidade da vesícula biliar. Ao acoplar o sinal do cordão triangular à imagem da vesícula biliar, o valor preditivo positivo variou conforme as associações: 100% (cordão triangular + vesícula biliar anormal); 88% (cordão triangular + vesícula biliar normal); 25% (cordão triangular negativo + vesícula biliar anormal); 2% (cordão triangular ausente + vesícula biliar normal) (Park et al., 1999).

Para validar o cordão triangular, uma publicação de Cingapura e outra do Egito reproduzem os resultados das pesquisas iniciais, uma vez que o

único método diagnóstico definitivo de AB sempre foi a laparotomia (Kendrick et al., 2000; Kotb et al., 2001).

Dos 60 lactentes investigados com icterícia colestática, o sinal do cordão triangular revelou acurácia de 96,7%, sensibilidade de 83,3% e especificidade de 100%. Dois dos 12 lactentes com AB não tinham o cordão triangular; um tinha vesícula biliar de apenas 1,0 cm, enquanto no outro a vesícula não foi visibilizada. O aumento da ecogenicidade periportal —de menor intensidade do que a observada no cordão triangular — foi identificada em um paciente com a doença dos Byler e em outro com hipoplasia biliar intra-hepática; a ecogenicidade periportal teve regressão espontânea após os nove meses de vida no segundo caso (Kendrick et al., 2000).

Os pesquisadores egípcios avaliaram, prospectivamente, 65 lactentes com hiperbilirrubinemia direta na faixa etária de 32 a 161 dias. Verificaram sensibilidade e especificidade de 100% para o sinal do cordão triangular, o que é explicável pela média de idade maior em relação ao estudo dos coreanos (84 x 60 dias). Esse trabalho se distingue devido à monitoração ultra-sonográfica, de sete pacientes com AB submetidos à cirurgia de Kasai, por um período de seis meses de pós-operatório; o sinal desapareceu em todos, tendo ressurgido apenas em três que desenvolveram colestase progressiva. Os autores corroboram o fluxograma diagnóstico proposto pelos coreanos, exceto pela exclusão da cintilografia hepatobiliar devido à sua baixa especificidade. O algoritmo ficou mais simples e prático (Kotb et al., 2001), conforme destacado na FIG. 5.

O sinal do cordão triangular revelou sensibilidade, especificidade, acurácia e valor preditivo positivo para o diagnóstico de AB da ordem de 95,7%, 73,9%, 84,8% e 78,6%, respectivamente. Dos 23 pacientes com AB, apenas um não exibiu o sinal, devido ao fígado hiperecogênico com textura parenquimatosa grosseira, atribuída à cirrose, o que impediu a visualização do cordão. Houve seis exames falso-positivos dentre os 23 casos de colestase intra-hepática; em cinco deles, tratava-se de fibrose periportal em lactentes com hepatite neonatal com mais de dois meses de vida. A associação do sinal do cordão triangular com a redução do tamanho da vesícula biliar aumentou para 95,7% tanto a especificidade como a acurácia e o valor preditivo positivo, mantendo a mesma sensibilidade (Visrutaratna et al., 2003).

Ao se estabelecer comparação da detecção ultra-sonográfica do sinal do cordão triangular com o tamanho e a contração da vesícula biliar, alguns autores japoneses concluíram pela superioridade do primeiro. O sinal do cordão triangular foi responsável pela acurácia diagnóstica de 95%, sensibilidade de 93% e especificidade de 96% (Kanegawa et al., 2003).

O sinal do cordão triangular pode, também, ser utilizado com o objetivo de estabelecer o prognóstico dos pacientes com AB submetidos à cirurgia de Kasai (Kotb et al., 2005). Foram realizados 122 exames ultra-sonográficos com periodicidade de duas semanas a três meses, em 27 lactentes e crianças previamente operadas, no período de 33 meses. O sinal do cordão triangular, presente no pós-operatório em 53,8% dos 27 pacientes, permaneceu positivo durante o período de estudo. Naqueles sem o sinal após a cirurgia, não se observou o reaparecimento do sinal do cordão triangular. A

persistência do sinal no pós-operatório teve relação com pior prognóstico, o que foi atribuído à remoção incompleta do cone fibroso durante a cirurgia de Kasai.

Em estudo piloto realizado no Hospital das Clínicas da UFMG em 27 casos de colestase neonatal, baseado no achado do espessamento ecogênico periportal, a ultra-sonografia realizada por apenas um único profissional experiente revelou sensibilidade de 62,5% e especificidade de 100% (Pinto-Silva et al., 1998). Todos os pacientes com o espessamento ecogênico periportal tiveram o diagnóstico de AB confirmado, enquanto nenhum dos pacientes com colestase intra-hepática exibiu tal achado. Esse ultrasonografista prefere a denominação de espessamento ecogênico periportal (EEP), ao invés de sinal do cordão triangular, por entender que expressa melhor a imagem que tem a forma triangular ou tubular. Portanto, neste trabalho, será empregada a nomenclatura eleita: **espessamento ecogênico periportal**.

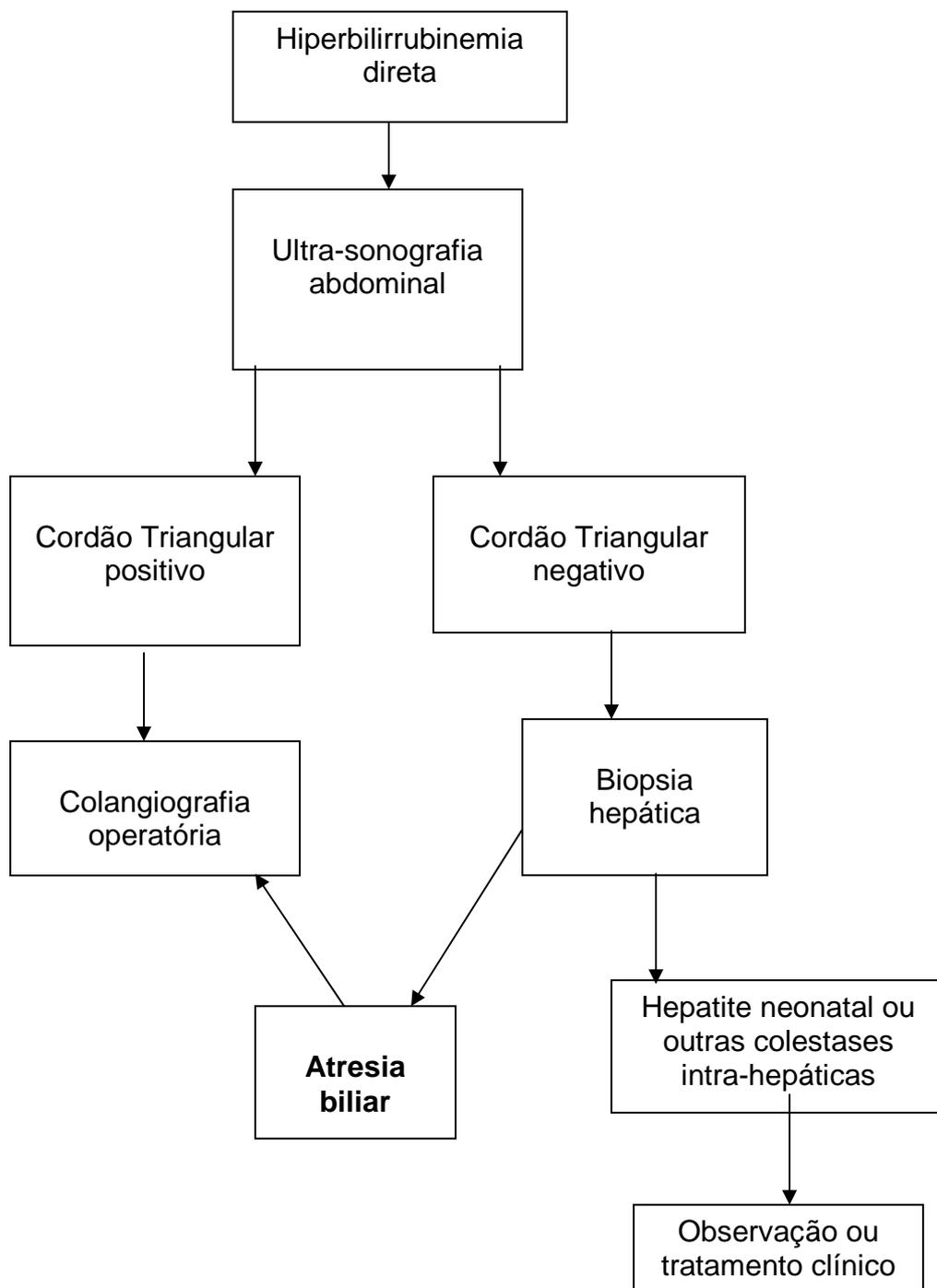


FIGURA 5 – Algoritmo diagnóstico para a AB (modificado de Kotb et al., 2001).

Em 2003, Kendrick et al. (Cingapura) relatam outro sinal ultrasonográfico – a tríade fantasma – caracterizada pelas seguintes alterações da vesícula biliar:

- a) comprimento inferior a 1,9 cm;
- b) ausência de revestimento ecogênico liso e completo;
- c) revestimento adelgado;
- d) parede indistinta;
- e) contorno nodoso, irregular ou lobular.

Nesse estudo de 217 lactentes com icterícia colestática e idades de duas a 12 semanas, a tríade conferiu sensibilidade e especificidade de 97% e 100%, respectivamente, para o diagnóstico de AB, enquanto o sinal do cordão triangular nessa mesma casuística mostrou sensibilidade de 84%.

2.2 Histopatologia hepática

Através de estudo desenvolvido em 108 lactentes com icterícia obstrutiva neonatal, Hays et al. (1967) concluíram pela similaridade da acurácia diagnóstica das biopsias hepáticas cirúrgicas e por agulha, embora com erro diagnóstico em um terço dos casos.

Excluída a laparotomia exploradora como padrão-ouro, a biopsia hepática é considerada o melhor exame para o diagnóstico da AB. Desde que o fragmento contenha cinco a sete espaços porta, sua acurácia chega a 93% (Schreiber & Kleinman, 2002). Para uma análise confiável, a biopsia hepática deve conter, pelo menos, cinco espaços porta completos (Kahn, 2004). A tríade portal é composta pelos ramos da veia porta e da artéria hepática, bem como

pelo ducto biliar interlobular ou terminal. No entanto, pode faltar um dos elementos da tríade, ou seja, o espaço porta exibe apenas uma díade portal. O ramo da veia porta pode estar ausente em 38% dos tratos portais; 9% dos espaços porta não contém a artéria hepática e, em 7%, inexistente o ducto biliar interlobular (Li & Crawford, 2004).

Em torno de 10% dos resultados da biopsia hepática são equivocados, o que impõe a repetição do procedimento com o intervalo de uma semana (Mowat, 1996).

Alguns aspectos fisiopatológicos coexistentes são comuns às diversas colangiopatias: morte lítica ou apoptótica do colangiócito, proliferação colangiolar, diferentes graus de inflamação e de fibrose portais e alterações quantitativas e qualitativas da secreção biliar. As citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios liberados na vizinhança do epitélio biliar contribuem para aquelas alterações através dos seguintes mecanismos: estimulação das respostas apoptóticas e proliferativas do colangiócito; ativação da fibrogênese; indução do comprometimento da circulação peribiliar; indução da expressão do antígeno de histocompatibilidade; alteração da função do transporte do epitélio biliar (Strazzabosco et al., 2000).

A evidência de apoptose (morte celular programada) e da proliferação de ductos biliares se revelou significativamente maior no fígado dos pacientes com AB do que nos controles e naqueles com dilatação congênita das vias biliares. Essa constatação indica que a AB está associada ao aumento do *turnover* celular. Os autores concluem que esse fenômeno não esteja relacionado à reação compensatória decorrente da obstrução biliar, mas

sim que existem alterações intrínsecas do sistema biliar na AB. Admitem que a apoptose seja, em parte, resultante da secreção de várias citocinas oriundas dos linfócitos T citotóxicos do infiltrado inflamatório (Funaki et al., 1998).

A AB, conforme publicação de Kasai et al., datada de 1962, caracteriza-se pelos seguintes achados histopatológicos: fibrose portal, proliferação ductular, infiltrado celular, degeneração dos hepatócitos com ou sem transformação gigantocelular, além de estase biliar nos espaços porta e intralobular. Bill et al. (1974) consideram a proliferação ductular e a presença de *plugs* biliares intracanaliculares os sinais histopatológicos que distinguem a AB da hepatite neonatal. No entanto, através da análise histopatológica de 12 casos de AB de outro estudo (Bill et al., 1977), houve destaque para o predomínio dos achados microscópicos compatíveis com hepatite neonatal: transformação gigantocelular com hepatite, caracterizada por degeneração hepatocelular e necrose (12/12); triadite com mononucleares e neutrófilos (12/12); “colangite” de ductos interlobulares (11/12).

Nos pacientes com AB sem tratamento ou com cirurgia mal-sucedida, a proliferação ductular atinge seu pico com 205 dias, seguida de regressão rápida dos ductos até aproximadamente os 400 dias e, depois, sucedida por perda lenta e progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos. O tecido conectivo do trato portal aumenta em velocidade lenta, progredindo em concomitância com a regressão dos ductos biliares intra-hepáticos, o que demonstra que a fibrose e a proliferação ductular são fenômenos independentes. A constatação de diferença histológica em pacientes da mesma idade pode ser atribuída à duração do processo na ocasião da biopsia ou aos

gêneros masculino e feminino (Landing et al., 1985). Admite-se que seja possível que a proliferação ductular seja um fenômeno integrante de um processo colangiopático e não apenas decorrente da obstrução biliar (Bill et al., 1977). A proliferação ductular na região da placa limitante e nas regiões periportais, associada a colangiolite na maioria dos casos, foi constatada em 100% de 37 casos com AB (Raweily et al., 1990).

A proliferação ductular tem distribuição heterogênea. Há diferença considerável entre um lobo e outro, bem como dentro de um mesmo lobo hepático, conforme foi possível demonstrar em oito pacientes com AB na ocasião do transplante (Nietgen et al., 1992).

Através do estudo do fígado de 37 pacientes com AB, os autores observaram quatro padrões histopatológicos: obstrução biliar caracterizada por proliferação ductular e colangiolite (65%); padrão obstrutivo associado com ductopenia (13,5%); padrão obstrutivo com malformação da placa ductal (19%); associação do padrão obstrutivo com ductopenia e malformação da placa ductal (2,5%). A ductopenia não teve qualquer relação com a faixa etária (Raweily et al., 1990).

A malformação da placa ductal foi observada em 38% dos fígados de 21 pacientes com AB. Esses casos apresentavam fibrose e proliferação ductular mais exuberantes, e tiveram nível mais elevado de bilirrubina sérica com três meses de pós-operatório (Low et al., 2001).

Nos tratos portais, o infiltrado inflamatório de linfócitos e macrófagos sugere a possibilidade da ocorrência de um processo imunológico destrutivo direcionado ao epitélio biliar. Predominam os linfócitos CD4 (maior que 70%),

enquanto os CD8 representam menos de 30% (Dillon et al., 1997). Outros autores observaram, ademais, infiltrado celular com alta concentração de *natural killer* (NK) e macrófagos CD68 nos espaços porta. A infiltração desses macrófagos nos espaços porta e no tecido remanescente biliar está relacionada com pior prognóstico (Davenport et al., 2001). A coexistência de degeneração dos ductos biliares intra-hepáticos e infiltração linfocítica na intimidade das células epiteliais biliares foi detectada, com maior freqüência e intensidade, no fígado dos pacientes com AB, frente àqueles com hepatite neonatal ou com cisto de colédoco (Ohya et al., 1995).

Através da técnica de imunistoquímica, ficou evidente que as células estelares ativadas (miofibroblastos) do fígado são responsáveis pela produção aumentada de colágeno do tipo I; a citocina pró-fibrinogênica TGF- β 1 se expressa não apenas nas células estelares, mas também nas células epiteliais dos ductos biliares e nos hepatócitos (Ramm et al., 1998).

Tendo em vista a semelhança dos mastócitos com os basófilos na histopatologia convencional, é indispensável o emprego de técnicas especiais. Através de imunistoquímica e histoquímica, alguns autores japoneses constataram densidade significativa de mastócitos nos espaços porta dos pacientes com AB, quando comparados com controles e crianças com cisto de colédoco, tendo o número de mastócitos relação direta com a gravidade da disfunção hepática. Admite-se que os mastócitos possam ser responsáveis pelo edema e alargamento dos espaços porta e pela fibrose progressiva, em decorrência da liberação de histamina, prostaglandinas e citocinas (Ahmed et al., 2000).

Enquanto os antígenos de histocompatibilidade maior (MHC) da Classe I do fígado normal se expressam nas células sinusoidais, no endotélio sinusoidal e dos grandes vasos, no epitélio biliar e nas células dendríticas, os de Classe II (HLA-DR, HLA-DP E HLA-DQ) são exibidos, apenas, nas células sinusoidais, endotélio capilar e nas células dendríticas. A expressão aberrante do HLA-DR no epitélio biliar e nas membranas dos hepatócitos lesados no fígado de pacientes com AB tem relação com o pior prognóstico. A evidência dos antígenos CD68 nos macrófagos infiltrados nos tratos portais e nos lóbulos hepáticos representa, a exemplo do HLA-DR, fator de mau prognóstico (Kobayashi et al., 1997).

A transformação gigantocelular exuberante está relacionada com pior prognóstico da AB. A frequência reduzida (0,42%) de imunorreatividade ao antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) nas células gigantes indica natureza degenerativa (Hossain et al., 1995). Outros autores corroboraram essa afirmativa, além de concluírem que a célula gigante possa resultar da fusão dos hepatócitos previamente dispostos em roseta, através da dissolução das membranas (Koukoulis et al., 1999).

Manolaki et al. (1983) analisaram resultados de histologia de espécimes obtidos de biopsia hepática por agulha em 86 lactentes com hiperbilirrubinemia direta. Os pacientes com AB apresentaram padrão histológico de obstrução extra-hepática em 90% (38/42) dos casos; três exibiram o padrão obstrutivo apenas na segunda biopsia e um paciente teve histologia de hepatite inespecífica. Existe recomendação de adiamento da biopsia hepática para a idade de seis semanas, ocasião em que o edema do

espaço porta, a proliferação ductular marginal e o infiltrado de neutrófilos e monócitos estão mais evidentes (Lefkowitz, 1998).

A sensibilidade, especificidade e acurácia proporcionada pela histopatologia hepática estão sumariadas na TAB.1, conforme algumas publicações (Manolaki et al., 1983; Tolia et al., 1986; Faweya et al., 1991; Sanz & Castilla, 1992; Lai et al., 1994; Hessel et al., 1994; Zerbini et al, 1997). Uma revisão de publicações realizada pelo Medline, relativa ao período de 1966-2002, revela que 50% a 99% dos casos de AB têm diagnóstico correto através da histopatologia hepática; os falso-positivos variam de 0% a 46% (Moyer et al., 2004).

TABELA 1

Sensibilidade, especificidade e acurácia da histopatologia hepática para o diagnóstico de AB em sete publicações.

Fonte	n	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Manolaki et al., 1983	86	90,0%	82,5%	86,5%
Tolia et al., 1986	24	95,6%	90,0%	93,9%
Faweya et al., 1991	27	83,3%	100,0%	92,6%
Sanz & Castilla, 1992	78	89,0%	95,5%	93,0%
Lai et al., 1994	121	92,9%	97,6%	96,8%
Hessel et al., 1994	35	76,0%	94,0%	86,0%
Zerbini et al., 1997	74	100,0%	75,9%	90,5%

Um estudo histológico em espécimes de tecido hepático obtidos através de biopsia cirúrgica (80%) ou percutânea (20%) foi empreendido por Brough & Bernstein (1969), com o intuito de estabelecer critérios para a diferenciação entre as colestases de origem intra-hepática e extra-hepática. Os autores relacionaram os principais achados do parênquima hepático de 36 pacientes com AB confirmada e três com obstrução biliar extra-hepática de outras causas:

- a) *proliferação ductal*: presente em todos os casos, a proliferação ductal era de intensidade variada nas diferentes áreas do tecido examinado. Os ductos biliares eram angulados, distorcidos, adelgaçados e muito alongados;
- b) *tampões biliares*: não constituíram achado universal, sendo verificados em 40% dos casos. Muitas vezes, eram mais proeminentes nos canalículos biliares do que nos ductos biliares interlobulares; a colestase intracitoplasmática intensa foi freqüente;
- c) *alterações hipertróficas de ramos da artéria hepática*: foram observados em 97% dos casos. Ho et al. (1993) também demonstraram hiperplasia e hipertrofia de arteríolas e pequenas artérias, ramos da artéria hepática, em todas as biopsias de 11 lactentes com AB;
- d) *fibrose portal*: presente em 47% dos casos, a fibrose foi tão intensa para merecer a denominação de cirrose biliar. A cirrose não teve relação com a idade do paciente, sendo constatada, inclusive, em um lactente com nove semanas de vida;
- e) *transformação gigantocelular*: identificada em 25%, sendo intensa em 4% dos examinados;
- f) *processo inflamatório*: o infiltrado inflamatório portal e/ou lobular foi demonstrado em 28% dos casos, com intensidade semelhante aos casos de hepatite neonatal.

Brough & Bernstein (1969) concluíram pela proliferação ductal em grau significativo como o critério isolado mais importante para o diagnóstico de AB. Os tampões biliares e a hipertrofia dos ramos da artéria hepática tiveram

importância auxiliar no diagnóstico, ressaltando-se a menor especificidade das alterações arteriais.

A proliferação ductal é evidente na fase inicial da doença, mas quando ocorre progressão da fibrose e da cirrose, a coloração dos ductos biliares interlobulares se esmaece e as células da placa ductal se tornam mais imunorreativas e se insinuam pelas faixas de tecido fibroso (Treem et al., 1992).

Ohi et al. (1987) registraram algumas transformações histológicas relacionadas à idade dos pacientes. Observaram que a fibrose hepática progredia com a idade. A intensidade da proliferação ductal aumentava e atingia seu pico entre seis e dez meses de idade, seguida de regressão subsequente. Por outro lado, os fenômenos degenerativos e a transformação gigantocelular regrediam com a idade.

O estudo morfométrico dos ductos biliares interlobulares em 50 lactentes com AB demonstrou que a relação do número de ductos biliares interlobulares com o número de espaços porta foi maior que 1,0 aos 60 dias de idade, reduziu com o avanço da idade, alcançando menos de 0,5 após os 160 dias de vida (Ohi et al., 1987). A destruição dos ductos biliares interlobulares não é uniforme e, em razão disso, o fluxo biliar pós-operatório está relacionado com a extensão da oclusão biliar (Ohi et al., 1987). O patologista precisa informar no laudo histopatológico a relação ducto biliar/artéria hepática no trato portal (1:1 é a relação normal) das biopsias hepáticas antes e após a cirurgia de Kasai (Lefkowitz, 1998).

Segundo Haas (1978), as alterações do epitélio ductal foram evidentes em toda a árvore biliar — intra e extra-hepática. Foram demonstradas, em 17

lactentes com AB operados, alterações epiteliais seqüenciais na seguinte ordem: degeneração vacuolar, necrose, infiltrado inflamatório, proliferação epitelial reparativa e fibrose obliterativa. As alterações eram focais e, via de regra, não envolviam toda a circunferência do ducto. Um infiltrado inflamatório discreto de leucócitos polimorfonucleares permeava as células degenerativas e necróticas. A fibrose hepática e a cirrose foram mais graves no *porta hepatitis* do que nas biopsias periféricas do parênquima hepático realizadas na mesma ocasião.

Através da técnica de imunistoquímica com anticorpo monoclonal específico para filamentos citoplasmáticos intermediários de citoqueratina, as células epiteliais dos ductos biliares podem ser evidenciadas pela expressão do CK7, CK19, CK8 e CK18 (Van Eyken et al., 1987). Essa técnica foi utilizada em biopsias hepáticas de cinco lactentes com AB, que mostraram ductos biliares interlobulares maduros com intensa imunorreatividade, mas com discreta coloração dos dúctulos da periferia do espaço porta (placa ductal) na fase precoce da doença (Treem et al., 1992). A CK-20, detectável em células de ductos biliares de fígado fetal em estágio remodelado e nos ductos biliares de fígados de pacientes com AB, pode ser um marcador de imaturidade do sistema biliar humano em desenvolvimento (Sasaki et al., 2001)

A expressão do antígeno CD56 na árvore biliar parece não ter significado etiopatogênico na AB, mas sugere ter relação com as alterações reativas e reparativas da doença (Torbenson et al., 2003). A positividade para o CD56 nos ductos biliares e nos dúctulos proliferados, com coloração intensa em mais de 2/3 dos tratos porta, foi observada em 13 de 14 pacientes com AB. O único caso que não exibiu CD56 positivo tinha pouca representatividade de

espaços porta. Em três pacientes com colestase decorrente da nutrição parenteral total, verificou-se a positividade do CD56, porém a coloração era focal e menos intensa. O CD56 pode, também, ser evidenciado nos ductos biliares na doença hepática alcoólica, na hiperplasia nodular focal e na malformação da placa ductal da fibrose hepática congênita (Torbenson et al., 2003).

Enquanto a hepatite neonatal exhibe alterações histopatológicas no lóbulo hepático, a AB é uma condição com expressão histológica predominante dos espaços porta (Torbenson et al., 2003).

Zerbini et al. (1997) publicaram os resultados de um modelo matemático utilizado para a distinção entre as formas obstrutiva e não-obstrutiva da colestase neonatal. De 49 parâmetros histológicos iniciais, os autores selecionaram 12 que, através de regressão logística, seis foram denominadas variáveis orientadoras no diagnóstico do tipo de colestase: proliferação ductal portal, *plugs* biliares nos ductulos biliares portais, pontes porto-porta, neutrófilos, edema dos hepatócitos e hepatócitos gigantes multinucleados. Na segunda etapa da pesquisa, em que foi aplicado o modelo matemático proposto, foram analisados os espécimes de 74 biopsias hepáticas por agulha em pacientes com colestase neonatal nas idades de três a 15 semanas (média: oito semanas); a acurácia, sensibilidade e especificidade foram de 90,5%, 100% e 75,9%, respectivamente.

Um estudo desenvolvido em Porto Alegre, RS, através da avaliação de 46 variáveis histológicas do protocolo de Zerbini et al. (1997), relacionou os achados histopatológicos mais indicativos de obstrução biliar extra-hepática em ordem decrescente de importância: proliferação ductal periportal, proliferação

ductal portal, expansão portal, colestase nos neodúctulos, metaplasia mielóide e pontes porto-porta. A metaplasia mielóide foi a única variável que apontou para o diagnóstico de colestase intra-hepática. Os autores não conseguiram distinguir a colestase biliar obstrutiva da não-obstrutiva nos lactentes com idade inferior a dois meses, possivelmente em razão do pequeno número de casos (n= 6) (Santos et al., 1998).

A maioria dos trabalhos que trata do diagnóstico histopatológico da colestase neonatal privilegia os sinais sugestivos de AB. Poucos mencionam os indícios histológicos compatíveis com a hepatite neonatal e outras colestases intra-hepáticas, uma vez que a metaplasia mielóide é considerada inespecífica e a célula gigante multinucleada, mais específica para a idade do que para o tipo de doença. Portanto, o foco histopatológico da síndrome da colestase neonatal tem como objetivo primordial o diagnóstico rápido e preciso da AB.

Conforme demonstrado por Azar et al. (2002), em quatro pacientes com acolia fecal persistente, o diagnóstico histopatológico de AB pôde ser evidenciado através da proliferação ductular apenas entre cinco e nove semanas de vida. De quatro pacientes, três apresentavam, na primeira biopsia, a relação de ducto biliar interlobular/espaco porta de 0,3 a 0,4, além da transformação gigantocelular, balonização dos hepatócitos e colestase intralobulares. Foram necessárias, no mínimo, duas biopsias para verificar a proliferação ductular. A ductopenia precedendo a proliferação ductular foi, ademais, um aspecto interessante. A colestase de causa inexplicada requer, portanto, biopsias hepáticas seriadas.

Há autores que consideram a associação da fibrose do espaço porta com a proliferação ductular os sinais histopatológicos patognomônicos de AB (Nio & Ohi, 2000). A colestase e a proliferação ductular estão invariavelmente presentes nas biopsias hepáticas realizadas entre as idades de seis a oito semanas nos lactentes com AB. Já a colestase ductular, a hematopoiese extramedular e a transformação gigantocelular dos hepatócitos variam em cada caso (Lefkowitz, 1998). Os macrófagos repletos de bile podem, também, ser observados na intimidade do estroma dos tratos portais edematosos ou na interface entre o espaço porta e o parênquima hepático (Lefkowitz, 1998).

Os ductos biliares nativos têm calibre similar ao ramo da artéria hepática e estão situados na proximidade do ramo arterial ou no epicentro do espaço porta: são estruturas redondas, uniformes e possuem núcleos arredondados. Os ductos proliferados, por outro lado, são alongados, tortuosos e têm aparência cribiforme (forma de crivo), os núcleos são ovóides e a coloração é heterogênea; podendo se originar dos ductos nativos ou dos hepatócitos periportais metaplásicos (Lefkowitz, 1998).

Já houve tentativa de relacionar os achados histopatológicos de 31 biopsias hepáticas pré-operatórias com o prognóstico da AB após a cirurgia de Kasai. As células gigantes sinciciais, a inflamação lobular, a necrose focal ou em ponte e a colangite foram indícios significativos de pior prognóstico, ao contrário da presença de bile na zona 1 do lóbulo hepático, que foi relacionada com o sucesso da cirurgia (Azarow et al., 1997). A casuística pequena requer a validação desses resultados através de um estudo multicêntrico.

A fibrose pode ser classificada, de acordo com a gravidade, em três tipos:

- a) discreta, em que a fibrose varia da expansão fibrosa do trato porta à fibrose em ponte com envolvimento de menos de 50% dos tratos portais;
- b) moderada, que corresponde à fibrose em ponte em mais de 50% dos tratos portais sem arquitetura nodular;
- c) acentuada, que equivale à fibrose em ponte em mais de 50% dos tratos portais associada com arquitetura nodular (Weerassooriya et al., 2004).

Para esses autores, houve uma correlação entre a intensidade da fibrose e a idade da criança na ocasião da biópsia hepática diagnóstica. A fibrose hepática progressiva na AB antes da cirurgia de Kasai é a razão pela qual a idade é o determinante prognóstico mais importante para o tempo de sobrevivência do fígado nativo (Weerassooriya et al., 2004).

O padrão histopatológico clássico de AB pode ser observado em outras condições que podem cursar com colestase: deficiência de α 1-antitripsina, hepatotoxicidade relacionada com a nutrição parenteral total, obstrução biliar por cisto de colédoco, síndrome de Alagille, colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) tipo 3 (Kahn, 2004).

3 OBJETIVOS

O objetivo do estudo é proporcionar, através da ultra-sonografia abdominal e da biopsia hepática realizadas na propedêutica habitual dos lactentes acometidos pela colestase neonatal, os seguintes subsídios para o diagnóstico diferencial entre a AB e as colestases intra-hepáticas:

- avaliar se o sinal ultra-sonográfico denominado “espessamento ecogênico periportal” constitui um sinal diagnóstico satisfatório para a distinção da AB das diversas causas intra-hepáticas de colestase neonatal;
- determinar se os achados histopatológicos de obstrução biliar extra-hepática conferem um poder discriminatório efetivo para a distinção entre as causas intra-hepáticas da colestase neonatal e a AB;
- verificar se a associação do espessamento ecogênico periportal e dos achados histopatológicos de obstrução biliar extra-hepática assegura maior acurácia para o diagnóstico da AB;
- estabelecer uma proposta de fluxograma para o diagnóstico da AB baseado no desempenho da ultra-sonografia abdominal e da histopatologia hepática.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

A casuística é constituída por pacientes admitidos na Unidade de Internação de Pediatria ou atendidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, situado em Belo Horizonte (Minas Gerais, Brasil), no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2004, para investigação das causas da síndrome de colestase neonatal. Essa condição é caracterizada pelo surgimento, no primeiro mês de vida, de icterícia com elevação de bilirrubina direta de nível igual ou superior a 20% da bilirrubina total, com o mínimo de 2,0 mg/dL de bilirrubina direta. Os casos do estudo foram acompanhados pela autora desta pesquisa.

Foram excluídos os lactentes com idade superior a seis meses e aqueles com diagnóstico ultra-sonográfico de cisto do colédoco ou de barro biliar, bem como os casos de colestase neonatal com dados incompletos no prontuário.

Do levantamento retrospectivo inicial dos prontuários disponíveis no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico) do Hospital das Clínicas da UFMG, foram avaliados 178 casos de colestase neonatal (FIG. 6). Foram excluídos 61 prontuários: 44 com dados incompletos ou com propedêutica realizada em outra instituição; nove com idade superior a 180 dias; seis com diagnóstico de cisto de colédoco; dois com barro biliar que evoluíram com remissão completa da icterícia. Permaneceram, para o estudo, 117 lactentes com colestase neonatal.

Cinquenta e um lactentes tiveram o diagnóstico de AB confirmado pela laparotomia exploradora associada ou não com a colangiografia operatória.

As afecções intra-hepáticas responsáveis pela colestase neonatal totalizaram 57: colestase multifatorial (n = 20); hepatite neonatal idiopática (n = 16); deficiência de α 1-antitripsina (n = 7); síndrome de Alagille (n = 5); ductopenia não-sindrômica (n = 2); dois pacientes ficaram sem diagnóstico definido; um caso de cada umas das seguintes enfermidades (citomegalovirose congênita; fibrose cística; doença de Gaucher; sepse; exsangüíneotransusão com sepse associada). Desse contingente de pacientes com colestase intra-hepática, 45 tinham os pré-requisitos para a inclusão no estudo: a ultrasonografia abdominal, a biopsia hepática ou ambas.

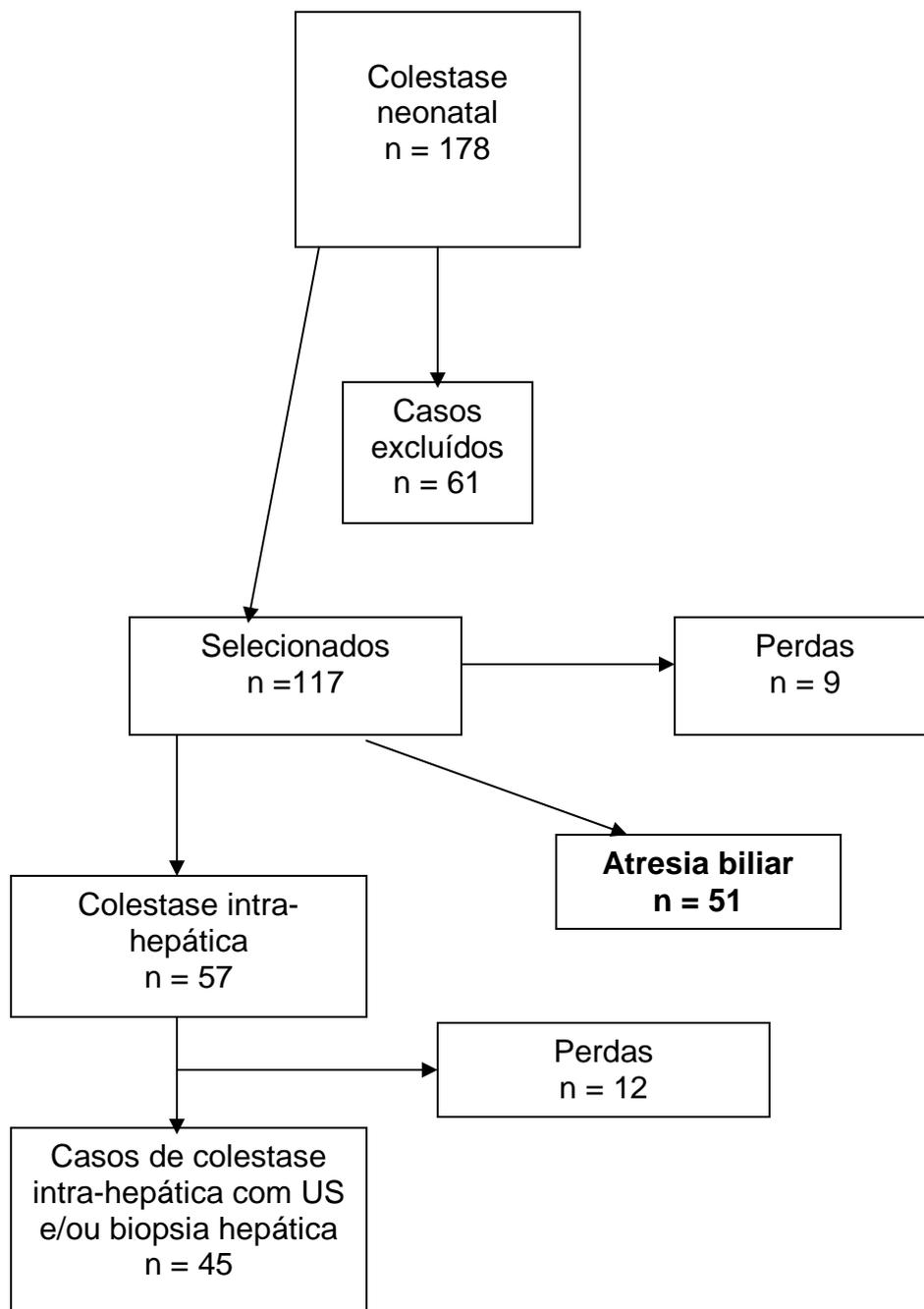


FIGURA 6 – Organograma da casuística.

Do total de 117 lactentes com colestase neonatal, 98 tinham ultrasonografia abdominal; foram recuperados 91 exames para a análise. Noventa e um pacientes foram submetidos à biopsia hepática com a análise histopatológica executada na instituição em que foi realizado este estudo. Foi

excluído um caso, em razão da pequena amostra de tecido hepático das lâminas examinadas. Portanto, 90 lâminas de histopatologia hepática foram analisadas neste trabalho, conforme o protocolo (ANEXO D).

A idade na ocasião da ultra-sonografia variou de seis a 155 dias (média: $68,6 \pm 32,0$; mediana: 65,5; 25%: 42,0; 75%: 89,0). A biopsia hepática foi realizada entre as idades de cinco e 155 dias (média: $79,4 \pm 30,6$; mediana: 75,5; 25%: 59,0; 75%: 97,0).

Dos 51 casos de AB, 49 foram estudados pela ultra-sonografia abdominal; a idade, na ocasião do exame, variou de 25 a 136 dias (média: $78,7 \pm 31,2$; mediana: 78,0; 25%: 53,0; 75%: 101,0). Todos foram submetidos à biopsia hepática em idades que variaram de cinco a 155 dias (média: $83,5 \pm 31,7$; mediana: 78,0; 25%: 64,0; 75%: 104,0).

O diagnóstico de colestase intra-hepática foi realizado em 45 lactentes, seja pela remissão clínica e laboratorial do quadro colestatóico ou através de propedêutica que apontava para um diagnóstico específico. A idade à ultra-sonografia abdominal variou de seis a 155 dias (média: $59,0 \pm 30,7$; mediana: 51,0; 25%: 39,0; 75%: 81,0). Foram recuperados 42 exames ultra-sonográficos para a análise. A biopsia hepática foi realizada em todos nas idades que variaram de seis a 155 dias (média: $59,1 \pm 30,7$; mediana: 51,0; 25%: 39,0; 75%: 81,0). Dessas biopsias, 39 lâminas foram submetidas à análise histopatológica neste estudo.

4.2 Métodos

O levantamento dos dados clínicos e de identificação dos pacientes foi realizado através da pesquisa dos prontuários fornecidos pelo SAME do Hospital das Clínicas da UFMG. Os prontuários inativos por mais de cinco anos foram inacessíveis para consulta.

4.2.1 Ultra-sonografia abdominal

Para a avaliação dos exames de ultra-sonografia abdominal, foram disponibilizados, pelo Setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, os laudos que revelavam a presença ou a inexistência do espessamento ecogênico periportal sem conhecimento do diagnóstico definitivo da causa da colestase neonatal. Neste trabalho está registrada a experiência dos diversos ultra-sonografistas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Para a realização da ultra-sonografia abdominal, os pacientes permaneceram em jejum de quatro horas ou mais. Durante o exame, a criança ficou posicionada em decúbito dorsal. Foram empregados diversos tipos de aparelhos, conforme a ocasião ou circunstância, com sonda linear de 5,0 ou 7,5 MHz.

O **espessamento ecogênico periportal**, observado através dos cortes subcostais e longitudinais acompanhando a veia porta, consiste na visibilização ultra-sonográfica de uma estrutura de densidade ecogênica, com espessura igual ou superior a 3,0 mm, de forma triangular ou tubular na bifurcação da veia porta acometendo seus ramos de 1ª e 2ª ordem. A presença

do espessamento ecogênico periportal é considerado um sinal ultrasonográfico indicativo de AB.

Os resultados foram registrados em um banco de dados (ANEXO A) e confrontados com o diagnóstico definitivo. Os dados coletados foram empregados para avaliar a sensibilidade, especificidade e a acurácia do espessamento ecogênico periportal para o diagnóstico de AB. Foram quantificados os resultados falso-positivos e falso-negativos.

4.2.2 Histopatologia hepática

Cada fragmento de fígado para a histopatologia foi obtido através da biopsia hepática, sob anestesia local com xilocaína a 1% ou sob anestesia inalatória com isoflurano, pelo método de punção e aspiração percutânea com agulha Hepafix® 1.6, no espaço intercostal abaixo daquele de maciez máxima à percussão, entre as linhas axilares anterior e média. Após a fixação em formol salino a 10%, o fragmento hepático é processado conforme as técnicas histológicas de rotina até a inclusão em parafina; o bloco de parafina é submetido a microtomia e, de cada bloco, são obtidas cinco lâminas contendo cortes histológicos escalonados, com 5,0 a 7,0 μm de espessura, que foram corados pela hematoxilina e eosina (HE), retículo, Perls (azul da Prússia), tricrômico de Gomori ou de Masson e PAS com e sem diastase. A análise histológica foi realizada de acordo com um protocolo previamente elaborado (ANEXO B). Foram excluídas da análise as lâminas com menos de cinco espaços porta. As análises histopatológicas, uma vez confrontadas com os diagnósticos definitivos, possibilitaram a avaliação da sensibilidade,

especificidade e acurácia. Os exames falso-positivos e falso-negativos foram apurados.

Foi realizada a análise histopatológica cega das lâminas de biopsia hepática arquivadas. As lâminas foram examinadas através do microscópio de duas cabeças Model Olympus U-D03 pela patologista Profa. Lúcia Porto Fonseca de Castro do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG em conjunto com a autora deste trabalho.

A associação do espessamento ecogênico periportal e dos achados histopatológicos de obstrução biliar extra-hepática foi submetida ao mesmo tipo de análise. A sensibilidade, especificidade e acurácia para o diagnóstico de AB foram realizadas em duas situações: na primeira, era indispensável a existência simultânea do espessamento ecogênico periportal e a histopatologia compatível com obstrução biliar extra-hepática; na segunda, bastava a existência de um dos exames positivos ou a presença concomitante dos dois.

4.2.3 Diagnóstico definitivo

O diagnóstico de AB foi confirmado de duas formas: pela laparotomia exploradora através da identificação macroscópica da vesícula biliar e das vias biliares extra-hepáticas atrésicas ou por meio da colangiografia operatória nos casos em que foi exeqüível a injeção do meio de contraste pela vesícula biliar pérvia. Portanto, a laparotomia foi o padrão-ouro do diagnóstico de AB. A AB foi descartada quando, na colangiografia, se observava permeabilidade em todo o trajeto da árvore biliar, ou seja, desde as vias biliares intra-hepáticas até o duodeno.

Para o diagnóstico das colestases clínicas ou de natureza intra-hepática, foram necessários o acompanhamento clínico com remissão da icterícia em até três meses de observação, bem como através do quadro clínico e do emprego de recursos propedêuticos para alguns diagnósticos: hepatite neonatal idiopática, colestase multifatorial, síndrome de Alagille, deficiência de alfa1-antitripsina, tirosinemia, galactosemia, dentre outros.

4.3 Estatística

A análise dos dados foi realizada por intermédio do programa de domínio público EPINFO na versão 6 (Dean et al., 1994).

A sensibilidade é calculada pelo percentual de casos de AB corretamente diagnosticados pelo exame sob avaliação. A especificidade representa a percentagem dos casos de colestase intra-hepática diagnosticada pelo exame. A acurácia é definida pelo percentual de diagnósticos corretos de AB e de colestase intra-hepática. Os falso-positivos representam os casos diagnosticados como AB, embora se tratasse de afecção intra-hepática. Por outro lado, os falso-negativos representam aqueles rotulados como hepatite neonatal quando, na realidade, se tratava de AB.

4.4 Bioética

Por se tratar de um estudo retrospectivo, foi dispensado o termo de consentimento pós-informação com a anuência do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO C).

5 RESULTADOS

A detecção do espessamento ecogênico periportal como o único sinal ecográfico de diagnóstico da AB (TAB.2) mostrou sensibilidade de 49,0% (IC: 34,6%-63,5%) e especificidade de 100% (IC: 89,6%-100%); a acurácia foi de 72,5% (IC: 62,0%-81,1%). Portanto, não houve exame falso-positivo. Cerca de 50% dos casos de AB foram falso-negativos; portanto, foram rotulados, de forma equivocada, como colestase intra-hepática.

TABELA 2

O espessamento ecogênico periportal (EEP) no diagnóstico diferencial entre a AB e as colestases intra-hepáticas de 91 lactentes com colestase neonatal.

	ATRESIA BILIAR	COLESTASE INTRA- HEPÁTICA
EEP presente	24	00
EEP ausente	25	42

EEP: espessamento ecogênico periportal à ultra-sonografia abdominal.

A histopatologia hepática com padrão de obstrução extra-hepática (TAB.3) conferiu, para o diagnóstico de AB, sensibilidade de 90,2% (IC: 77,6-96,3%), especificidade de 84,6% (IC: 68,8-93,6%) e acurácia de 87,8% (IC:

78,8-93,4%). Dos 51 pacientes com AB, cinco casos foram falso-negativos, enquanto seis dos 39 pacientes com colestase intra-hepática tiveram histopatologia compatível com AB, ou seja, foram falso-positivos.

TABELA 3

O padrão histopatológico de obstrução extra-hepática (OEH) no diagnóstico diferencial entre a AB e as colestases intra-hepáticas de 90 lactentes com colestase neonatal.

	ATRESIA BILIAR	COLESTASE INTRA- HEPÁTICA
OEH presente	46	06
OEH ausente	05	33

OEH: padrão histopatológico de obstrução extra-hepática.

Conforme demonstra a TAB.4, quando a associação simultânea obrigatória dos achados de espessamento ecogênico periportal e da histopatologia de obstrução extra-hepática, para o diagnóstico da AB, a sensibilidade foi de 42,2% (IC: 28,0-57,8%) e a especificidade, de 100% (IC: 86,3-100%). A acurácia diagnóstica foi da ordem de 65,8% (IC: 53,9-76,0%).

TABELA 4

O espessamento ecogênico periportal (EEP) associado com o padrão histopatológico de obstrução extra-hepática no diagnóstico diferencial entre a AB e as colestases intra-hepáticas de 76 lactentes com colestase neonatal.

	ATRESIA BILIAR	COLESTASE INTRA- HEPÁTICA
EEP e OEH presentes	19	00
EEP e OEH ausentes	26	31

EEP: espessamento ecogênico periportal à ultra-sonografia abdominal.

OEH: padrão histopatológico de obstrução extra-hepática.

Ao se considerar a ocorrência simultânea do EEP e do padrão histopatológico de obstrução extra-hepática ou de apenas um deles para o diagnóstico da AB (TAB.5), os resultados foram os seguintes: sensibilidade de 93,2% (IC: 80,3-98,2%), especificidade de 85,7% (IC: 66,4-95,3%) e acurácia de 90,3% (IC: 80,4-95,7%).

TABELA 5

O espessamento ecogênico periportal (EEP) e/ou o padrão histopatológico de obstrução extra-hepática no diagnóstico diferencial entre a AB e as colestases intra-hepáticas de 72 lactentes com colestase neonatal.

	ATRESIA BILIAR	COLESTASE INTRA- HEPÁTICA
US e/ou biopsia hepática de AB	41	04
US e/ou biopsia hepática de colestase intra- hepática	03	24

US: ultra-sonografia abdominal.

Os resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia da ultra-sonografia abdominal (espessamento ecogênico periportal) e da histopatologia hepática, isolados e nas duas modalidades de associação, para o diagnóstico da AB, estão sumariados na TAB. 6.

TABELA 6

Resumo dos resultados da sensibilidade, especificidade e acurácia da ultra-sonografia abdominal e da histopatologia hepática, isolados ou associados, para o diagnóstico de AB.

Exames	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Ultra-sonografia ⁽¹⁾	91	49,0	100,0	72,5
Histopatologia	90	90,2	84,6	87,8
Ultra-sonografia e histopatologia ⁽²⁾	76	42,2	100,0	65,8
Ultra-sonografia e/ou histopatologia ⁽³⁾	72	93,2	85,7	90,3

⁽¹⁾Evidência do espessamento ecogênico periportal (EEP).

⁽²⁾Presença obrigatória e simultânea do EEP e histopatologia de AB.

⁽³⁾EEP com ou sem histopatologia de AB e vice-versa.

Uma vez confirmado o diagnóstico de AB em 51 lactentes, foi retomada a análise histopatológica com a finalidade de relacionar os sinais histológicos predominantes nessa afecção. As biopsias hepáticas foram percutâneas através de agulha em 52,7% dos casos; as demais, cirúrgicas por ressecção em cunha. Nas 47 lâminas em que foi possível quantificar o número

de tratos porta, todos exibiam mais de cinco tratos, sendo que 95,7% tinham oito ou mais.

Nas TAB.7 e 8 estão relacionados os achados histopatológicos portais e intralobulares mais importantes dos casos confirmados de AB.

TABELA 7

Achados histopatológicos portais predominantes em 51 biopsias hepáticas de atresia biliar confirmada.

Achados Histopatológicos	Frequência (%)
Proliferação ductular(*)	98,2
Fibrose(**)	94,5
Alterações degenerativas e regenerativas do epitélio ductal	92,2
Edema discreto ou moderado	88,9
Proliferação ductal(***)	83,3
Trombos biliares nos ductos	80,0
Infiltrado inflamatório misto discreto	74,5

(*) moderada: 55,6% - discreta: 24,1% - acentuada: 18,5%

(**) acentuada: 63,0% - moderada: 31,5%

(***) discreta: 48,1% - moderada: 35,2%

TABELA 8

Achados histopatológicos intralobulares predominantes em 51 biopsias hepáticas de atresia biliar confirmada.

Achados Histopatológicos	Frequência (%)
Necrose focal de hepatócitos	100,0
Colestase intracitoplasmática(*)	100,0
Colestase canalicula(**)	100,0
Degeneração hidrópica hepatocitária com ou sem balonização	98,2
Fagocitose de bile pelas células de Kupffer	98,1
Células gigantes ausentes ou em pequena quantidade	85,5
Hipertrofia e hiperplasia discretas das células de Kupffer	70,6
Arquitetura parcialmente subvertida	63,6
Metaplasia mielóide	37,7
Hipertrofia e hiperplasia moderadas das células de Kupffer	27,5
Arquitetura subvertida	20,0

(*) discreta: 79,2% - moderada: 20,8%

(**) moderada: 70,4% - discreta: 18,5% - acentuada: 11,1%

Os achados histopatológicos predominantes da AB estão ilustrados nas FIG. 7, 8, 9, 10, 11 e 12.

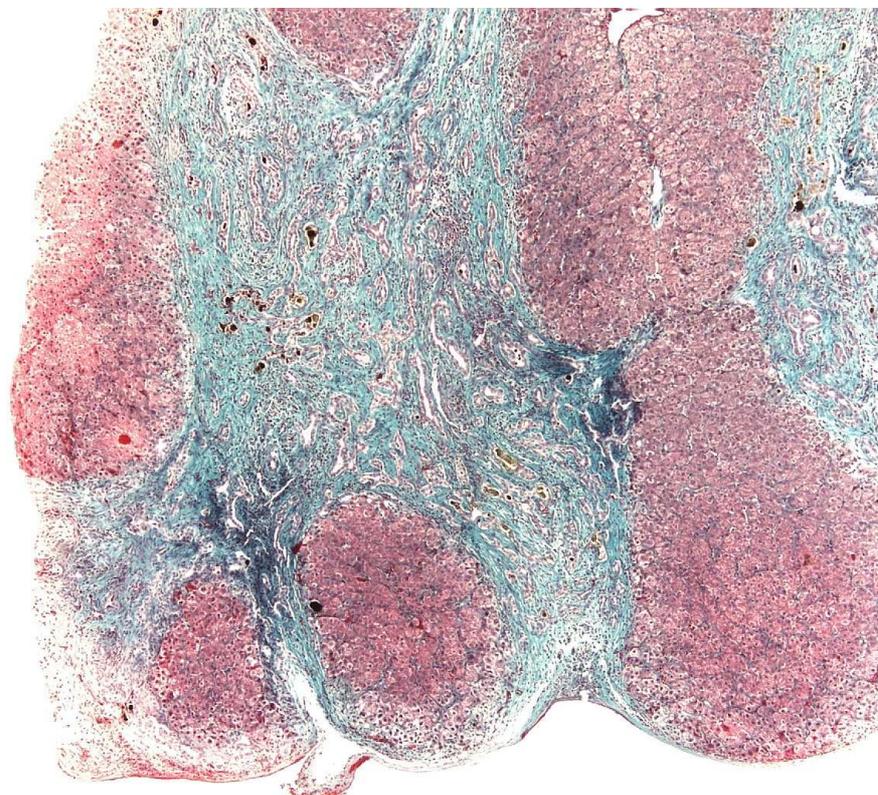


FIGURA 7 – Aspecto panorâmico da cirrose biliar secundária a atresia biliar: fibrose acentuada insulando nódulos, proliferação ductal exuberante de permeio e vários trombos biliares na luz dos ductos biliares proliferados (Gomori, 50 x, biopsia nº7714-03).

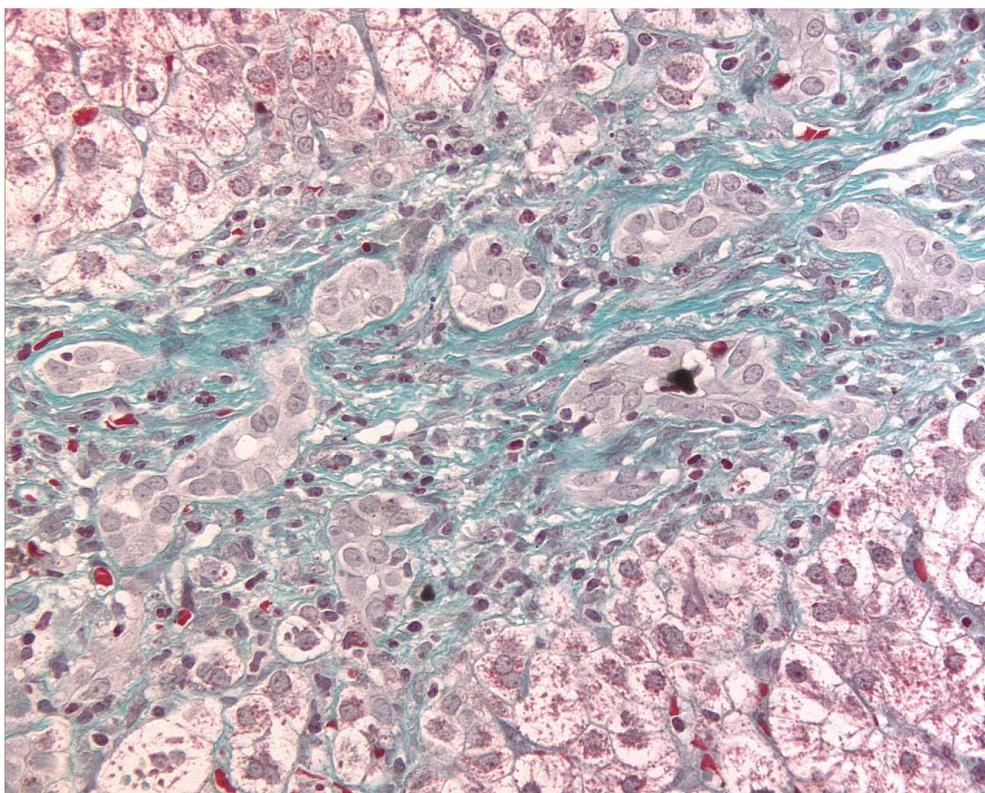


FIGURA 8 – Proliferação ductal (Gomori 400 x, biopsia n°7103-94).

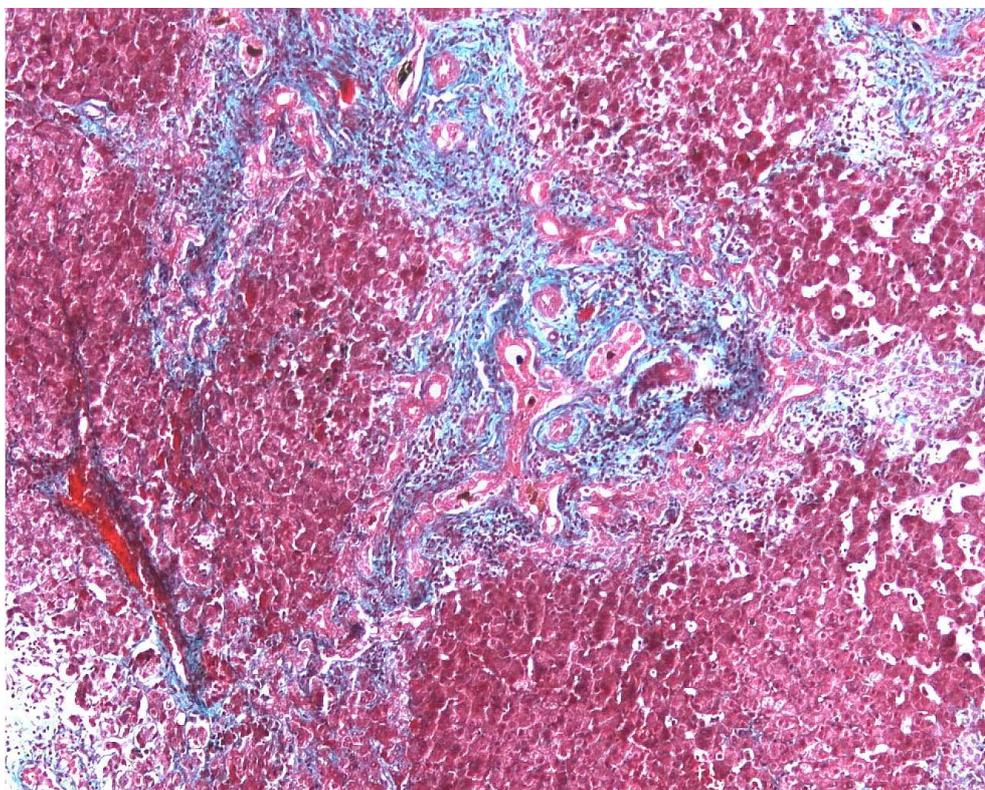


FIGURA 9 – Proliferação ductular (Masson, 100x, biopsia n°741-01).

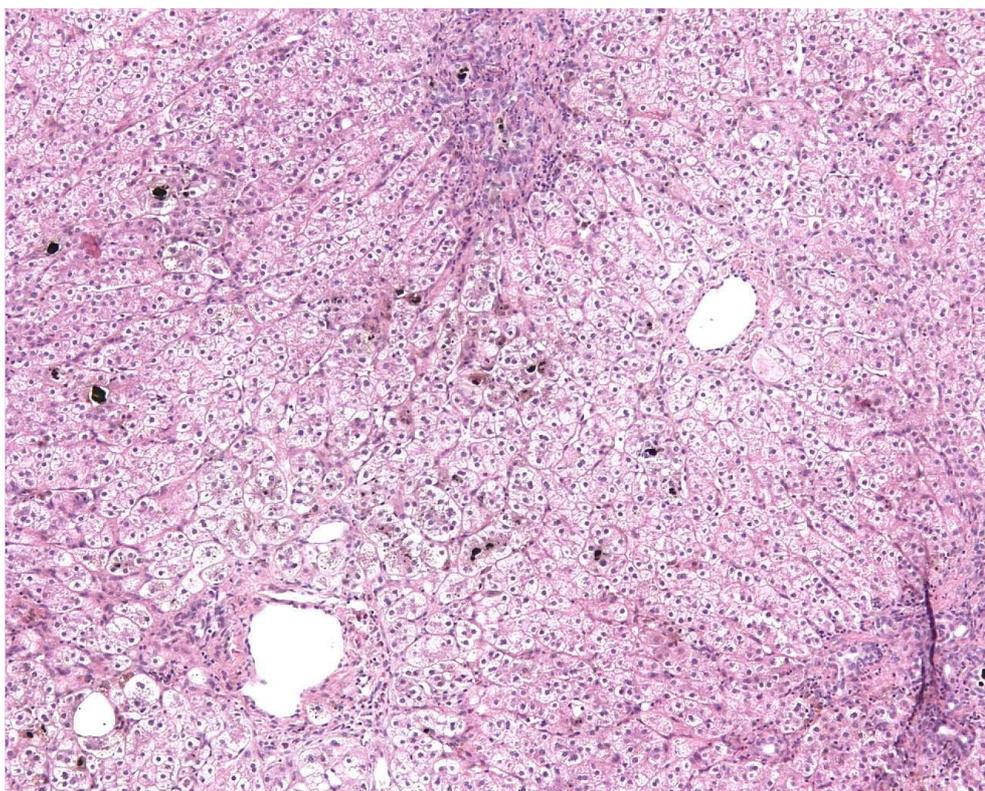


FIGURA 10 – Colestase intracitoplasmática e canalicular (HE, 100x, biopsia n°6076-99).

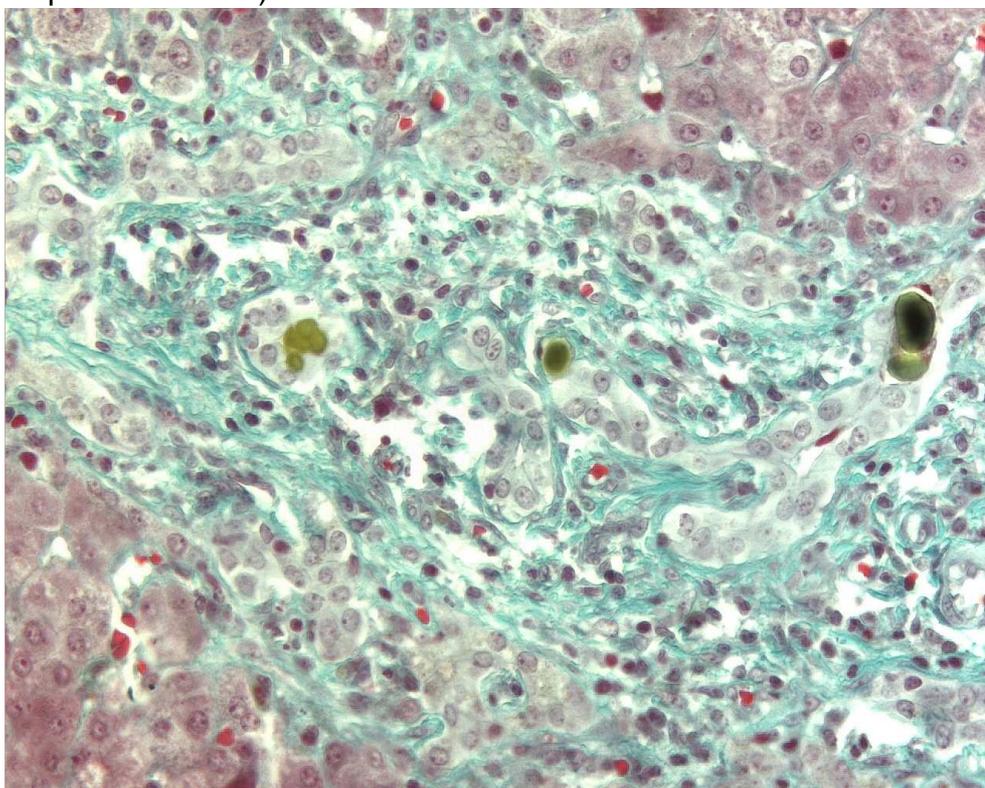


FIGURA 11 – Proliferação ductal e trombos biliares (Gomori, 400x, biopsia n°8125-99).

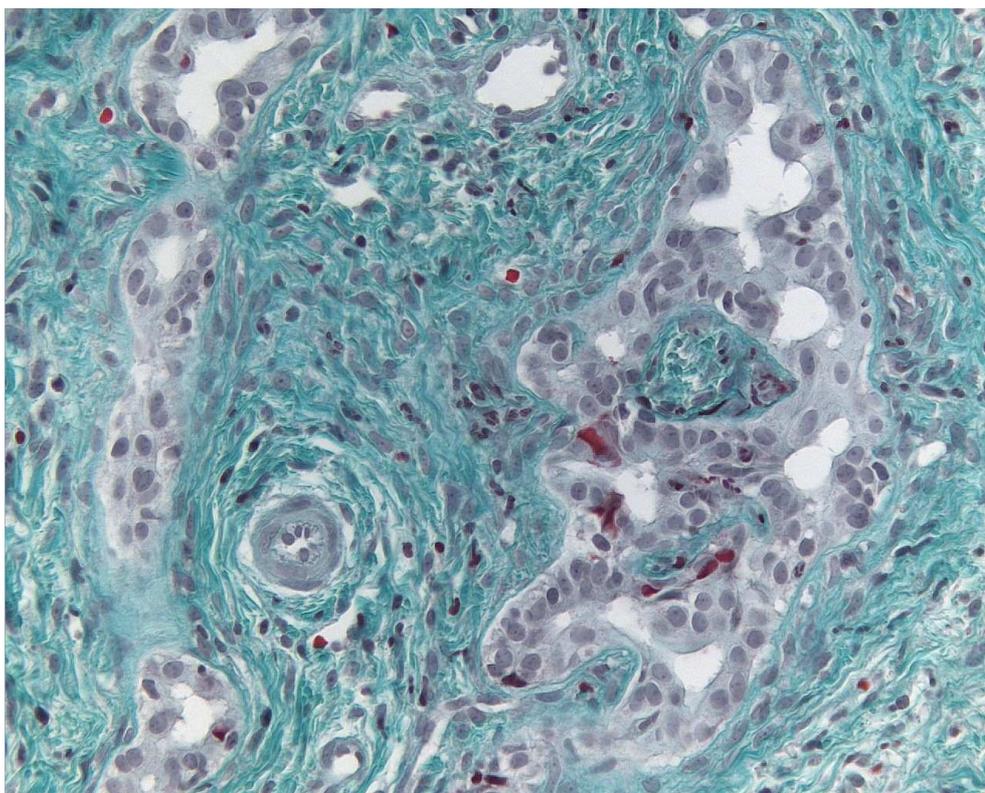


FIGURA 12 – Aspecto cribriforme (em forma de crivo) da proliferação ductal (Gomori, 400x, biopsia n°5043-91).

6 DISCUSSÃO

A princípio, o propósito deste trabalho é divulgar a experiência acumulada pelo Setor de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, durante os últimos 15 anos, no diagnóstico diferencial da AB com as afecções colestáticas intra-hepáticas. Por tratar-se de um hospital público que recebe recém-nascidos e lactentes com colestase oriundos dos diversos municípios do estado de Minas Gerais, este estudo reproduz a realidade diagnóstica de uma instituição de referência em Hepatologia e Cirurgia Pediátricas.

Como essa síndrome exige agilidade diagnóstica, a colestase neonatal era abordada com todos os recursos propedêuticos disponíveis na instituição, sem jamais prescindir da história clínica e do exame físico da criança afetada. A observação freqüente da coloração das fezes do paciente, desde que excluía a ingestão de alimentos ou medicamentos coloridos, constitui um recurso diagnóstico habitual e relevante empregado no Hospital das Clínicas da UFMG desde a década de 60.

Houve ocasião em que se recorria à tubagem duodenal e à cintilografia hepatobiliar como métodos diagnósticos para a definição dos casos de colestase cirúrgica. Contudo, observou-se que, além de prolongar o tempo da propedêutica, esses dois exames têm alta sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico de AB. Com isso, alguns pacientes eram rotulados como AB e enviados, de forma equivocada, para a laparotomia exploradora.

De comum acordo com o Setor de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, ficou estipulado um prazo de cinco dias úteis para a execução de toda propedêutica, em regime de internação hospitalar, a fim de definir os casos cirúrgicos e assegurar a correção, em curto prazo, dos casos de AB e de cisto do colédoco. Passaram a ser encaminhados para a minilaparotomia (com colangiografia operatória, quando exequível) os lactentes com diagnóstico provável de AB, cisto de colédoco ou aqueles pacientes com acolia fecal persistente que permaneciam com dúvida diagnóstica a despeito das avaliações clínica, ultra-sonográfica e histopatológica.

A experiência clínica do Setor de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, ainda desprovida de análise estatística, apontava para o quadro clínico, a ultra-sonografia e a biopsia hepática como os recursos diagnósticos confiáveis, simples, rápidos e pouco invasivos para a distinção entre as afecções cirúrgicas e aquelas de natureza clínica. O único exame diagnóstico definitivo para a AB continua sendo, até o presente momento, a laparotomia exploradora, seja através do aspecto macroscópico da vesícula biliar atrésica, substituída por remanescente fibroso, ou a colangiografia operatória realizada pela injeção de contraste na vesícula biliar de dimensão quase normal e sem fibrose (Middlesworth & Altman, 1997).

Os recursos financeiros limitados de uma instituição pública de saúde não inviabilizam a condução diagnóstica responsável e criteriosa da colestase neonatal. Os recursos humanos qualificados de profissionais do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG e dos ultra-sonografistas do Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG

motivaram, sobremaneira, a escolha deste tema. Tornou-se indispensável formalizar a experiência institucional na distinção diagnóstica da AB dentre as inúmeras doenças hepatobiliares responsáveis pela colestase neonatal.

É indispensável ressaltar que antes da publicação dos coreanos (Choi et al., 1996) acerca do cordão triangular como sinal diagnóstico ultrasonográfico de AB, o ultra-sonografista Rogério Augusto Pinto Silva já observara, em 1992, o mesmo sinal, que denominou espessamento ecogênico periportal. Essa constatação foi confirmada no levantamento da casuística desta pesquisa.

Embora a instituição já dispusesse desse ultra-sonografista experiente e pioneiro, era inviável concentrar todos os exames nas mãos de um único profissional. Optou-se, portanto, por expressar a realidade vigente, ao incluir os exames ultrasonográficos de abdome executados por todos os profissionais médicos que executam a ultrasonografia no Setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Para que determinado teste diagnóstico seja validado, é imprescindível que traga informações adicionais à anamnese e ao exame físico (Jaeschke et al., 1994). Como a clínica da colestase neonatal é indistinguível, na maioria dos casos, entre os lactentes com AB e aqueles com colestase de natureza intra-hepática, a ultrasonografia e a histopatologia hepática cumprem a finalidade de acrescentar rigor diagnóstico na condução dos casos de colestase neonatal.

Outros aspectos a serem considerados na avaliação de qualquer teste diagnóstico são o custo e a disponibilidade, que devem ser vantajosos em

relação aos outros métodos (Jaeschke et al., 1994). A ultra-sonografia e a biopsia hepática são recursos diagnósticos que superam a colangiorressonância e a cintilografia hepatobiliar no que se refere ao custo e acesso.

Os dois testes diagnósticos deste estudo têm como meta estabelecer a distinção da AB das diversas causas de colestase neonatal, não estando em seu escopo a identificação do indivíduo doente dentre os sadios.

6.1 Casuística

Como se trata de um estudo retrospectivo dos 178 prontuários selecionados de pacientes com colestase neonatal, houve perda considerável de quase 25% dos casos devido aos dados incompletos ou por que a propedêutica fora realizada em outra instituição.

Cumprindo os critérios pré-estabelecidos, foram excluídos nove com idade superior a 180 dias, seis com cisto de colédoco e dois com barro biliar. Ao associar com os 44 casos considerados perda, foram, de fato, excluídos 61 prontuários, o que corresponde a cerca de 34% dos casos da seleção inicial. Essa perda expressiva decorre dos limites inerentes aos estudos retrospectivos aliados ao bloqueio do acesso aos arquivos de prontuários inativos por mais de cinco anos. Há que esclarecer que, em razão da necessidade de arquivo permanente de todos os prontuários de um hospital público universitário, o Hospital das Clínicas da UFMG conserva o arquivo fora da instituição sob a guarda de uma empresa especializada. Ficam apenas disponibilizados os prontuários de pacientes que tiveram atendimento médico na instituição nos

últimos cinco anos da solicitação de pesquisa ou que tenham falecido no Hospital das Clínicas da UFMG, a despeito da ocasião.

6.2 Ultra-sonografia abdominal

Para que este estudo refletisse a realidade do Hospital das Clínicas da UFMG, foram avaliados os exames ultra-sonográficos dos diferentes ultra-sonografistas da instituição. A despeito disso, foi possível preservar a especificidade de 100%, tal como ocorrera no estudo piloto de Pinto-Silva et al. (1998), em que a sensibilidade foi de 62,5% com um único examinador experiente. Portanto, todos os casos que exibiram o EEP tiveram o diagnóstico confirmado de AB no trans-operatório pela macroscopia ou pela colangiografia. Todos os pacientes com colestase neonatal de origem intra-hepática não tinham EEP.

A TAB.9 é uma síntese das experiências ultra-sonográficas de alguns autores e desta pesquisa, com destaque para o EEP no diagnóstico da AB (Park et al., 1997; Kendrick et al., 2000; Kotb et al., 2001; Lee et al., 2003; Visrutaratna et al., 2003; Kanegawa et al., 2003). Dos seis estudos, cinco são oriundos da Ásia (dois são do mesmo grupo de pesquisadores da Coréia; os demais, de Cingapura, Tailândia e Japão) e um deles foi realizado no Egito (África). Exceto no estudo de Japão, em que os exames foram realizados por dois ultra-sonografistas, todos os outros tiveram apenas um examinador.

Quando se compara o presente estudo com os trabalhos da Ásia e do Egito, a casuística do Hospital das Clínicas da UFMG é maior que as demais, em razão do período de estudo de 15 anos, tempo superior ao dos

outros autores. A sensibilidade de 49,0% corresponde à metade até cerca de 2/3 dos valores encontrados nos outros estudos. Essa baixa sensibilidade pode ser atribuída à heterogeneidade da experiência dos ultra-sonografistas no reconhecimento da imagem do EEP. Se por um lado, a baixa sensibilidade deixa de diagnosticar cerca da metade dos casos de AB, a especificidade de 100% impede que os pacientes com colestase intra-hepática sejam submetidos à laparotomia exploradora sem indicação.

Dentre os 49 casos de AB submetidos à ultra-sonografia abdominal, 25 pacientes sem EEP teriam o diagnóstico de AB excluído, caso não se adicionasse como recursos propedêuticos a acolia fecal persistente e a histopatologia hepática. A acolia fecal persistente não é um sinal clínico exclusivo da AB, uma vez que é também observado na deficiência de α 1-antitripsina, na síndrome de Alagille, na fibrose cística, na perfuração espontânea de ducto biliar, dentre outras enfermidades.

Há observação de EEP em exames subseqüentes de pacientes com diagnóstico histopatológico inicial de hepatite neonatal. Há recomendação para monitoração clínica e ultra-sonográfica para os lactentes com icterícia persistente. Neste trabalho, houve acompanhamento clínico periódico sem controle ultra-sonográfico; assim, foi possível assegurar o diagnóstico de colestase intra-hepática para a grande parcela dos lactentes que tiveram regressão espontânea da icterícia em três meses de observação.

O treinamento dos ultra-sonografistas envolvidos na execução dos exames de crianças pode mudar o índice de sensibilidade desse recurso propedêutico para a identificação do EEP.

A não-visualização da vesícula biliar associada ao sinal do EEP poderia melhorar a sensibilidade para o diagnóstico da AB. Em contrapartida, a especificidade poderia ser comprometida. Se não é possível identificar a vesícula biliar, há que investigar se o jejum de quatro a seis horas foi cumprido, pois a agenesia da vesícula biliar é uma anomalia congênita rara.

TABELA 9

Comparação com outros autores do diagnóstico ultra-sonográfico (evidência exclusiva de EEP ou sinal do cordão triangular) de AB entre 91 lactentes com colestase neonatal do Hospital das Clínicas da UFMG.

Autores	País	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Park et al., 1997	Coréia	61	85,0	100,0	95,0
Kendrick et al., 2000	Cingapura	60	83,3	100,0	96,7
Kotb et al., 2001	Egito	60	100,0	100,0	100,0
Lee et al., 2003	Coréia	86	80,0	98,0	94,0
Visrutaratna et al., 2003	Tailândia	46	95,7	73,9	84,8
Kanegawa et al., 2003	Japão	55	93,0	96,0	95,0
Roquete, 2006	Brasil	91	49,0	100,0	72,5

6.3 Histopatologia hepática

A histopatologia hepática, realizada por uma única patologista neste trabalho, é a pura expressão da realidade cotidiana da instituição, uma vez que

essa profissional responde por grande parcela dos laudos de biopsia hepática do Hospital das Clínicas da UFMG.

A sensibilidade, especificidade e a acurácia deste trabalho está destacada na TAB.10 em conjunto com outras experiências (Manolaki et al., 1983; Tolia et al., 1986; Faweya et al., 1991; Sanz & Castilla, 1992; Lai et al., 1994; Hessel et al., 1994; Zerbini et al., 1997). Os dois últimos estudos são originários do Brasil.

A sensibilidade, especificidade e acurácia da histopatologia hepática deste trabalho de 90,2%, 84,6% e 87,8%, respectivamente, revelaram similaridade com os demais autores, exceto em relação com os resultados demonstrados por Lai et al. (1994) que, além da maior casuística, tiveram a maior acurácia diagnóstica dentre os estudos comparados.

Comparou-se este estudo com os dois trabalhos brasileiros, tendo em vista as semelhanças institucionais. Tanto este como os outros dois estudos paulistas referem-se à casuística de hospitais públicos universitários: Gastrocentro da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Hessel et al., 1994) e do Instituto da Criança da Universidade de São Paulo (Zerbini et al., 1997). A casuística deste estudo foi maior por incluir os casos de colestase neonatal do período de 15 anos. Os grupos selecionados de colestase neonatal dos estudos de Campinas e de São Paulo foram, respectivamente, de quatro anos e seis meses e de seis anos (Hessel et al., 1994; Zerbini et al., 1997). A acurácia deste trabalho se assemelha à dos outros dois, mas revela superioridade na especificidade, quando se compara

com o estudo de Zerbini et al. (1997), que publicou um número de casos mais aproximado ao desta tese.

Do total das 90 biopsias hepáticas analisadas, tendo como meta o padrão de obstrução extra-hepática compatível com a AB, 11 casos tiveram diagnósticos errôneos. Houve seis falso-positivos e cinco falso-negativos.

TABELA 10

Comparação com outros autores da histopatologia hepática compatível com AB em 90 lactentes com colestase neonatal do Hospital das Clínicas da UFMG.

Fonte	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Manolaki et al., 1983	86	90,0	82,5	86,5
Tolia et al., 1986	24	95,6	90,0	93,9
Faweya et al., 1991	27	83,3	100,0	92,6
Sanz & Castilla, 1992	78	89,0	95,5	93,0
Lai et al., 1994	121	92,9	97,6	96,8
Hessel et al., 1994	35	76,0	94,0	86,0
Zerbini et al., 1997	74	100,0	75,9	90,5
Roquete, 2006	90	90,2	84,6	87,8

6.4 Associação da ultra-sonografia abdominal com a histopatologia hepática

Tendo em vista que a ultra-sonografia abdominal, em função da sua sensibilidade reduzida, deixou de diagnosticar cerca de 50% dos casos de AB, associou-se, então a histopatologia hepática para melhorar a *performance* diagnóstica.

Houve um pequeno acréscimo no diagnóstico de AB, em relação à histopatologia isolada, quando foram considerados o EEP positivo, associado ou não à histopatologia hepática (e vice-versa), A sensibilidade passou de 90,2% para 93,2%, a especificidade, de 84,6% para 85,7%, enquanto a acurácia, de 87,8% para 90,3%.

Em decorrência da baixa sensibilidade da ultra-sonografia, é indispensável a sua associação com a biópsia hepática para se obter confiabilidade diagnóstica para a AB e, como consequência, segurança na indicação da laparotomia para as crianças com colestase neonatal.

7 CONCLUSÕES

- o mérito do sinal ultra-sonográfico do espessamento ecogênico periportal consistiu na especificidade de 100%, o que permitiu que crianças acometidas de colestase intra-hepática não fossem submetidas ao procedimento invasivo da laparotomia exploradora sem biopsia hepática prévia; todos os casos que exibiram o sinal ecográfico do EEP tiveram o diagnóstico de AB confirmado; a sensibilidade baixa deixou cerca da metade dos casos de AB sem diagnóstico; no entanto, cerca da metade dos casos de AB pode ter o tratamento cirúrgico antecipado;
- a histopatologia hepática revelou-se um recurso diagnóstico confiável tendo em vista a especificidade, sensibilidade e acurácia constatadas;
- devido ao melhor desempenho diagnóstico proporcionado pela associação da histopatologia hepática com o EEP (e vice-versa), recomenda-se a associação do EEP com a histopatologia para definições diagnósticas mais rápidas e confiáveis;
- a evidência do EEP na ultra-sonografia é indicação de laparotomia com colangiografia, caso essa seja exeqüível. Se o EEP é negativo, está indicada a biopsia hepática; se a histopatologia revelar sinais de AB, impõe-se a laparotomia exploradora. Nos casos de EEP negativo com histopatologia de hepatite neonatal ou de outras colestases intra-hepáticas, recomenda-se o acompanhamento ou o tratamento clínico conforme o diagnóstico.

8 REFERÊNCIAS³

Abramson SJ, Berdon WE, Altman RP, Amodio JB, Levy J. Biliary atresia and noncardiac polysplenic syndrome: US and surgical considerations. *Radiology* 1987;163:377-9.

Ahmed AFKU, Ohtani H, Nio M, Funaki N, Sasaki H, Nagura H, et al. Intrahepatic mast cell population correlates with clinical outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000;35:1762-5.

Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1984;4:7s-10s.

Altman RP, Abramson S. Potential errors in the diagnosis and surgical management of neonatal jaundice. *J Pediatr Surg* 1985;20:529-34.

Azar G, Beneck D, Iane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:212-5.

Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, Hagerstrand I, Superina RA. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg* 1997;32:168-74.

³ <http://www.bibmanguinhos.cict.fiocruz.br/pvancouver.htm>

Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Rychman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996;23:1682-92.

Bennion RS, Thompson JE, Tompkins RK. Agenesis of the gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg* 1988;123:1257-60.

Bernard O. Plaidoyer pour le diagnostic précoce de l'atrésie des voies biliaires . Douze erreurs à ne pas commettre. *Arch Pédiatr* 1995;2:937-9.

Bernard O. Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né. *Arch Pédiatr* 1998;5:1031-5.

Bernard O. Cholestatic childhood liver diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:295-9.

Bill A, Brennom WS, Huseby TL. Biliary atresia. New concepts of pathology, diagnosis, and management. *Arch Surg* 1974;100:367-9.

Bill A, Haas JE, Foster GL. Biliary atresia: histopathologic observations and reflections upon its natural history. *J Pediatr Surg* 1977;12:977-82.

Blane CE, Jongeward Jr. RH, Silver TM. Sonographic features of hepatocellular disease in neonates and infants. *Am J Roentgenol* 1983;141:1313-6.

Brough AJ, Bernstein J. Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. *Pediatrics* 1969;43:519-26.

Brun P, Gauthier F, Boucher D, Brunelle F. Écographie et atrésie des voies biliaires chez l'enfant. Étude prospective avec corrélation chirurgicale dans 86 cas. *Ann Radiol* 1985;28:259-63.

Bu L-N, Chen H-L, Ni Y-H, Peng S, Jeng Y-M, Lai H-S, et al. Multiple intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2002;37:1183-7.

Burton EM, Babcock DS, Heubi JE, Gelfand MJ. Neonatal jaundice: clinical and ultrasonographic findings. *South Med J* 1990;83:294-302.

Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, St-Vil D, Bennisoussan AL, Di Lorenzo M. J. Past and future of biliary atresia. *Pediatr Surg* 2000;35:717-20.

Casaccia G, Bilanconi E, Nahom A, Trucchi A, Aite L, Marcellini M, et al. Cystic anomalies of biliary tree in the fetus: is it possible to make a more specific prenatal diagnosis? *J Pediatr Surg* 2002;37:1191-4.

Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J-L, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001;138:224-8.

Choi S-O, Park W-H, Lee H-J, Woo S-K. 'Triangular cord': a sonographic finding applicable in the diagnosis of AB. *J Pediatr Surg* 1996;31:363-6.

Choi S-O, Park W-H, Lee H-J. Ultrasonographic "triangular cord": the most definitive finding for noninvasive diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:12-6.

Davenport M, Saxena R, Howard E. Acquired biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996;31:1721-3.

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.

Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1017-25.

Davenport M, Betalli P, D'Antiga L, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Howard ER. The spectrum of surgical jaundice in infancy. *J Pediatr Surg* 2003;38:1471-9.

Dean AG, Dean JA, Culombier D. Epi Info, version 6; a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; 1994.

Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy —an epidemiological survey with 10 years follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-6.

Dillon PW, Belchis D, Minnick K, Tracy T. Differential expression of the major histocompatibility antigens and ICAM-1 on bile duct epithelial cells in biliary atresia. *Tohoku J Exp Med* 1997;181:33-40.

Emblem R, Stake G, Monclair T. Progress in the treatment of biliary atresia: a plea for surgical intervention within the first two months of life in infants with persistent cholestasis. *Acta Paediatr* 1993;82:971-4.

Fain JS, Lewin KJ. Intrahepatic biliary cysts in congenital biliary atresia. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1383-6.

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;74:952-4.

Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal intubation and aspiration test: utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:290-2.

Funaki N, Sasano H, Shizawa S, Nio M, Iwami D, Ohi R, et al. Apoptosis and cell proliferation in biliary atresia. *J Pathol* 1998;186:429-33.

Green D, Carroll BA. Ultrasonography in the jaundice infant: a new approach. *J Ultrasound Med* 1986;5:323-9.

Greenholz SK, Lilly JR, Shikes RH, Hall RJ. Biliary atresia in the newborn. *J Pediatr Surg* 1986;21:1147-8.

Gubernick JA, Rosenberg HK, Ilaslan H, Kessler A. US approach to jaundice in infants and children. *RadioGraphics* 2000;20:173-95.

Haas JE. Bile duct and liver pathology in biliary atresia. *World J Surg* 1978;2:561-9.

Haddad-Zebouni S, Hindy R, Rahi S, Slaba S, Aoun N, Ghanem SA, et al. Place de l'écographie dans l'ictère neonatal prolongé. À propos de 13 cas. *Arch Pédiatr* 1998;5:35-40.

- Hays DM, Wooley MM, Snyder Jr WH, Reed GB, Ewinn JL, Landing BH. Diagnosis of biliary atresia: relative accuracy of percutaneous liver biopsy, open liver biopsy, and operative cholangiography. *J Pediatr* 1967;71:598-607.
- Hessel G, Yamada RM, Escanhoela CAF, Bustorff-Silva JM, Toledo RJ. Valor da ultra-sonografia abdominal e da biopsia hepática percutânea no diagnóstico diferencial da colestase neonatal. *Arq Gastroenterol* 1994;31:75-82.
- Hinds R, Davenport M, Mieli-Vergani G, Hadzick N. Antenatal presentation of biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144:43-6.
- Hirsig J, Rickham PP. Early differential diagnosis between neonatal hepatitis and biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1980;15:13-5.
- Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, Takashashi S, Tokimatsu S, Maeda K. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:53-60.
- Hossain M, Murahashi O, Ando H, Iio K, Kaneko K, Takahiro I. Immunohistochemical study of proliferating cell nuclear antigen in hepatocytes of biliary atresia: a parameter to predict clinical outcome. *J Pediatr Surg* 1995;30:1297-301.

Howard ER, Tan KC. Biliary atresia. *Br J Hosp Med* 1989;41:123-30.

Ikeda S, Sera Y, Akagy M. Serial ultrasonic examination to differentiate biliary atresia from neonatal hepatitis — special reference to changes in size of the gallbladder. *Eur J Pediatr* 1989;148:396-400.

Ikeda S, Sera Y, Yamamoto H, Ogawa M. Effect of phenobarbital on serial ultrasonic examination in the evaluation of neonatal jaundice. *Clin Imaging* 1994;18:146-8.

Ikeda S, Sera Y, Ohshiro H, Uchino S, Akizuki M, Kondo Y. Gallbladder contraction in biliary atresia: a pitfall of ultrasound diagnosis. *Pediatr Radiol* 1998;28:451-3.

Iwai N, Deguchi E, Sasaki Y, Idoguchi K, Yanagihara J. Antenatal diagnosis of biliary atresia (noncorrectable cyst type): a case report. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:340-2.

Jacquemin E. Développement et physiopathologie de la sécrétion biliaire. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:741-8.

Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature: III.

How to use an article about a diagnostic test: A. Are the results of the study valid? JAMA 1994;271: 389-91.

Kahn E. Biliary atresia revisited. *Pediatr Develop Pathol* 2004;7:109-24.

Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, Nishiyama S, Muraji T, Nishijima E, et al.

Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the "triangular cord" sign versus gallbladder length and contraction. *Am J Roentgenol* 2003;181:1387-90.

Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;25:1076-81.

Kasai M, Yakovac MC, Koop CE. Liver in congenital biliary atresia and neonatal

hepatitis: a histological study. *Arch Pathol* 1962;74:152-62.

Kendrick APT, Phua KB, Subramaniam R, Goh ASW, Ooi BC, Tan CE. Making

the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000;30:69-73.

Kendrick APAT, Phua KB, Ooi BC, Tan CE. Biliary atresia: making the

diagnosis by the gallbladder ghost triad. *Pediatr Radiol* 2003;33:311-5.

- Kim WS, Kim I-O, Yeon KM, Park KW, Seo JK, Kim CJ. Choledochal cyst with or without biliary atresia in neonates and young infants: US differentiation. *Radiology* 1998;209:465-9.
- Kirks DR, Coleman RE, Filston HC, Rosenberg ER, Merten DF. An imaging approach to persistent neonatal jaundice. *Am J Roentgenol* 1984;142:461-5.
- Kobayashi H, Puri P, O'Bian DS, Surana R, Miyano T. Hepatic overexpression of MHC Class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg* 1997;32:590-3.
- Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, El Koofy NM, El-Karaksy HM, Abdel-Kahlik MK, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001;108:416-20.
- Kotb MA, Sheba MF, El Koofy NM, Mansour S, El-Karaksy HM, Dessouki NM, et al. Post-portoenterostomy triangular cord sign prognostic value in biliary atresia: a prospective study. *Br J Radiol* 2005;78:884-7.
- Koukoulis G, Mieli-Vergani G, Portmann B. Infantile liver giant cells: immunohistological study of their proliferative state and possible mechanisms of formation. *Pediatr Develop Pathol* 1999;2:353-9.

- Lai MW, Cang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:121-7.
- Landing BH, Wells TR, Ramicone E. Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol* 1985;4:309-19.
- Lee H-C, Yeung C-Y, Chang P-Y, Sheu J-C, Wang N-L. Dilatation of the biliary tree in children: sonographic diagnosis and its clinical significance. *J Ultrasound Med* 2000;19:177-82.
- Lee H-J, Lee S-M, Park W-H, Choi S-O. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology* 2003;229:395-400.
- Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 2004;24:21-42.
- Lefkowitz JH. Biliary atresia. *Mayo Clin Proc* 1998;73:90-5.
- Low Y, Vijayalaxmy V, Tan CEL. The prognosis value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study. *J Pediatr* 2001;139:320-2.

Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983;58:591-4.

Matsubara H, Oya N, Suzuki Y, Kajiura S, Suzumori K, Matsuo Y, et al. Is it possible to differentiate between choledocal cyst and congenital biliary atresia (type I cyst) by antenatal ultrasonography? *Fetal Diagn Ther* 1997;12:306-8.

Martinez-Ibañez V, Boix-Ochoa J, Lloret J, Broto J. Paediatric liver transplantation: life after portoenterostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1992;27:830-2.

McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. *Br Med J* 1985;290:345-7.

McEvoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin N Am* 1996;43:75-97.

Middlesworth W, Altman RP. Biliary atresia. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:265-9.

Mowat AP. Biliary atresia into the 21st Century: a historical perspective. *Hepatology* 1996;23:1693-5.

Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestasis jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.

Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:435-40.

Nietgen GW, Vacanti JP, Perez-Atayde AR. Intrahepatic bile duct loss in biliary atresia despite portoenterostomy: a consequence of ongoing obstruction? *Gastroenterology* 1992;102:2126-33.

Nio M, Ohi R. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:177-86.

Ohhama Y, Shinkai F, Fujita S, Yamamoto H. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2000;35:1031-4.

Ohi R, Chiba T, Endo N. Morphologic studies of liver and bile ducts in biliary atresia. *Acta Pediatr Jpn* 1987;29:584-9.

Ohya T, Fujimoto T, Shimomura H, Miyano T. Degeneration of intrahepatic bile duct with lymphocyte infiltration into biliary epithelial cells in biliary atresia.

J Pediatr Surg 1995;30:515-8.

Paradis KJG, Freese DK, Sharp HL. A pediatric perspective on liver transplantation. Pediatr Clin N Am 1988;35:409-33.

Park W-H, Choi S-O, Lee H-J, Kim S-P, Zeon S-K, Lee S-L. 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 W-P, Choi S-O, Lee H-J. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnosis prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 1999;34:1706-10.

Pinto-Silva RA, Roquete MLV, Ferreira AR, Penna FJ, Lobo BM, Silveira JLH, et al. Espessamento ecogênico periportal: achado ultra-sonográfico sugestivo de AB extra-hepática (ABEH). GED 1998;17:s83.

Ramm GA, Nair VG, Bridle KR, Sheperd RW, Crawford DHG. Contribution of hepatic parenchymal and nonparenchymal cells to hepatic fibrogenesis in biliary atresia. Am J Pathol 1998;153:527-35.

- Raweily EA, Gibson AAM, Burt AD. Abnormalities of intrahepatic bile ducts in extrahepatic biliary atresia. *Histopathology* 1990;17:521-7.
- Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 1998;33:700-4.
- Ryckman FC, Noseworthy J. Neonatal cholestasis conditions requiring surgical reconstruction. *Semin Liver Dis* 1987;7:134-54.
- 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.
- Sanz CR, Castilla EN. Papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de la colestasis prolongada em lactentes. *Rev Invest Clin* 1992;44:193-202.
- Sasaki H, Nio M, Iwami D, Funaki N, Ohi R, Sasano H. Cytokeratin subtypes in biliary atresia: immunohistochemical study. *Pathol Internat* 2001;51:511-8.
- Schoen BT, Lee H, Sullivan K, Ricketts RR. The Kasai portoenterostomy: when is it too late? *J Pediatr Surg* 2001;36:97-9.

Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S11-S16.

Shiono S, Yamagiwa I, Obata K, Okuyama N, Ouchi T, Shimazaki Y. A case of biliary atresia with cystic dilatation of the extrahepatic bile duct and polysplenia syndrome. *Pediatr Surg Int* 2000;16:599-601.

Sokol RJ. 50 years ago in *The Journal of Pediatrics*. *J Pediatr* 2002;140:546.

Strazzabosco M, Spirlì C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of the intrahepatic biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:244-53.

Takahashi A, Tsuchida Y, Hatakeyama S-I, Suzuki N, Kuroiwa M, Ikeda H, et al. A peculiar form of multiple cystic dilatation of the intrahepatic biliary system found in a patient with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1997;32:1776-9.

Tanano H, Hasegawa T, Kawahara H, Sasaki T, Okada A. Biliary atresia associated with congenital structural anomalies. *J Pediatr Surg* 1999;34:1687-90.

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.

- Torbenson M, Wang J, Abraham S, Maitra A, Boitnott J. Bile ducts and ductules are positive for CD56 (N-CAM) in most cases of extrahepatic biliary atresia. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1454-7.
- Treem WR, Krzymowski GA, Cartun RW, Pedersen CA, Hyams JS, Berman M. Cytokeratin immunohistochemical examination of liver biopsies in infants with Alagille syndrome and biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:73-80.
- Tsuchida Y, Kawarasaki H, Iwanaka T, Uchida H, Nakanish H, Uno K. Antenatal diagnosis of biliary atresia (type I cyst) at 19 weeks' gestation: differential diagnosis and etiologic implications. *J Pediatr Surg* 1995;30:697-9.
- Van Eyken P, Sciote R, Van Damme B, Wolf-Peeters C, Desmet VJ. Keratin immunohistochemistry in normal liver: cytokeratin pattern of hepatocytes, bile ducts, and acinar gradient. *Virchows Arch A* 1987;412:63-72.
- Visrutaratna P, Wongsawasdi L, Lerttumnongtum P, Singhavejsakul J, Kattipattanapong V, Ukarapol N. Triangular cord sign and ultrasound features of the gall bladder in the infants with biliary atresia. *Australas Radiol* 2003;47:252-6.
- Weerasooriya S, White FV, Sheperd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144:123-5.

Weinberger E, Blumhagen JD, Odell JM. Gallbladder contraction in biliary atresia. *Am J Roentgenol* 1987;149:401-2.

Zerbini MCN, Galluci SDD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10:793-9.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A – ULTRA-SONOGRAFIA ABDOMINAL DE PACIENTES COM COLESTASE NEONATAL

Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

NOME: _____

REG. SAME : |_|_|_|_|_|_|_|_|

GÊNERO : 1 |_| Masculino 2 |_| Feminino

IDADE : |_|_|_| dias (D.N.: ___ / ___ / ___)

DATA DO EXAME: ___ / ___ / ___

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: _____

IDADE AO EXAME (DIAS): |_|||_|||_|

IMAGEM	PRESENTE	AUSENTE
ESPESSAMENTO ECOGÊNICO PERIPORTAL	1 _	2 _
COMPRIMENTO	_____mm	
ESPESSURA	_____mm	

DIAGNÓSTICO ULTRA-SONOGRÁFICO: _____

9.2 ANEXO B - ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

NOME: _____

REG. SAME : |_|_|_|_|_|_|_|_|

IDADE : |_|_|_|_| dias (D.N.: ___ / ___ / ___)

DATA DA BIOPSIA: ___ / ___ / ___ IDADE : |_|_|_|_| dias

1 - Biopsia hepática n°: _____

2 - Tipo agulha
 cirúrgica

3 - Nº de espaços porta: _____

3 - Arquitetura lobular preservada subvertida parcialmente subvertida

4 - Alterações intralobulares

4a. Fenômenos degenerativos dos hepatócitos: sim não

deg. hidrópica deg. baloniforme esteatose

4b. Transformação gigantocelular dos hepatócitos:

ausente discreta (1-10) moderada (10-30)
 acentuada (>30)

4c. Necrose focal de hepatócitos: sim não

4d. Infiltrado inflamatório: mononuclear GNMN

ausente discreto moderado acentuado

4e. Metaplasia mielóide: sim não

4f. Colestase intracitoplasmática:

discreta moderada acentuada

4g. Colestase canalicular:

discreta moderada acentuada

- 4h. Células de Kupffer: hipertrofia e hiperplasia sim não
 discreta moderada acentuada
 fagocitose SOE: sim não

5 - Alterações portais

- 5a. Fibrose: ausente discreta moderada
 acentuada
- 5b. Proliferação ductal: Nº médio de ductos: _____
- 5c. Proliferação ductular: Nº médio de ductos: _____
- 5d. Alterações do epit. ductal: degeneração regeneração
 hiperplasia
- 5e. Colestase ductal (trombos biliares): discreta moderada
 acentuada
- 5e. Infiltrado inflamatório: mononuclear GNMN
 ausente discreto moderado acentuado
- 5f. Edema: ausente discreto moderado acentuado

7 - Diagnóstico histopatológico

Obstrução extra-hepática: 1|__|

Colestase intra-hepática: 2 |__|

9.3 ANEXO C - TERMO DE ANUÊNCIA DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

9.4 ANEXO D – RELAÇÃO DOS CASOS DE COLESTASE NEONATAL COM OS RESULTADOS DA ULTRA-SONOGRAFIA ABDOMINAL E DA HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

REGISTRO	NOME	US	BIOPSIA	DIAGNÓSTICO
Ano 1990				
325992	AFB	-	AB	AB
339235	HASJ	Sem	AB	AB
324767	FRM	-	AB	AB
348939	FPS	Sem	CIH	SD
Ano 1991				
355196	OE	EEP	AB	AB
377621	DDQ	Sem	CIH	SD
367877	DCSG	Sem	AB	AB
368736	TAA	Sem	AB	AB
358493	NAR	-	CIH	HNI; síndrome de Down
Ano 1992				
380896	AMM	EEP	-	AB
393514	PMQ	Sem	AB	AB
407433	IHPM	-	CIH	HNI
385234	DGAT	Sem	AB	AB
Ano 1993				
414904	SFSS	EEP	AB	AB
426751	ÁJB	Sem	CIH	HNI
428938	TAAS	EEP	AB	AB
431088	ATAR	EEP	AB	AB
421897	KCVS	Sem	AB	AB
Ano 1994				
460796	LGF	Sem	-	AB
464144	BGS	EEP	CIH	AB
444651	AMM	Sem	AB	HNI
468269	KSC	Sem	AB	AB

441738	HCS	Sem	CIH	HNI
442532	HSA	Sem	CIH	HNI
451905	CC	EEP	-	AB
467504	FCNA	EEP	AB	AB
441784	MHA	-	AB	AB
467574	REFS	Sem	AB	AB
455109	SFA	Sem	CIH	AB
Ano 1995				
483917	CSV	Sem	AB	AB
472836	MMM	EEP	AB	AB
479408	TAPR	EEP	AB	AB
471275	RGA	Sem	CIH	HNI
Ano 1996				
144222	MC	EEP	CIH	AB
498830	RKPV	Sem	AB	AB
495661	LHVF	EEP	AB	AB
507135	SBRA	EEP	AB	AB
508222	RSP	Sem	CIH	HNI
517724	TAO	EEP	AB	AB
522071	GNP	Sem	CIH	HNI
514436	GJP	-	CIH	Deficiência de α 1- antitripsina
520483	MFS	Sem	-	HNI
Ano 1997				
547609	J CPR	Sem	-	Colestase multifatorial
543522	JAOF	EEP	AB	AB
544661	GSO	Sem	AB	Deficiência de α 1- antitripsina
552233	DPAC	EEP	AB	AB
529383	ESS	Sem	AB	HNI
529463	IVP	Sem	CIH	HNI
532591	MCP	Sem	CIH	HNI
Ano 1998				
553304	NLF	Sem	CIH	HNI
557457	FMP	EEP	AB	AB

Ano 1999				
617708	NMS	EEP	AB	AB
578763	MPR	Sem	AB	AB
587665	MFS	Sem	CIH	AB
599896	LBS	Sem	AB	AB
611936	VRM	EEP	AB	AB
607216	CAMS	EEP	AB	AB
603275	JLS	Sem	-	Colestase multifatorial
612709	MFG	Sem	CIH	HNI
591953	LBF	Sem	AB	Doença de Gaucher
607578	EDGS	Sem	-	HNI
613364	EO	Sem	AB	AB
616530	SGAS	Sem	AB	AB
617707	EAB	Sem	AB	AB
Ano 2000				
616167	ALGT	Sem	CIH	HNI
620745	APA	-	CIH	SD
637173	MEPX	Sem	CIH	Deficiência de α 1-antitripsina
631070	DOC	EEP	AB	AB
635588	WGO	EEP	-	AB
627608	CCC	EEP	AB	AB
650223	MOM	Sem	CIH	Síndrome de Alagille
637541	GCAC	Sem	-	Colestase clínica em remissão
640418	AJAS	-	AB	AB
Ano 2001				
665808	GFS	Sem	CIH	HNI
651690	KSU	Sem	AB	AB
660909	LHPS	Sem	-	Colestase multifatorial
678443	IVFS	EEP	AB	AB
676065	VBR	-	CIH	Síndrome de Alagille
674348	JÁRD	EEP	AB	AB
672848	GOS	-	CIH	HNI
674723	APPM	Sem	CIH	HNI
670364	LGC	Sem	-	Colestase

				multifatorial
661190	LSSS	Sem	CIH	AB
650557	LOC	Sem	AB	AB
Ano 2002				
700640	GBJ	Sem	-	HNI
696275	GGT	EEP	AB	AB
690986	AVSC	EEP	AB	AB
699672	MFAV	Sem	AB	AB
692402	MOA	Sem	CIH	HNI
694904	FESN	-	AB	AB
702353	JSSN	Sem	CIH	Fibrose cística
682552	DBPS	Sem	CIH	HNI
704041	LRMS	Sem	CIH	Toxoplasmose congênita
710294	HSO	-	CIH	HNI
681557	LMB	Sem	-	Colestase multifatorial
682215	IAC	Sem	AB	AB
714210	IST	Sem	-	Colestase multifatorial
703439	DVD	Sem	CIH	HNI
694161	LGR	Sem	-	Sepse
Ano 2003				
747335	JCDP	-	CIH	HNI
733164	AQB	-	AB	HNI
724625	LSC	Sem	CIH	HNI
744113	RHRS	Sem	CIH	HNI
741851	LHSR	Sem	CIH	HNI
738776	JVFA	EEP	AB	AB
737872	DRS	Sem	-	Colestase multifatorial
743958	AFC	Sem	-	Colestase multifatorial
749170	JOS	Sem	-	Colestase multifatorial
Ano 2004				
760468	MSAR	Sem	-	HNI
760584	RPSV	Sem	CIH	Colestase multifatorial
744641	GHBM	Sem	AB	HNI
758937	YSDA	Sem	AB	AB

754814	RPS	Sem	-	ITU
774779	TFS	EEP	-	AB
776784	ALSS	-	CIH	Deficiência de α 1- antitripsina
772500	AMSS	-	CIH	HNI
774395	JJS	-	AB	SD

AB – atresia biliar

CIH – colestase intra-hepática

EEP – espessamento ecogênico periportal

HNI – hepatite neonatal idiopática

ITU – infecção do trato urinário

SD – sem diagnóstico

Sem – ausência do EEP