

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
Faculdade de Medicina  
Curso de Pós-Graduação em Medicina:  
Área de Concentração em Gastroenterologia

*COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA  
DE VIAS BILIARES SEQUENCIAL DE 24 HORAS,  
DO ÍNDICE HEPÁTICO E DO ESTUDO DE VARIÁVEIS  
HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS NO DIAGNÓSTICO  
DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL*

*Jorge Luiz dos Santos*

Porto Alegre, 1993.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
Faculdade de Medicina  
Curso de Pós-Graduação em Medicina:  
Área de Concentração em Gastroenterologia

*COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA  
DE VIAS BILIARES SEQUENCIAL DE 24 HORAS,  
DO ÍNDICE HEPÁTICO E DO ESTUDO DE VARIÁVEIS  
HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS NO DIAGNÓSTICO  
DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL*

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Autor: Jorge Luiz dos Santos

Orientadora: Themis Reverbel da Silveira

Porto Alegre, 1993.

S237C SANTOS, Jorge Luiz dos

Comparação dos resultados da cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas, do Índice Hepático e do estudo de variáveis histopatológicas hepáticas no diagnóstico diferencial da colestase neonatal./Jorge Luiz dos Santos. Porto Alegre, 1993. 124 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado: área de concentração em Gastroenterologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina.

1. Colestase Neonatal: a) cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas; b) Índice Hepático; c) estudo de variáveis histopatológicas hepáticas.  
2. Colestase: Diagnóstico Diferencial.

I. Themis Reverbel da Silveira, orient. II. Título.

C.D.D. 616.36

*"Os que querem investigar com êxito têm que colocar bem as dificuldades, pois o êxito posterior consiste na solução das dúvidas anteriores e não é possível desatar se não se conhece o nó".*

*Aristóteles*

## HOMENAGEM

À Rosa Miz dos Santos e Nádia Weber Santos, mulheres que, a seu tempo e a seu modo, me ensinaram a viver.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Dra. Themis Reverbel da Silveira, pela demonstração de que é possível fazer medicina com inteligência e prazer.

## AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Paulo Araújo Carvalho e Eduardo Brunel Ludwig, do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela orientação na realização do estudo cintilográfico.

Ao Dr. Carlos Thadeu Cerski, do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela orientação na realização do estudo histopatológico e nas fotos das lâminas.

A Norma Martinez, do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração paciente na análise estatística dos dados deste estudo.

A Carlos Eduardo Uchôa Letti, pela digitação dos textos e apoio constante.

À Dra. Míriam Gomes de Freitas, pela personalidade inspiradora e colaboração bibliográfica.

Aos meus caros amigos.

# SUMÁRIO

ABREVIATURAS UTILIZADAS .....	10
LISTA DE FIGURAS .....	11
LISTA DE QUADROS .....	12
LISTA DE TABELAS .....	13
RESUMO .....	15
1 - INTRODUÇÃO .....	16
1.1 - COLESTASE NEONATAL .....	16
1.1.1 - Aspectos Conceituais da Colestase Neonatal .....	16
1.1.2 - Classificação da Colestase Neonatal .....	18
1.1.3 - Frequência da CIH e CEH .....	20
1.1.4 - Atresia de Vias Biliares e Hepatite Neonatal Idiopática .....	20
1.1.5 - Etiopatogenia da Colestase Neonatal .....	21
1.1.6 - Peculiaridades dos Ácidos Biliares no Período Neonatal .....	23
1.2 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL .....	24
1.2.1 - Considerações Gerais .....	24
1.2.2 - Aspectos de História Clínica e Exame Físico .....	25
1.2.3 - Investigação Laboratorial na Colestase Neonatal .....	26
1.2.4 - Hepatograma na Investigação da Colestase Neonatal .....	26
1.2.5 - Investigação de Doenças Infecciosas na Colestase Neonatal .....	27
1.2.6 - Investigação de Doenças Genético-Metabólicas na Colestase Neonatal .....	28
1.3 - ESTUDOS DIAGNÓSTICOS ESPECIAIS NA AVALIAÇÃO DA COLESTASE NEONATAL .....	29
1.3.1 - Ultrassonografia .....	29
1.3.2 - Tubagem Duodenal .....	30
1.3.3 - Colangiografia .....	30
1.3.4 - Cintilografia de Vias Biliares .....	31
1.3.4.1 - Farmacocinética dos Radiotraçado res .....	32
1.3.4.2 - Abordagens Técnicas da Cintilogra- fia de Vias Biliares .....	34
1.3.5 - Estudo Histopatológico Hepático .....	36
1.3.5.1 - Estudo Semi-quantitativo de Variá- veis Histopatológicas Hepáticas .....	39
2 - MODELO TEÓRICO .....	41



3 - JUSTIFICATIVA .....	44
4 - OBJETIVOS .....	44
4.1 - OBJETIVO GERAL .....	44
4.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	45
5 - MATERIAL E MÉTODOS .....	45
5.1 - DELINEAMENTO .....	45
5.2 - POPULAÇÃO EM ESTUDO .....	46
5.2.1 - Critério de Elegibilidade .....	48
5.3 - VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	48
5.3.1 - Critérios de Definição das Variáveis em Estu do .....	49
5.3.2 - Obtenção e Registro das Variáveis em Estudo .....	50
5.4 - LOGÍSTICA DO ESTUDO .....	51
5.5 - METODOLOGIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS .....	52
5.5.1 - Avaliação Clínico-laboratorial .....	52
5.5.2 - Cintilografia Seqüencial de 24 Horas .....	52
5.5.3 - Índice Hepático .....	53
5.5.4 - Estudo Histopatológico Hepático .....	55
5.6 - ANÁLISE DOS DADOS .....	60
6 - RESULTADOS .....	62
6.1 - CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA QUANTO À ETIOLO GIA DE COLESTASE E SEXO .....	62
6.2 - ANOMALIAS EXTRA-HEPÁTICAS CONGÊNITAS ASSOCIADAS À COLESTASE NEONATAL .....	63
6.3 - CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES .....	66
6.3.1 - Cintilografia de Vias Biliares em Estudo Retrospectivo .....	66
6.3.2 - Cintilografia de Vias Biliares em Estudo Prospectivo .....	67
6.3.3 - Índice Hepático .....	68
6.3.4 - Relação dos Resultados da Cintilografia Seqüencial de 24 Horas com a Bilirrubinemia Total e de Reação Direta .....	70
6.3.5 - Distribuição dos Pacientes por Idade no Estudo Cintilográfico .....	71
6.4 - ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO .....	72
6.4.1 - Distribuição dos Pacientes por Ocasão do Estudo Histopatológico Hepático .....	72
6.4.2 - Resultado do Estudo das Variáveis Histopatoló gicas Hepáticas .....	74

6.4.3 - Relação entre Idade dos Pacientes e as Variáveis Histopatológicas Hepáticas Discriminantes entre CIH e CEH .....	81
6.4.4 - Resultados do Estudo Histopatológico Hepático ...	82
6.5 - COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQUENCIAL DE 24 HORAS, DO ÍNDICE HEPÁTICO E DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO NA AVALIAÇÃO DA COLESTASE NEONATAL .....	84
7 - DISCUSSÃO .....	85
7.1 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	85
7.2 - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES .....	87
7.2.1 - Caracterização dos Pacientes Quanto ao Sexo e Etiologia .....	87
7.2.2 - Anomalias Extra-hepáticas Congênitas Associadas à Colestase Neonatal .....	88
7.3 - CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES .....	88
7.3.1 - Relação entre Bilirrubinemia Total e de Reação Direta e os Resultados da Cintilografia Sequencial de 24 Horas .....	90
7.3.2 - Comparação dos resultados da Cintilografia Sequencial de 24 Horas Neste Trabalho com a Encontrada em Outros Estudos .....	91
7.3.3 - Dificuldades na Interpretação da Cintilografia Sequencial de 24 Horas .....	92
7.3.4 - Caracterização dos Pacientes Quanto à Idade por Ocasão da Cintilografia de Vias Biliares ...	93
7.4 - ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO .....	94
7.4.1 - Estudo das Variáveis Histopatológicas Hepáticas .....	94
7.4.2 - Relação entre idade e Variáveis Histopatológicas .....	101
7.4.3 - Comparação dos Resultados do Estudo Histopatológico Hepático Neste Trabalho com os de Outros Autores .....	102
7.4.4 - Comparação dos resultados da Cintilografia Sequencial de 24 Horas, em Estudo Retrospectivo e Prospectivo, do Índice Hepático e do Estudo Histopatológico Hepático no Diagnóstico Diferencial da Colestase Neonatal .....	103
8 - CONCLUSÕES .....	106
BIBLIOGRAFIA .....	108
SUMMARY .....	116
APÊNDICES .....	117

## ABREVIATURAS UTILIZADAS

ALT	- Alanina Aminotransferase ou Transaminase Glutâmica-Pirúvica
AST	- Aspartato Aminotransferase ou Transaminase Glutâmica Oxalacética
ATH	- Atividade Total Hepática
AVB	- Atresia de Vias Biliares
A-V	- Átrio-ventricular
BT	- Bilirrubina Total
BD	- Bilirrubina de Reação Direta
CEH	- Colestase Extra-hepática
CIH	- Colestase Intra-hepática
cols.	- Colaboradores
CPER	- Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada
DP	- Desvio padrão
DISIDA	- Ácido diisopropil-iminodiacético
EI+	- Presença de Excreção Intestinal do Radiotraçador
EI-	- Ausência de Excreção Intestinal do Radiotraçador
Esp.	- Especificidade
GGT	- Gama-glutamil-transpeptidase
HNI	- Hepatite Neonatal Idiopática
IDA	- Compostos Iminodiacéticos
IH	- Índice Hepático
LFOV	- <i>Large Field of Vision</i>
NPT	- Nutrição Parenteral Total
PBEH	- Padrão Biliar Extra-hepático
PP	- Padrão Parenquimatoso
PCA	- Persistência do Canal Arterial
PIPIDA	- Ácido p-isopropil-iminodiacético
RIC	- Região de interesse cardíaca
RIH	- Região de interesse hepática
RF	- Radiação de Fundo
s.	- Síndrome
sens.	- Sensibilidade
Tc-99m-DISIDA	- Tecnécio-99m ligado ao ácido diisopropil- iminodiacético
VPN	- Valor Preditivo Negativo
VPP	- Valor Preditivo Positivo

## LISTA DE FIGURAS

1. Tipos de colestase .....	17
2. Distribuição "in vivo" do Tc-99m ligado aos compostos IDA .....	33
3. Algoritmo para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal neste estudo .....	43
4. Regiões de interesse, curvas tempo/atividade e Índice Hepático .	54
5. Curvas tempo/atividade de três pacientes deste estudo .....	69
6. Proliferação ductal peri-portal .....	76
7. Proliferação ductal portal .....	76
8. Expansão portal .....	77
9. Colestase em ductos neoformados .....	77
10. Colestase portal .....	78
11. Focos de metaplasia mielóide .....	78
12. Pontes porta-porta .....	79

## LISTA DE QUADROS

1. Classificação etiológica da colestase neonatal .....	18
2. Testes e estudos diagnósticos na avaliação da colestase neonatal .....	24
3. Investigação laboratorial na colestase neonatal .....	26
4. Achados histopatológicos na atresia de vias biliares e na hepatite neonatal idiopática .....	37
5. Variáveis em estudo neste trabalho .....	49
6. Variáveis do protocolo histopatológico da colestase neonatal ...	55
7. Variáveis histopatológicas hepáticas discriminadoras entre CEH e CIH segundo diversos autores .....	95
8. Causas de transformação giganto-celular no neonato .....	97
9. Variáveis histopatológicas indicadoras e orientadoras das CEH e CIH na colestase neonatal e suas freqüências em cada grupo ...	100

## LISTA DE TABELAS

1. Freqüência de CIH e CEH em diferentes regiões .....	20
2. Caracterização dos pacientes em estudo .....	47
3. Distribuição dos pacientes de acordo com a etiologia da colestase neonatal .....	62
4. Anomalias extra-hepáticas congênitas associadas à colestase neonatal .....	63
5. Anomalias extra-hepáticas congênitas associadas com CIH e CEH nos 48 pacientes estudados (Freqüência de anomalias em cada grupo) .....	65
6. Resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas estudada retrospectivamente .....	66
7. Resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas estudada prospectivamente .....	67
8. Resultados do Índice Hepático em comparação com a cintilografia seqüencial de 24 horas estudada prospectivamente .....	68
9. Resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas em relação ao nível de bilirrubinemia total nos pacientes com CIH .....	70

10. Resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas em relação ao nível de bilirrubinemia de reação direta nos pacientes com CIH .....	70
11. Caracterização dos pacientes em estudo quanto à idade por ocasião da cintilografia de vias biliares .....	71
12. Distribuição dos pacientes por faixa etária no estudo histopatológico hepático .....	72
13. Distribuição por faixa etária dos pacientes com CEH na data do estudo histopatológico hepático .....	73
14. Distribuição por faixa etária dos pacientes com CIH na data do estudo histopatológico hepático .....	73
15. Variáveis histopatológicas hepáticas selecionadas pelo Teste F .....	74
16. Variáveis histopatológicas hepáticas mais significantes na separação entre CIH e CEH pelo teste da função discriminante ..	75
17. Variáveis histopatológicas hepáticas discriminantes entre CIH e CEH em relação à idade dos pacientes .....	81
18. Resultados do estudo histopatológico hepático .....	83
19. Comparação dos resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, em estudo retrospectivo e prospectivo, do Índice Hepático e do estudo histopatológico hepático no diagnóstico diferencial da colestase neonatal .....	84
20. Resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas neste estudo em comparação com outros autores .....	91

## RESUMO

A diferenciação diagnóstica entre colestase extra-hepática e colestase intra-hepática no neonato é um desafio que exige solução antes das primeiras oito semanas de vida.

Este estudo compara os resultados da cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas, do Índice Hepático e do estudo de variáveis histopatológicas hepáticas na diferenciação diagnóstica das causas da colestase neonatal de 49 pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1984 e 1991. Vinte e três pacientes foram avaliados prospectivamente pela cintilografia seqüencial de 24 horas e Índice Hepático. Vinte e seis pacientes foram avaliados retrospectivamente, não tendo sido submetidos ao Índice Hepático. Do total de pacientes, em 47 foi realizado estudo histopatológico de fígado.

A etiologia da colestase neonatal entre os casos estudados inclui atresia de vias biliares (24 pacientes), hepatite neonatal idiopática (20 pacientes), lues congênita (1 paciente), doença de Caroli (1 paciente), síndrome de Alagille (1 paciente), galactosemia (1 paciente) e sepse (1 paciente). A distribuição sexual na amostra foi 32 meninos e 17 meninas, sendo a relação masculino:feminino próxima de 3:1 na colestase intra hepática e em torno de 1:1 na colestase extra-hepática. A freqüência de anomalias extra-hepáticas congênitas associadas à colestase neonatal foi semelhante nas colestases intra e extra-hepática. Um caso de síndrome de polisplenia foi encontrado em um paciente com colestase intra-hepática.

A sensibilidade da cintilografia seqüencial de 24 horas e do Índice Hepático foi de 100%. No estudo histopatológico hepático a sensibilidade foi de 95,8%. A especificidade da cintilografia seqüencial de 24 horas em avaliação retrospectiva foi de 45,5%, a do Índice Hepático foi de 42,8%. Quanto à cintilografia seqüencial em estudo prospectivo a especificidade foi de 71,4%. Não houve relação entre bilirrubinemia total e de reação direta, e os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas em pacientes com colestase intra-hepática.

A especificidade do estudo das variáveis histopatológicas hepáticas foi de 60,9%.

As variáveis histopatológicas hepáticas mais importantes na diferenciação entre colestase intra e extra-hepática pelo teste da Análise Discriminante foram proliferação ductal peri-portal, proliferação ductal portal, expansão portal, colestase em ductos neoformados e pontes porta-porta sugerindo colestase extra-hepática. Metaplasia mielóide mostrou-se sugestiva de colestase intra-hepática. Nenhuma variável histopatológica hepática foi discriminadora entre colestase intra e extra-hepática nas primeiras oito semanas de vida.

Os pacientes, tanto com colestase intra-hepática como com colestase extra-hepática, fizeram a cintilografia, na média com mais de oito semanas de vida (77,94 ± 42,98 dias de vida) e o estudo histopatológico hepático cerca de duas semanas após a realização do teste cintilográfico. Apenas seis pacientes (12,8% dos 47 casos) fizeram o estudo histopatológico hepático antes dos primeiros 60 dias de vida.

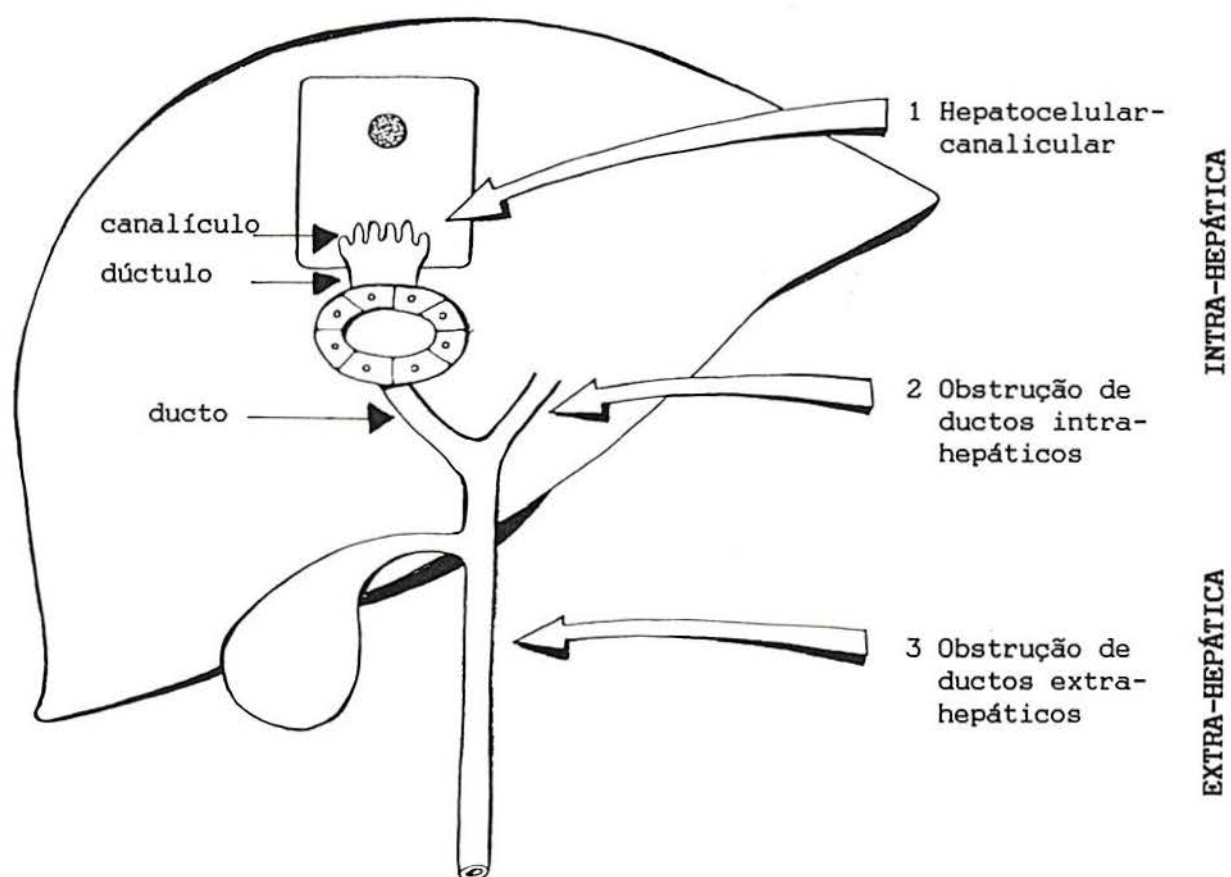


# 1 - INTRODUÇÃO

## 1.1 - COLESTASE NEONATAL

### 1.1.1 - Aspectos Conceituais da Colestase Neonatal

Colestase é o resultado do impedimento ao fluxo biliar, independente do local de obstrução que o determinou ou de sua causa. Neste processo há falência excretória do hepatócito, em consequência do que os compostos normalmente excretados na bile acumulam-se no sangue: ácidos biliares, colesterol, bilirrubinas, fosfatase alcalina, fosfolipídios, entre outros. A colestase caracteriza-se clinicamente pela presença de icterícia com colúria e/ou prurido, além de graus variados de hipocolia até acolia. Ela é fundamentalmente expressa laboratorialmente pela presença de bilirrubina de reação direta em nível superior a 20% da bilirrubina total (Balistreri, 1987 I), além de acúmulo dos compostos normalmente excretados pela bile. Anatomopatologicamente demonstra-se colestase pela presença de pigmento biliar nos hepatócitos e canalículos biliares. A colestase é dita neonatal quando se inicia nas primeiras semanas de vida. Pode haver hiperbilirrubinemia de reação direta nas duas primeiras semanas de vida sem que se caracterize o quadro clínico de colestase neonatal. Enquanto a incidência da hiperbilirrubinemia conjugada nas primeiras duas semanas de vida é de 1:500 nascidos-vivos, o quadro clínico da colestase neonatal ocorre em cerca de 1 para cada 5.000 nascidos-vivos (Dick e Mowat, 1985).



Fonte: Erlinger (1992)

FIGURA 1 - TIPOS DE COLESTASE

### 1.1.2 - Classificação da Colestase Neonatal

Podemos dividir a colestase neonatal em dois grandes grupos de doenças que a causam: intra-hepáticas e extra-hepáticas. Esta divisão, baseada na ausência ou presença de uma causa obstrutiva extra-hepática ao fluxo biliar é útil quanto à estratégia terapêutica a ser adotada, já que em termos de manejo os pacientes do primeiro têm tratamento não-cirúrgico, enquanto os do segundo exigem cirurgia.

#### QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA COLESTASE NEONATAL

---

##### I - DOENÇAS INTRA-HEPÁTICAS

---

###### A. Idiopáticas

1. Hepatite neonatal idiopática
2. Colestase intra-hepática, persistente
  - a. displasia artério-hepática (síndrome de Alagille)
  - b. doença dos Byler
  - c. acidemia trihidroprostânica
  - d. síndrome de Zellweger
  - e. rarefação de ductos biliares intra-hepáticos não-sindrômica
3. Colestase intra-hepática, recorrente
  - a. colestase recorrente benigna familiar
  - b. colestase hereditária com linfedema

###### B. Anatômicas

1. Fibrose hepática congênita / Doença Policística da Infância
2. Doença de Caroli

###### C. Doenças Metabólicas

1. Doenças do metabolismo de aminoácidos (tirosinemia)
2. Doenças do metabolismo dos lipídios:
  - a. doença de Wolman's
  - b. doença de Niemann-Pick
  - c. doença de Gaucher
3. Doenças do metabolismo dos carboidratos:
  - a. galactosemia
  - b. frutosemia
  - c. glicogenose IV
4. Outras doenças metabólicas
  - a. deficiência de Alfa-1-Antitripsina
  - b. fibrose cística
  - c. hipopituitarismo idiopático

---

(Cont.)

- d. hipotireoidismo
- e. hemocromatose neonatal
- f. doença de Wilson
- g. deficiência múltipla de desidrogenação da Acil-CoA
- h. linfocitose eritrofagocítica familiar

#### D. Hepatite

- 1. Infecciosa
  - a. citomegalovírus
  - b. hepatite B, hepatite C
  - c. rubéola
  - d. reovírus tipo III
  - e. herpes
  - f. varicela
  - g. coxsackie
  - h. ECHOvírus
  - i. toxoplasmose
  - j. lues
  - l. listeriose
  - m. tuberculose
- 2. Tóxica
  - a) colestase associada a Nutrição Parenteral Total
  - b) sepse com endotoxemia

#### E. Genético-cromossômica

- 1. Trissomia E
- 2. Síndrome de Down
- 3. Síndrome de Donahue

#### F. Miscelânea

- 1. Histiocitose X
- 2. Choque / hipoperfusão
- 3. Obstrução intestinal
- 4. Síndrome de Polisplenia

---

## II. DOENÇAS EXTRA-HEPÁTICAS

---

#### A. Anormalidade anatômica das vias biliares

- 1. Atresia de vias biliares
- 2. Hipoplasia de vias biliares
- 3. Dilatação cística do colédoco
- 4. Perfuração espontânea da via biliar
- 5. Estenose congênita do colédoco terminal

#### B. Compressão extrínseca das vias biliares

- 1. por organomegalia
- 2. por anomalias congênitas

#### C. Obstrução

- 1. Litíase biliar

### 1.1.3 - Frequência da CIH e CEH

A frequência dos dois grandes grupos varia geograficamente, conforme se observa na tabela 1.

TABELA 1 - FREQUÊNCIA DE CIH E CEH EM DIFERENTES REGIÕES

AUTOR	REGIÃO	Nº DE CASOS	CIH	CEH
Eliot e cols. (1977)	França	288	50,7%	49,3%
Henriksen e cols. (1981)	Noruega	124	48,3%	51,6%
Zerbini (1985)	Brasil-SP	78	56,4%	39,7%
Trivedi, Mieli-Vergani e Mowat (1992)	Reino Unido	1.046	64,5%	35,5%
Silveira*	Brasil-RS	286	77,0%	23,0%

\* Comunicação pessoal.

Siglas em ordem alfabética: CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática.

### 1.1.4 - Atresia de Vias Biliares e Hepatite Neonatal Idiopática

Embora a lista de causas possíveis seja extensa, a frequência relativa da HNI e da AVB excede enormemente àquela de qualquer outra etiologia. Estas duas desordens somam 70% a 80% de todos os casos de colestase neonatal (Balistreri, 1985).

A HNI é uma inflamação de etiologia desconhecida do fígado do neonato que foi definida histopatologicamente por Craig e Landing (1952). Dentro do grupo de CIH a percentagem de casos idiopáticos varia em relação às possibilidades de investigação nos diferentes centros, além da rigidez dos critérios para um diagnóstico etiológico (Mowat, 1987).

Balistreri (1991), reunindo mais de 500 casos de diversos estudos publicados, admite para a HNI uma frequência relativa de 35 a 40% do total de casos de colestase neonatal, estimando 1,25 casos para 10.000 nascidos-vivos.

A AVB é uma doença exclusiva da infância, de causa desconhecida ainda, que consiste na obliteração completa de parte ou da totalidade das vias biliares extra-hepáticas. Sua freqüência é de 1:8.000 a 1:15.000 nascidos-vivos e, segundo Balistreri (Balistreri, 1987 II), um terço dos casos de colestase neonatal se deve a ela. Pode estar associada com malformações congênitas, principalmente cardiovasculares, digestivas e esplênicas (Henriksen e cols., 1981; Mowat, 1987; Silveira e cols., 1991). Neste último grupo de malformações ressalta-se a polisplenia, e entre as digestivas, a má-rotação intestinal. Decorre provavelmente de fatores que atuam "in utero" e não apenas no período peri-natal (Silveira e cols., 1992). Há apenas 17 casos descritos de gêmeos concordantes para a doença, e qualquer influência genética no aparecimento da AVB deve ser de ordem indireta, na forma de uma suscetibilidade aumentada do epitélio a agentes nocivos (Silveira e cols., 1991 I). Após 1968, com a divulgação no ocidente da técnica de Kasai (portoenteroanastomose), o conceito de atresia de vias biliares "não corrigível" tornou-se obsoleto, já que muitos casos assim classificados tornaram-se passíveis de correção cirúrgica com bons resultados (Psacharopoulos e cols., 1980; Gans, 1983; Manolaki e cols., 1983; McClement, Howard e Mowat 1985; Mowat, 1987; Bujanover, 1987; Mowat, 1987; Grosfeld e cols., 1989; Ohi, 1990). Os autores concordam que é fundamental que a cirurgia seja realizada antes de oito semanas de vida para que seja eficaz, após o que os resultados tornam-se piores (Balistreri, 1987 I). O diagnóstico diferencial entre AVB e as causas intra-hepáticas de colestase neonatal, especialmente a HNI, é, portanto, um desafio urgente.

#### 1.1.5 - Etiopatogenia da Colestase Neonatal

A colestase neonatal pode ser o resultado de anormalidades infecciosas, genéticas ou metabólicas, além de

outras ainda não definidas, que resultam em obstrução mecânica ao fluxo biliar ou em defeito funcional em qualquer um dos múltiplos aspectos da função excretória ou da secreção biliar. Entre estes aspectos incluem-se a captação de constituintes plasmáticos pelo hepatócito, transporte trans-hepatocitário e processamento metabólico destes constituintes, atividade do aparelho secretório biliar, funcionamento do citoesqueleto, permeabilidade das membranas, a via pareductular de formação da bile e as modificações da bile canalicular nos ductulos (Yousef e cols., 1987; Fitzgerald, 1988). O defeito funcional na secreção biliar pode decorrer de lesão hepatocitária generalizada ou em qualquer uma das estruturas intracelulares envolvidas com o aparelho secretório da bile, tais como a inibição da  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ , permeabilidade aumentada da via paracelular com retrodifusão dos constituintes biliares no plasma, função alterada dos microfilamentos com diminuição das contrações canaliculares e diminuição da concentração intracelular de cálcio (Balistreri, 1987 I; Erlinger, 1992; Sherlock e Dooley, 1993).

A existência de uma base genética para alguns casos de HNI com recorrência familiar aponta para defeitos específicos no metabolismo dos sais biliares, na função das organelas, na fisiologia das membranas, ou outras alterações de ordem metabólica. As alterações no metabolismo dos ácidos biliares podem ser primárias, ou seja, decorrentes da biossíntese alterada ou secundárias à disfunção de organelas. Estas aberrações refletem-se no acúmulo de precursores ou na excreção de metabólitos anormais. Defeitos nas vias de síntese e degradação levam tanto à ausência de um composto colerético (um ácido biliar primário) como ao acúmulo de um composto potencialmente colestático (Setchell, 1987; Balistreri, 1991; Setchell e cols., 1992).

### 1.1.6 - Peculiaridades dos Ácidos Biliares no Período Neonatal

Está claro, hoje, que no início da vida o transporte de ácidos biliares é pouco desenvolvido em vários níveis da circulação entero-hepática (Suchy e Ananthanarayanan, 1992). A síntese hepática de ácidos biliares é reduzida e apresenta diferenças qualitativas quando comparada com a do adulto (Vonk e cols., 1992). Há imaturidade da 12-alfa-hidroxiilação durante o período fetal e estão presentes vias de síntese diferentes daquelas do adulto, surgindo ácidos biliares "atípicos", que são encontrados na urina, no líquido amniótico e no sangue. Alguns destes ácidos biliares podem ser hepatotóxicos, e têm potencial colestático (Back e Walter, 1980; Suchy e cols., 1987). Este período de imaturidade da circulação entero-hepática é conhecido como "colestase fisiológica". Ela é caracterizada por níveis elevados de ácidos biliares séricos e pelo clareamento hepático retardado de vários ânions orgânicos do sangue portal (Suchy e cols., 1987). A imaturidade da função hepática pode resultar no perigoso acúmulo de drogas no plasma, retenção de toxinas endógenas como a bilirrubina e certos ácidos biliares. Ela possivelmente torna o fígado do neonato muito suscetível à colestase em resposta a diversos fatores agressivos, tais como sepse, NPT, hipóxia, hipoperfusão, medicamentos e redução dos hormônios entéricos no jejum prolongado (Balistreri, 1985). Ao contrário da hiperbilirrubinemia fisiológica, esta "colestase fisiológica" é prolongada, durando até seis a oito semanas de vida. Há um declínio gradual aos níveis de ácidos biliares do adulto após quatro a seis meses de idade (Suchy e Balistreri, 1987 I). Contudo, existem atualmente estudos avaliando a resistência do fígado do neonato à doença colestática (Zimniak e cols., 1992).



## 1.2 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL

### 1.2.1 - Considerações Gerais

É fundamental, inicialmente, distinguir entre pacientes com colestase neonatal e aqueles outros com icterícia prolongada não-colestática. A seguir é necessário o reconhecimento de causas primárias específicas tratáveis (Sokol e cols., 1987). O terceiro passo consiste na diferenciação entre HNI e AVB. A detecção de doenças tratáveis, tais como a galactosemia, é relativamente fácil. O desafio encontra-se na última etapa, já que não há para este diagnóstico diferencial nenhum teste totalmente satisfatório.

Estão apresentados no quadro 2 os testes e estudos diagnósticos utilizados na distinção entre causas intra e extra-hepáticas de colestase neonatal.

QUADRO 2 - TESTES E ESTUDOS DIAGNÓSTICOS NA AVALIAÇÃO DA COLESTASE NEONATAL

AVALIAÇÃO	ESTUDO/TESTE
1. CLÍNICA	- História clínica, incluindo história gestacional e familiar; exame físico; cor das fezes.
2. BIOQUÍMICA / SOROLÓGICA	- Avaliação funcional hepática; investigação de doenças infecciosas; investigação de doenças genético-metabólicas.
3. ESTUDOS ESPECIAIS	- Ultrassonografia; cintilografia de vias biliares; tubagem duodenal; biópsia hepática; colangiografia.

Na prática, contudo, entre os diversos testes para o diagnóstico diferencial entre doença obstrutiva extra-hepática e doença intra-hepática causadora de colestase, os mais importantes estão entre os chamados estudos especiais.

### 1.2.2 - Aspectos de História Clínica e Exame Físico

Alagille (1977) usou elementos da história clínica e exame físico, associando-os com achados histopatológicos numa análise discriminante entre AVB e HNI em pacientes com menos de três meses de idade. Comparou os seguintes achados em neonatos com HNI e com AVB: sexo masculino (66% versus 45%); baixo peso ao nascer (média de 2.680 versus 3.230 gramas); presença de outras anormalidades congênicas (32% versus 17%); início da icterícia (média de 23 versus 11 dias de vida); início da acolia (média de 30 versus 16 dias); fezes acólicas em 10 dias após a admissão (26% versus 79%), e fígado aumentado com consistência firme ou dura (53% versus 87%). Considerou, ainda, o achado histopatológico de proliferação ductal portal (14% versus 70%). A análise discriminante destas variáveis permitiu uma distinção acurada entre os dois grupos em 85% dos casos testados.

A escola japonesa tem empregado vários escores, reunindo dados de história clínica, exame físico e exames laboratoriais em sangue periférico, para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal, obtendo alta especificidade com o método (Shiraki, Okada e Tanimoto, 1987).

### 1.2.3 - Investigação Laboratorial na Colestase Neonatal

A seguir apresenta-se o quadro 3, com exames laboratoriais utilizados na avaliação da colestase neonatal:

#### QUADRO 3 - INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL NA COLESTASE NEONATAL

---

##### 1. Hepatograma

- a. perfil bilirrubínico (BT/BD)
- b. transaminases (AST/ALT)
- c. proteinograma
- d. lipídios totais
- e. colesterol total
- f. Fosfatase alcalina
- g. 5'nucleotidase
- h. gama-glutamil-transpeptidase
- i. outros: lipoproteína X, alfa-feto-proteína, hemólise com H2O2, ácidos biliares.

##### 2. Investigação de doenças infecciosas

- a. cultura de urina, líquido, sangue, fezes, secreções
  - b. avaliação SLAVE TORCH (lues, sepse, listeria, antígeno, austrália, adenovírus, varicela zoster, vacínia, Epstein Barr, toxoplasma, rubéola, citomegalovírus, coxsackie, herpes simples).
- 

Siglas em ordem alfabética: ALT - alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico-pirúvica; AST - aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmico-oxalacética; BD - bilirrubina de reação direta; BT - bilirrubina total.

Fonte: Silveira, T.R. (1991 II)

### 1.2.4 - Hepatograma na Investigação da Colestase Neonatal

Para se chegar ao diagnóstico diferencial da colestase neonatal através de testes não-invasivos, uma série de investigações com exames laboratoriais do sangue periférico têm sido tentadas. Sass-Korstak (1974) achou diferença significativa nos níveis de 5'nucleotidase entre pacientes com colestase neonatal idiopática e pacientes com

AVB. Silveira (1991 II) encontrou dados concordantes com esta afirmação. Poley e cols. (1972) referem que níveis elevados de lipoproteína X, que não diminuem com o uso de colestiramina, sugerem AVB. Para Tazawa e cols. (1987) a associação da dosagem de lipoproteína X e GGT diferenciou entre CIH e CEH. Cox e cols. (1987) notaram níveis elevados de gama-glutamil-transpeptidase em pacientes com AVB, mas concordaram com Manolaki e cols. (1983) que há superposição com aqueles encontrados em pacientes com hepatite neonatal, não tendo se mostrado o teste útil na diferenciação dos dois grupos. Mowat (1987) afirma que estes resultados com exames laboratoriais usando sangue periférico podem ser enganadores se as técnicas usadas não forem exatamente as mesmas que aquelas empregadas pelos investigadores.

#### 1.2.5 - Investigação de Doenças Infecciosas na Colestase Neonatal

Provavelmente a freqüência de colestase de causa infecciosa é bem maior do que a relatada na literatura (Silveira, 1991 II). Isto implica que uma investigação de doenças infecciosas deve ser feita em todo o paciente com colestase neonatal. Na maioria das vezes não se identifica um agente causal (Mowat, 1987). Contudo, a identificação de um agente infeccioso em criança com colestase não indica necessariamente uma relação causal entre eles (Glassman e cols., 1991), a não ser que o quadro colestatóico esteja associado a manifestações severas extra-hepáticas da infecção.

O diagnóstico laboratorial é difícil. O melhor método diagnóstico é a identificação do patógeno, a qual é dispendiosa, lenta e nem sempre possível. A determinação dos anticorpos é mais rápida, devendo-se, entretanto, valorizar o aumento persistente e/ou gradual do nível de anticorpos em diversas coletas, diferenciando-se os anticorpos transmitidos pela mãe daqueles desenvolvidos pelo neonato.

Por outro lado, uma infecção, mesmo não sendo a causa primária, pode complicar uma hepatopatia primária, como acontece comumente na galactosemia.

Entre as doenças infecciosas é importante diagnosticar imediatamente sepse, infecção do trato urinário, malária, lues, herpes simples, listeriose e toxoplasmose, já que há tratamento efetivo para estas doenças (Trivedi, Mieli-Vergani e Mowat, 1992).

#### 1.2.6 - Investigação de Doenças Genético-Metabólicas na Colestase Neonatal

É importante diagnosticar prioritariamente as doenças genético-metabólicas passíveis de tratamento específico, tais como a galactosemia, a fructosemia e a tirosinemia. O reconhecimento de uma doença genético-metabólica sem tratamento possível é necessário, visando aconselhamento genético.

Deve-se frizar que relativamente à pesquisa de substâncias redutoras na urina em pacientes com suspeita de galactosemia, metade dos pacientes com outras formas de doença hepatobiliar nessa faixa etária terão galactosúria devido a um metabolismo prejudicado da galactose. Por outro lado, um teste deste tipo só será positivo se o paciente tiver ingerido o açúcar pesquisado pouco tempo antes da realização do exame (Mowat, 1987).

Quanto ao teste de detecção da atividade da galactose-1-fosfato uridiltransferase nos eritrócitos, podem ocorrer falsos negativos caso tenha-se feito transfusão sanguínea nos dias anteriores ao exame (Sokol e cols., 1989).

Por outro lado, no estudo histopatológico da deficiência de Alfa-1-Antitripsina, os glóbulos diastase resistentes, PAS positivos, que são patognomônicos da doença, só se apresentam após 12 semanas de vida (Mowat, 1987).

### 1.3 - ESTUDOS DIAGNÓSTICOS ESPECIAIS NA AVALIAÇÃO DA COLESTASE NEONATAL

#### 1.3.1 - Ultrassonografia

Entre os métodos diagnósticos por imagem, a ultrassonografia de alta resolução e Doppler a cores são úteis na avaliação da colestase neonatal, não só para identificar a dilatação cística da doença de Caroli e cisto coledociano, mas também na diferenciação entre CIH e CEH. Alterações do parênquima hepático, bem como o fluxo das artérias e veias hepáticas e veia porta, são observáveis pelo Doppler a cores. O uso em neonatos é dificultado pelo tamanho diminuto dos ductos biliares intra e extra-hepáticos nesta idade. O foco de atenção é colocado na visualização da vesícula biliar. No caso da AVB, a não visualização de ductos biliares intra e extra-hepáticos não tem valor diagnóstico, já que isto ocorre também em crianças normais ou com CIH. A ausência de vesícula biliar, ou a presença de uma vesícula atrófica também não são confiáveis. Contudo, a visualização de uma vesícula biliar maior que 3 cm sugere hepatite neonatal e não AVB. A existência de uma estrutura cística na "*porta hepatis*" sem comunicação com qualquer ducto biliar é diagnóstico de AVB (Tschäppeler, 1992). Cox e cols. (1987) obtiveram sensibilidade de 67% e especificidade de 83% no diagnóstico diferencial da colestase neonatal com este método. Os autores esclarecem que a dificuldade com o uso do teste relaciona-se a problemas técnicos, tais como a presença de gás no intestino e jejum inadequado, que podem engendrar diagnósticos incorretos. Altman e Abramson (1985) citam ainda a interpretação errônea da visualização de estruturas arteriais hepáticas, confundidas com ductos biliares. Atualmente tem sido avaliada a motilidade da vesícula biliar com relação ao ciclo digestivo (Ikeda, Sera e Akagi, 1989; Sera, Ikeda e Akagi 1987), conseguindo-se

distinguir pacientes com CIH e CEH, já que estes últimos não apresentam dilatação da vesícula antes de uma contração pós-ingesta alimentar.

Balistreri (1987 I) indica, por outro lado, ultrassonografia seriada de vias biliares em pacientes recebendo NPT, com o que se poderia observar precocemente o surgimento de "barro biliar" na vesícula dos mesmos.

### 1.3.2 - Tubagem Duodenal

Penna (1980), em sua dissertação de mestrado, já havia utilizado, com bons resultados, a coleta de material do duodeno para a avaliação da presença de fluxo biliar visando a diferenciação entre CIH e CEH. Shiraki, Okada e Tanimoto (1987) observam que se com uma amostra apenas de líquido duodenal a detecção de pigmento biliar foi feita somente em 33% dos pacientes com CIH, a repetição da coleta por três vezes detectou fluxo biliar em 95% destes pacientes. Por outro lado, Pawlowska e cols. (1992) utilizaram o método da coleta de suco duodenal para dosar ácidos biliares, associando este teste com cintilografia convencional de vias biliares, obtendo bom resultado no diagnóstico diferencial entre CIH e CEH.

### 1.3.3 - Colangiografia

A colangiografia percutânea trans-hepática e a punção percutânea trans-hepática da vesícula biliar orientada por ultrassonografia são técnicas comumente empregadas em grandes centros. Em ambas técnicas a punção é seguida pela injeção de material de contraste hidrossolúvel diretamente nas vias biliares. São procedimentos invasivos e requerem sedação controlada e anestesia local, ou anestesia geral. A colangiografia visualiza mesmo pequenas lesões intra-luminais e demonstra claramente a permeabilidade

ductal. Neste aspecto, a colangiografia, incluindo a trans-operatória, representa o "padrão-ouro" no diagnóstico diferencial da colestase neonatal (Tschäppeler, 1992).

A colangio-pancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) por cateterização da ampola de Vater também é um método utilizado amplamente nos grandes centros, sendo por alguns considerada o melhor teste no diagnóstico da AVB (Takahashi e cols., 1987). Estes autores obtiveram sucesso técnico com a CPER em 85% dos casos em que a empregaram. O exame é realizado sob anestesia geral, com orientação por fluoroscopia, sendo feita entubação oro-traqueal. É indispensável a monitorização da amilase sérica e urinária e antibioticoterapia. Em sua experiência não houve sinais de pancreatite. A dificuldade técnica consistiu na introdução do cateter no ducto através da ampola de Vater, que tem o calibre muito pequeno em neonatos. Segundo os mesmos, a CPER é útil para: 1) o diagnóstico precoce da AVB; 2) o diagnóstico de doenças colestáticas não-cirúrgicas sem laparotomia exploratória e 3) a análise morfológica das doenças biliares no período neonatal. Os problemas relacionados ao método são: 1) a necessidade de anestesia geral, 2) a necessidade de aprimoramento técnico dos instrumentos e 3) a dificuldade técnica.

#### 1.3.4 - Cintilografia de Vias Biliares

Em 1955, Taplin e colaboradores lançaram a cintilografia de vias biliares com Iodo-131 ligado ao Rosa Bengala (Chervu, Nunn e Loberg, 1982). Este composto, apesar de sua ampla utilização clínica, emite alta dose de radiação devido a partículas beta, tem meia-vida muito ampla e produz pouca resolução de imagens (Tolia e cols., 1986). Novos compostos foram tentados, visando obter maior especificidade



do método até que, em 1976, Loberg e cols. lançaram o Tecnécio-99m ligado aos compostos iminodiacéticos, o qual apresenta boa resolução de imagens, além de pouca emissão radioativa (emissão gama mono-energética de 140 KeV). A captação hepática do complexo Tc-99m DISIDA é de 88% e a meia-vida de excreção hepática é de  $19,0 \pm 2,5$  minutos (Krishnamurthy e Turner, 1990; Dewanjee, 1990).

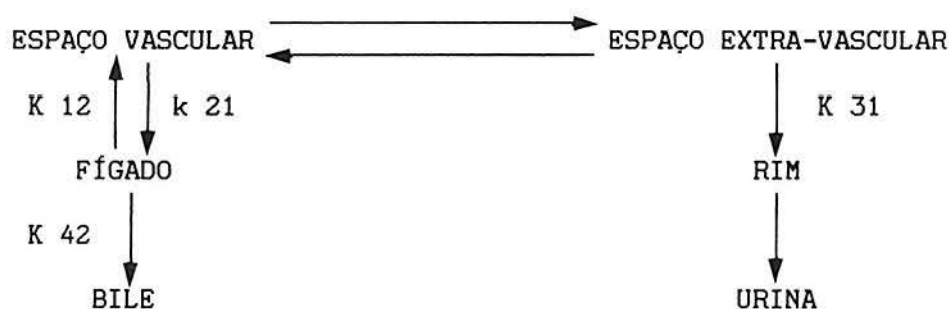
O rádio-isótopo, após ser injetado por via endovenosa em crianças normais, é acumulado no fígado em aproximadamente cinco minutos. A vesícula biliar é visualizada em cerca de 15 minutos. O traçador aparece no intestino delgado proximal em torno de 30 minutos. Após seis horas da injeção a maioria do traçador está no cólon, havendo apenas uma emissão desprezível no fígado. Há uma excreção renal de 5 a 15%, a qual normalmente aumenta na presença de doença hepatobiliar significativa. A visualização cintilográfica do traçador no duodeno indica permeabilidade dos ductos biliares e exclui doença obstrutiva das vias biliares extra-hepáticas. A não-visualização do radiofármaco no intestino nem sempre indica obstrução mecânica extra-hepática, podendo ocorrer em doença hepatocelular severa (Majd, Reba e Altman, 1981). Utiliza-se o fenobarbital, na dose de 5mg/kg/dia, por 3 a 5 dias antes da cintilografia de vias biliares (Fink-Bennett, 1991). Esta droga é um indutor potente das enzimas microsomiais e aumenta a captação e excreção de certos compostos, tais como ânions orgânicos; aumenta ainda o fluxo biliar canalicular.

#### 1.3.4.1 - Farmacocinética dos Radiotraçadores

Os processos de transporte ativo que existem no hepatócito são mediados por quatro transportadores ligados à membrana celular (Chervu, Nunn e Loberg, 1982). Os radiotraçadores são absorvidos por qualquer um deles; sua

captação e excreção exibem não só uma farmacocinética não-linear, como também padrões de distribuição "in vivo" que são influenciados pela concentração sérica de vários inibidores. Em certas condições clínicas seria, por exemplo, a bilirrubina sérica, mais do que o padrão hepatobiliar do paciente, a determinante da farmacocinética "in vivo", confinando-se o traçador no espaço extra-vascular ou sendo excretado na urina. Joshi, George e Perrillo (1981) e Manolaki e cols. (1983) em seus estudos, porém, não perceberam efeito mesmo de altas concentrações de bilirrubina sobre os resultados da cintilografia de vias biliares.

O seguinte modelo farmacocinético descreve a distribuição "in vivo" do Tc-99m ligado aos compostos IDA:



Fonte: Chervu, L.R. (1982)

FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO "IN VIVO" DO Tc-99m LIGADO AOS COMPOSTOS IDA

As constantes (K) variam com o agente hepatobiliar empregado, com a fisiopatologia do sistema hepatobiliar e/ou com o status funcional renal. Um aumento da constante K 21, ou uma diminuição de K 31 aumentam a especificidade hepatobiliar. O tempo de trânsito, que é refletido na razão bile:fígado, é dependente principalmente de K 42 e é menos afetado por mudanças em outras constantes.

Vários compostos ligados ao Tc-99m concentram-se nos hepatócitos e têm rápida secreção biliar. Os complexos iminodiacéticos têm maiores especificidade e velocidade de trânsito hepático, possuem excelentes propriedades quelantes, tendo sido usados para a separação analítica de vários metais e para a retirada de elementos radioativos do organismo. O complexo Tc-99m IDA é bastante estável em condições inertes, e livre de impurezas, tais como pertectenato e colóide, por vários dias. Os agentes hepatobiliares devem ter alta captação inicial pelo fígado e rápida excreção para a bile, chegando a apresentar neste fluido as mais altas concentrações.

#### 1.3.4.2 - Abordagens Técnicas da Cintilografia de Vias Biliares

A abordagem técnica convencional da cintilografia de vias biliares é a seqüencial de 24 horas, na qual procura-se identificar a passagem de radiotraçador das vias biliares para o duodeno num período de observação de 24 horas. Sua especificidade tem variado entre 50 e 90% (Jaw e cols., 1984; Karanes e cols., 1986; Tolia e cols., 1986; Cox e cols., 1987; El-Tumi e cols., 1987; Spivak e cols., 1987). Majd, Reba e Altman (1981) obtiveram aumento da especificidade do teste de 47% para 83% com uso do fenobarbital. Vários pesquisadores têm tentado aumentar a especificidade do método, utilizando diferentes abordagens. Gerhold e cols. (1983) acrescentaram à excreção intestinal do traçador o dado clareamento hepatocitário, graduando este último de 0 a 4, e obtiveram uma especificidade de 90% com o teste. Spivak e cols. (1987) não obtiveram aumento de especificidade com o método semi-quantitativo desenvolvido por Gerhold e cols., mas sim com o uso do dado clínico peso

de nascimento maior que 2.200 gramas associado à presença ou não de traçador no duodeno em 24 horas, chegando a 92% de especificidade desta forma. Jaw e cols.(1984) utilizaram, além da visualização do traçador no intestino, a medida das contagens radioativas de aspirados gástricos. Rosenthal, Miller e Sinatra (1989) empregaram um cordão especial para a coleta de material do duodeno visando a leitura das contagens radioativas no líquido recolhido, e Tolia, Kuhns e Dubois (1989) fizeram leituras das contagens radioativas do material coletado concomitantemente do estômago e do duodeno dos pacientes. Este último método apresentou uma sensibilidade de 66,6% e uma especificidade de 80%.

Joshi, George e Perrillo (1981) realizaram uma análise temporal quantitativa da função hepática com o Tc-99m PIPIDA em pacientes adultos, sadios e com hepatopatia de causa obstrutiva e parenquimatosa, desenvolvendo índices descritivos de parâmetros funcionais. Observaram que o índice Atividade Total Hepática, definido como a atividade radioativa no fígado aos 15 minutos, dividido pela atividade no coração aos 5 minutos, mediu a redução funcional da atividade hepática em pacientes com hepatite viral aguda, obstrução extra-hepática, envolvimento metastático hepático e hepatopatia crônica. Concluíram que a avaliação visual das imagens, método qualitativo, não possibilita diferenciar adequadamente CIH e CEH. Observaram, ainda, que a obstrução biliar mecânica isolada gerava uma ATH deprimida no mesmo nível da hepatite viral aguda; quando havia comprometimento metastático do fígado, além de obstrução mecânica, a ATH tinha decréscimo muito mais significativo.

Leonard, Hitch e Manion (1982) utilizaram a avaliação das curvas de clareamento hepático e cardíaco geradas pelo computador ligado à câmera gama, para diferenciar entre CIH e CEH. A avaliação foi visual. Obtiveram uma acurácia de 87% com o teste.

## Índice Hepático

Desenvolvido por El-Tumi e cols. (1987), é um teste que avalia a extração do Tc-99m DISIDA da circulação nos primeiros dez minutos após a injeção endovenosa do mesmo. O IH foi definido como a razão entre as curvas tempo/atividade hepática e cardíaca do traçador entre 2,5 e 10 minutos após a injeção endovenosa. O teste foi comparado com a avaliação subjetiva seqüencial de 24 horas. Em pacientes com HNI e deficiência de Alfa-1-Antitripsina o índice hepático variou de 5,05 a 14,9, um destes não apresentando excreção intestinal do traçador. Em 26 pacientes com AVB, o IH variou de 0,49 a 4,26, e em dois com hipoplasia de vias biliares intra-hepáticas ele foi de 1,85 e 3,69. Nenhum destes pacientes teve excreção do traçador. IH baixo ocorreu também em quatro neonatos com fezes pigmentadas, três dos quais sem excreção intestinal do radiotraçador. Esse estudo sugeriu que um IH maior que 5 é um meio rápido e tão específico quanto a cintilografia seqüencial de 24 horas para excluir AVB. Segundo seus autores, um IH menor que 4,3 foi altamente sugestivo de AVB.

A comparação do IH e da captação hepática demonstrou que quando o IH era maior que 5 havia uma maior captação do traçador pelo fígado; um IH menor que 5 associou-se a menor captação hepática.

### 1.3.5 - Estudo Histopatológico Hepático

O estudo histopatológico se faz pela avaliação da presença ou ausência de variáveis que caracterizam um ou outro grupo de doenças - CIH ou CEH.

A caracterização histopatológica da HNI foi feita por Craig e Landing em 1952, introduzindo a perspectiva de diferenciação morfológica entre AVB e HNI. Em grandes centros o estudo histopatológico é o método de escolha, e tem sido empregado com alta especificidade e com um número muito baixo de erros diagnósticos. Brough e Bernstein (1974)

obtiveram índice de erro diagnóstico de 4,4% em uma revisão de lâminas. Ferry e cols.(1985) obtiveram diagnóstico correto em 94% de 143 casos de colestase neonatal estudados, segundo os critérios histopatológicos de Brough e Bernstein. Tolia e cols. (1986) tiveram em seu estudo histopatológico de 24 casos uma sensibilidade de 95,6% e uma especificidade de 90%. Cox e cols.(1987) obtiveram sensibilidade de 100% e especificidade de 87%. Para Manolaki e cols. (1983) houve 86% de acerto diagnóstico em 42 pacientes estudados. A experiência do patologista com este grupo de doenças é crucial, já que há mais semelhanças do que diferenças entre as CIH e CEH sob o ponto de vista anatomopatológico (Dahms, 1991).

A seguir está o quadro 4, no qual Dahms demonstra a sua afirmação:

QUADRO 4 - ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS NA ATRESIA DE VIAS BILIARES E NA HEPATITE NEONATAL IDIOPÁTICA

ACHADO HISTOLÓGICO		AVB	HNI
DIFERENÇAS	Proliferação de ductos biliares	+++ , difusa	- ou +/- , focal
	Fibrose portal	+++ , difusa	+/- ou + , variável
	Colestase ductular	++	- ou +/-
SEMELHANÇAS	Transformação gigante-celular	+ ou ++	+++
	Inflamação portal	+ ou ++	+ ou ++
	Colestase	+++	+++
	Degeneração hidrópica		
	Destrabeculação	+++	+++
	Corpúsculos eosinofílicos	++	++
Hematopoiese extra-medular	++	++	

Siglas por ordem alfabética: AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idiopática.

Fonte: Dahms, B.B. (1991)

A transformação giganto-celular, por exemplo, citada por Craig e Landing como característica da hepatite neonatal pode estar presente em até 25% dos casos de AVB (Brough e Bernstein, 1969), podendo também ser encontrada em diversas outras doenças.

Por outro lado, a proliferação de ductos nos espaços porta, característica da AVB, pode estar presente na HNI, embora em geral mais tardiamente e com distribuição focal (Zerbini, 1985).

Segundo o estudo de Zerbini (1985), não houve um marcador histológico da colestase de causa intra-hepática, ficando a diferenciação entre AVB e HNI por conta de achados que apontaram para a obstrução mecânica das vias biliares extra-hepáticas. Para Brough e Bernstein (1974), a proliferação ductal nos espaços porta foi o único critério de valor no diagnóstico diferencial entre doenças intra e extra-hepáticas. Eles citam como achado importante a proliferação ductal peri-portal como indicador auxiliar de AVB.

Segundo Dahms (1991), com seis semanas de vida o paciente com AVB apresenta em sua biópsia colestase hepatocitária e canalicular, necrose focal ("corpúsculos eosinofílicos"), hematopoiese extra-medular, inflamação portal leve por linfócitos, desarranjo lobular por tumefação hepatocitária e transformação giganto-celular. Todas estas alterações são, porém, inespecíficas. As alterações nos espaços porta são os elementos de biópsia mais importantes para avaliar a presença de obstrução extra-hepática. A proliferação de ductos biliares e a fibrose portal são os dois achados mais úteis. Proliferação ductal portal com expansão fibrosa de todas as tríades porta com extensão da fibrose para o parênquima circunjacente são característicos da AVB. A colestase em ductos neoformados também é muito mais comum na colestase de causa extra-hepática.

Ainda, segundo Dahms (1991), a dificuldade para o correto diagnóstico inclui um espécime com poucas tríades porta, a superestimativa da hiperplasia de ductos biliares leve na HNI, o não reconhecimento de que crianças com menos de quatro semanas de vida portadoras de AVB podem não demonstrar ainda proliferação ductal portal, e o não reconhecimento de que esta proliferação ductal não é limitada à AVB, podendo também ser achada em alguns casos de HNI, deficiência de Alfa-1-Antitripsina, colestase associada à NPT e, raramente, doenças metabólicas.

#### **1.3.5.1 - Estudo Semi-quantitativo de Variáveis Histopatológicas Hepáticas**

Zerbini (1985), em tese de doutoramento, avaliou 49 variáveis histopatológicas em 100 biópsias de 78 pacientes com colestase neonatal em relação ao seu valor discriminante no diagnóstico diferencial entre CIH e CEH, sendo 52 biópsias do primeiro grupo e 48 do segundo. Entre estas variáveis, 22 foram selecionadas pelos testes de  $X^2$  e de Fischer e subdivididas em duas classes, segundo o valor de  $p$ : classe I, com valor de  $p$  menor ou igual a 0,0001, e classe II, com valor de  $p$  entre 0,0001 e 0,05. Excluindo as variáveis interdependentes e optando por outras de presumível maior reprodutibilidade na avaliação do preparado histológico, resumiram-se a seis as variáveis histopatológicas do grupo I, designadas como "indicadoras" (proliferação ductal portal, distribuição da proliferação portal nos espaços porta, grau geral de colestase, colestase nos ductos portais neoformados, colestase nos canalículos biliares e fibrose portal). Da classe II foram selecionadas seis variáveis, chamadas "orientadoras" (metaplasia mielóide, pontes porta-porta, fibrose periductal, neutrófilos no infiltrado inflamatório geral, tumefação de hepatócitos e células gigantes multinucleadas). A proliferação ductal portal mostrou-se um excelente marcador



de CEH, principalmente antes dos dois meses de idade, quando ela não apareceu em qualquer caso de CIH, e esteve presente em 85% dos casos de CEH. Ela foi sempre difusa em qualquer idade na CEH, enquanto foi assim em apenas 10% dos casos de CIH antes dos dois meses de idade. A colestase em ductos portais, além de ter demonstrado elevado valor preditivo do tipo de colestase, apareceu freqüentemente antes dos dois meses na CEH; nesta faixa etária ela ocorreu também em 20% das crianças com CIH. A fibrose portal esteve sempre presente no grupo das CEH, mesmo antes de dois meses de idade. Grau intenso de metaplasia mielóide só apareceu no grupo das CEH entre dois e quatro meses; mas esta variável não foi considerada como parâmetro útil no diagnóstico diferencial entre as duas formas de colestase neonatal. A presença de grande número de pontes porta-porta foi especialmente importante nos primeiros dois meses de vida, idade em que não ocorreu em qualquer caso de CIH, tendo sido achada em casos de CEH.

A transformação gigante-celular foi um achado inespecífico, segundo Zerbini (1985).

A proliferação ductal portal e a colestase portal em ductos neoformados apresentaram alto valor preditivo, dando um índice de acerto diagnóstico próximo a 90%. A proliferação ductal portal apresentou índices de sensibilidade e de especificidade ao redor de 90%. As demais variáveis foram particularmente importantes no grupo de 10% dos casos de CEH que não apresentavam proliferação ductal portal acentuada. Neste caso, segundo Zerbini (1985), ainda

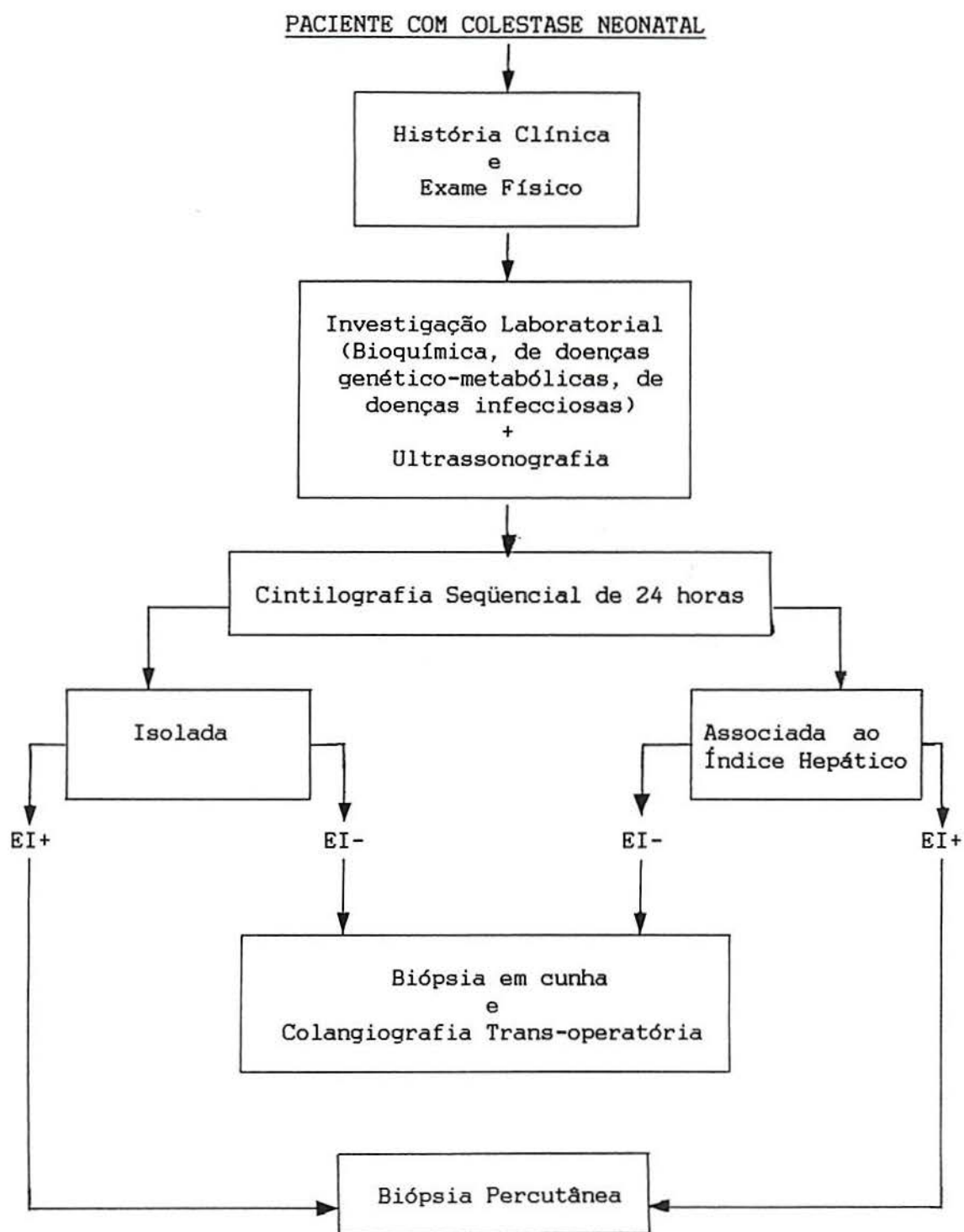
foi possível obter índices de acerto diagnóstico de 85% com a associação das variáveis fibrose portal, pontes porta-porta, neutrófilos no infiltrado inflamatório geral e tumefação celular.

## 2 - MODELO TEÓRICO

Diversos testes diagnósticos têm sido desenvolvidos visando discriminar, de forma eficaz e em espaço de tempo que não ultrapasse os dois meses de vida, as formas intra e extra-hepática da colestase neonatal. Nenhum teste é suficientemente eficaz quando isolado, e há necessidade de utilizar vários deles para uma avaliação adequada, o que pode prolongar demasiadamente o período de investigação. Cada teste apresenta seus próprios desafios. A cintilografia seqüencial de 24 horas é um método qualitativo, sujeito, portanto, à influência subjetiva do observador. Tenta-se aprimorar a cintilografia através de uma abordagem quantitativa por meio de um Índice Hepático. Há dificuldades na avaliação da excreção do traçador para o intestino e relata-se ainda, embora seja ponto controverso, que níveis elevados de bilirrubina sérica alterariam os resultados do estudo cintilográfico em pacientes com colestase intra-hepática.

Quanto ao estudo histopatológico hepático, há superposição dos achados entre casos com CIH e CEH. Tenta-se selecionar as variáveis histopatológicas mais discriminadoras entre os dois grupos de doenças. O uso de um protocolo histopatológico parece aumentar a eficácia do método. Zerbini (1985) desenvolveu um protocolo bastante completo a partir das observações colhidas em diversos estudos e obteve resultados animadores, chegando a apontar variáveis indicadoras do tipo de colestase, bem como aquelas outras, orientadoras, suscetíveis de auxiliar no diagnóstico, caso estejam ausentes as variáveis mais discriminadoras entre CIH e CEH. A idade do paciente no momento do estudo é um elemento que pode auxiliar nesta diferenciação, já que o aparecimento de determinados padrões histopatológicos antes dos dois meses de vida é capaz de fornecer indicações diagnósticas bastante seguras quanto ao tipo de colestase. A maior dificuldade diagnóstica, contudo, está exatamente nestes pacientes com menos de 60 dias de vida.

Em sete anos, no período entre 1984 e 1991, um grande número de pacientes com colestase neonatal foi investigado no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma fração deste grupo foi avaliada sistematicamente através de anamnese, testes laboratoriais, ultrassonografia, cintilografia seqüencial de 24 horas e estudo histopatológico hepático. Esta investigação segue o esquema apresentado na figura 3.



Siglas: EI+: excreção intestinal do radiotraçador presente; EI-: excreção intestinal do radiotraçador ausente.

FIGURA 3 - ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL NESTE ESTUDO

### 3 - JUSTIFICATIVA

Considerando: 1) que a qualidade do manejo de um paciente com colestase neonatal depende: a) da realização de testes diagnósticos de forma eficaz em um curto intervalo de tempo, preferencialmente antes das seis primeiras semanas de vida, b) de um tratamento cirúrgico ou clínico adequados e c) de um efetivo acompanhamento a longo prazo; 2) que, quanto aos testes diagnósticos, a obtenção de uma alta eficácia em seus resultados, em curto espaço de tempo, tem implicações prognósticas da maior relevância e, de certa forma, podem revelar a qualificação de um centro; 3) que, em nosso meio, os métodos mais utilizados são a cintilografia de vias biliares e o estudo histopatológico hepático; 4) que é necessário avaliar a qualidade destes métodos diagnósticos no sentido de aprimoramento técnico e de pessoal; foi julgado oportuno comparar os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, do Índice Hepático e do estudo histopatológico hepático com uso de protocolo histopatológico em um grupo de pacientes. Decidiu-se, ainda, avaliar quais as variáveis histopatológicas seriam mais discriminadoras entre CIH e CEH nestes casos estudados, bem como correlacionar o seu aparecimento com a idade dos pacientes.

### 4 - OBJETIVOS

#### 4.1 - OBJETIVO GERAL:

Comparar os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, do Índice Hepático e do estudo histopatológico hepático na diferenciação diagnóstica entre colestase de causa intra e extra-hepática.

#### 4.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) Caracterizar, quanto à etiologia, distribuição sexual e à frequência e tipo de anomalias extra-hepáticas congênitas associadas à colestase neonatal, os pacientes em estudo.

b) Definir o valor, quanto à discriminação entre CIH e CEH, das variáveis do protocolo histopatológico hepático.

c) Relacionar a idade dos pacientes por ocasião do estudo histopatológico hepático e a presença das variáveis do protocolo histopatológico consideradas de valor na discriminação entre CIH e CEH.

d) Comparar os resultados do método cintilográfico seqüencial de 24 horas em estudo retrospectivo e prospectivo.

e) Avaliar a influência de níveis elevados de bilirrubina sérica, total e de reação direta, nos resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas em pacientes com colestase de causa intra-hepática.

## 5 - MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 - DELINEAMENTO

Parte deste trabalho teve um delineamento de coorte histórico, no qual estudaram-se pacientes submetidos à cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas, cujos registros foram considerados com informações suficientes para responder aos objetivos do estudo. Estes

pacientes foram acompanhados até a definição diagnóstica. A parte do estudo na qual os pacientes foram avaliados através da cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas e pelo Índice Hepático, constituiu um estudo de coorte contemporâneo, no qual os pacientes foram acompanhados até o desfecho clínico. Para comparar os resultados do estudo cintilográfico com o estudo histopatológico realizou-se a revisão do material anatomopatológico destes mesmos pacientes, utilizando-se um protocolo histopatológico para colestase neonatal baseado naquele desenvolvido por Zerbini (1985).

## 5.2 - POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foi estudada uma amostra de pacientes internados no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de 1984 a 1991, com colestase neonatal. Foram estudadas crianças cuja colestase se manteve na segunda quinzena de vida até a hospitalização. Definiu-se, para a população em estudo, colestase como uma relação da BD com a BT superior a 20%.

No estudo retrospectivo, foram considerados os pacientes com colestase neonatal que se submeteram à cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas, através do registro do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Destes foram selecionados os pacientes submetidos ao estudo histopatológico. Em relação ao estudo prospectivo, foram estudados pacientes que realizaram a cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas e foram avaliados pelo Índice Hepático. A rotina de realização do estudo cintilográfico foi mantida inalterada durante todo o período de estudo.

Foram incluídos neste trabalho 49 pacientes com icterícia colestática neonatal, internados no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1984 e 1991, os quais estão caracterizados na tabela 2.

TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES EM ESTUDO

Nº	Identificação	Sexo	Idade na	Idade no Estudo	Bilirrubinas		Diagnóstico Final
			Cintilografia (dias de vida)	Histopatológico	Total (mg %)	Direta	
1	AUR	F	99	110	4,4	2,8	AVB
2	APM	F	57	62	9,5	6,5	HNI
3	BT	M	65	72	6,4	2,0	HNI
4	CRS	M	55	62	5,4	4,1	Lues Congênita
5	DMF	F	107	113	7,1	5,6	HNI
6	DMM	M	168	216	12,3	9,1	AVB
7	DB	M	56	67	5,1	3,0	AVB
8	EFM	M	86	102	20,2	11,2	HNI
9	ES	F	70	78	12,6	8,3	AVB
10	EMS	M	150	177	14,0	8,2	HNI
11	FDM	M	61	69	10,4	6,1	AVB
12	FF	M	107	115	4,6	2,9	HNI
13	FFP	M	23	65	9,3	6,7	HNI
14	FCT	M	71	74	10,3	6,0	HNI
15	GC	F	63	72	13,8	8,8	AVB
16	GSC	M	74	78	12,9	7,0	AVB
17	JAM	F	210	255	9,2	4,7	AVB
18	JAS	M	150	171	6,0	2,1	HNI
19	JGS	F	92	109	5,1	2,5	HNI
20	JGB	M	70	91	4,8	2,0	HNI
21	KS	M	30	39	6,0	1,6	AVB
22	LFM	M	44	55	7,5	5,2	HNI
23	LO	M	146	154	13,7	5,8	AVB
24	LSR	M	87	98	8,7	7,6	AVB
25	LR	M	51	55	10,6	8,0	AVB
26	LNP	F	76	127	18,5	13,4	AVB
27	MEL	M	86	90	12,4	8,8	AVB
28	MRS	M	91	108	5,5	2,9	HNI
29	NT	M	58	63	9,4	7,3	HNI
30	OBS	M	77	83	8,8	6,4	AVB
31	PSB	M	120	124	11,4	5,5	HNI
32	PV	F	60	64	14,8	8,1	AVB
33	MA	M	36	40	21,5	9,1	HNI
34	RFL	F	60	65	15,6	11,7	AVB
35	RFP	M	82	86	8,9	4,8	HNI
36	RMR	M	88	99	10,8	6,2	AVB
37	RMM	F	31	52	10,3	3,6	HNI
38	RSP	F	212	216	9,6	5,6	Caroli
39	RP	F	55	76	10,3	7,5	AVB
40	RMO	F	24	26	14,5	4,6	AVB
41	RCT	M	61	67	5,1	3,2	Alagille
42	TB	F	67	69	9,2	6,5	AVB
43	TMZ	M	55	60	18,4	10,4	AVB
44	TSV	M	40	77	7,7	5,0	HNI
45	TAM	F	58	70	12,7	7,0	AVB
46	WB	M	60	64	13,9	10,2	AVB
47	UGC	M	61	64	7,4	2,9	HNI
48	RRT	M	20	-	7,1	4,9	Sepse
49	APG	F	49	-	8,6	5,4	Galactosemia

Siglas p/ ordem alfabética: AVB-atresia de vias biliares; HNI-hepatite neonatal idiopática



### 5.2.1 - Critério de Elegibilidade

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes internados no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com colestase neonatal que se manteve na segunda quinzena de vida e presente na data da hospitalização, com registros confiáveis, que tivessem realizado cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas.

Quanto à cintilografia, foram considerados elegíveis para o estudo apenas os pacientes com colestase neonatal que fizeram uso de fenobarbital, na dose de 5mg/Kg/dia, de três a cinco dias previamente à realização do estudo cintilográfico. Foram considerados inelegíveis pacientes que não fizeram uso desta medicação.

Quanto ao estudo histopatológico hepático foram considerados elegíveis pacientes com colestase neonatal cujas condições clínicas e laboratoriais permitiram a realização da biópsia, exceto no caso nº 33 da tabela 2, em que foram utilizadas lâminas de material de necrópsia. Foram incluídas neste estudo apenas lâminas com material suficiente para a análise das variáveis histopatológicas hepáticas, ou seja, com mais de três espaços-porta presentes (Sherlock e Dooley, 1993). Foram considerados inelegíveis, pacientes com colestase neonatal, que apresentassem ascite severa, ou alteração da coagulação não-responsiva ao uso de vitamina K, e ainda aqueles cujo material histopatológico foi considerado insuficiente por ter menos de três espaços-porta presentes.

### 5.3 - VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis em estudo neste trabalho estão listadas no quadro 5.

## QUADRO 5 - VARIÁVEIS EM ESTUDO NESTE TRABALHO

- 
1. Diagnóstico final (variável classificatória)
  2. Resultado da cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas
  3. Valor calculado do Índice Hepático
  4. Dosagem de BT e BD séricas por ocasião do estudo cintilográfico
  5. Idade do paciente por ocasião do estudo cintilográfico de vias biliares
  6. Freqüência e intensidade de cada uma das 46 alterações que constituem o Protocolo Histopatológico da Colestase Neonatal
  7. Impressão diagnóstica do estudo histopatológico hepático
  8. Idade do paciente por ocasião do estudo histopatológico hepático
- 

Siglas por ordem alfabética: BD - bilirrubina de reação direta; BT - Bilirrubina total

### 5.3.1 - Critérios de Definição das Variáveis em Estudo

a) Diagnóstico Final - o diagnóstico final foi definido através de exames laboratoriais (pesquisa de infecções congênitas e erros inatos do metabolismo, por exemplo), resultados das intervenções cirúrgicas e da colangiografia transoperatória (nas atresias de vias biliares) e do acompanhamento clínico (por exemplo, nos casos de hepatite neonatal idiopática).

b) Resultado da cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas - com a avaliação da presença ou ausência do radiotraçador no intestino durante o período de observação realizada no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

c) Valor calculado do Índice Hepático - feito a partir da avaliação dos primeiros dez minutos da cintilografia de vias biliares, realizada no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

d) Dosagem de BT e BD séricas por ocasião do estudo cintilográfico de vias biliares, realizada na Unidade de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A dosagem de BT foi feita através de espectrofotometria com o Espectrofotômetro de Coleman Jr., segundo técnica de uso corrente na unidade (Meites e Hogg, 1960). São aceitos como normais, valores séricos de

referência até 1,2 mg/dl. A dosagem de BD foi feita através do Método Colorimétrico de Jendrassik, modificado (Jendrassik e Groff, 1938) de uso corrente na unidade, sendo aceitos como normais valores séricos de referência até 0,2 mg/dl.

e) Idade do paciente por ocasião do estudo cintilográfico de vias biliares - considerada em dias completos por ocasião da data do estudo cintilográfico.

f) Freqüência e intensidade de cada uma das 46 alterações que constituem o Protocolo Histopatológico da Colestase Neonatal - este protocolo, baseado naquele desenvolvido por Zerbini (1985), consta de 46 variáveis histopatológicas. Estas variáveis, neste trabalho, foram avaliadas em cada um dos 47 casos envolvidos no estudo histopatológico, sendo identificada sua presença e quantificado o grau de severidade de sua apresentação em uma graduação de 4 níveis: 0 - ausente; 1 - presente em grau leve; 2 - presente em grau moderado-leve; 3 - presente em grau moderado-severo e 4 - presente em grau severo. A avaliação foi feita no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

g) Impressão diagnóstica do estudo histopatológico hepático - caracterizada como pertencendo a dois grupos: padrão parenquimatoso ou padrão biliar extra-hepático, conforme a impressão diagnóstica do patologista ao fim do estudo histopatológico de cada caso.

h) Idade do paciente por ocasião do estudo histopatológico hepático - considerado em dias de vida completos na data da coleta do material anatomopatológico.

### 5.3.2 - Obtenção e Registro das Variáveis em Estudo

Foram registrados, com base nos prontuários dos pacientes considerados elegíveis, os dados relacionados às variáveis em estudo. Os dados de identificação de cada paciente como nome, registro, data de nascimento, data de

admissão foram extraídos do prontuário e fixados no Protocolo Clínico da Colestase Neonatal (vide Apêndice I). Os resultados dos exames laboratoriais foram revisados nas folhas de controle laboratorial do prontuário de cada paciente e registrados no protocolo anteriormente citado. Os resultados do estudo cintilográfico foram, em parte, obtidos através da revisão dos prontuários dos pacientes; quanto ao estudo cintilográfico de vias biliares prospectivo, estes resultados foram obtidos no momento do exame. Os resultados do estudo histopatológico hepático foram obtidos no momento da realização da revisão das lâminas de material anatomopatológico.

#### 5.4 - LOGÍSTICA DO ESTUDO

Em todos os pacientes elegíveis foi empregada a mesma rotina de planejamento. Todos os pacientes foram seguidos desde a baixa hospitalar até a obtenção de um diagnóstico final. O seguimento dos pacientes foi diário. Em todos foi avaliada a folha de prescrição para detectar o uso ou não do fenobarbital, bem como os registros quanto a exames laboratoriais e à realização do estudo cintilográfico de vias biliares.

Para a comparação dos resultados do estudo cintilográfico de vias biliares com o estudo histopatológico hepático foi feita a coleta dos dados dos pacientes relacionados a este último teste, quais sejam idade na data da coleta do material anatomopatológico, número de registro das lâminas do Serviço de Patologia referente a cada paciente e tipo de biópsia, em cunha ou percutânea, ou ainda material de necrópsia. Para efeito do registro da variável idade do paciente por ocasião do estudo histopatológico hepático, este foi feito em intervalos de 20 dias de vida, como descrito a seguir: 1) 20 a 39 dias de vida; 2) 40 a 59 dias de vida; 3) 60 a 79 dias de vida; 4) 80 a 99 dias de vida; 5) 100 a 119 dias de vida; 6) 120 a 139 dias de vida;

7) 140 a 159 dias de vida; 8) acima de 160 dias de vida. Os pacientes em estudo foram classificados em dois grupos de acordo com a localização intra ou extra-hepática da obstrução ao fluxo biliar, CIH e CEH, e as variáveis foram analisadas comparativamente entre os dois grupos. Os dados coletados nos prontuários foram armazenados e processados em banco de dados, utilizando o programa Epi-Info, versão 5.0.

## **5.5 - METODOLOGIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS**

### **5.5.1 - Avaliação Clínico-laboratorial**

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-laboratorial, que se constituiu de história clínica, exame físico, dosagem de bilirrubinas séricas, total e de reação direta, feita no dia da cintilografia, além da pesquisa de infecções congênitas e de doenças genético-metabólicas. Foi avaliada também a presença de anomalias congênitas. Em 23 casos esta avaliação foi prospectiva; nos restantes os dados foram coletados em revisão de prontuários.

### **5.5.2 - Cintilografia Seqüencial de 24 Horas**

Em 26 casos foi feito estudo retrospectivo dos resultados do teste, o qual foi realizado por diferentes observadores. O resultado da excreção intestinal do traçador foi obtido através da leitura de laudo emitido pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Nos restantes 23 casos, em que, concomitantemente, calculou-se o Índice Hepático, o estudo cintilográfico seqüencial de 24 horas foi feito prospectivamente por apenas um observador, "cego" quanto aos diagnósticos clínico e cirúrgico.

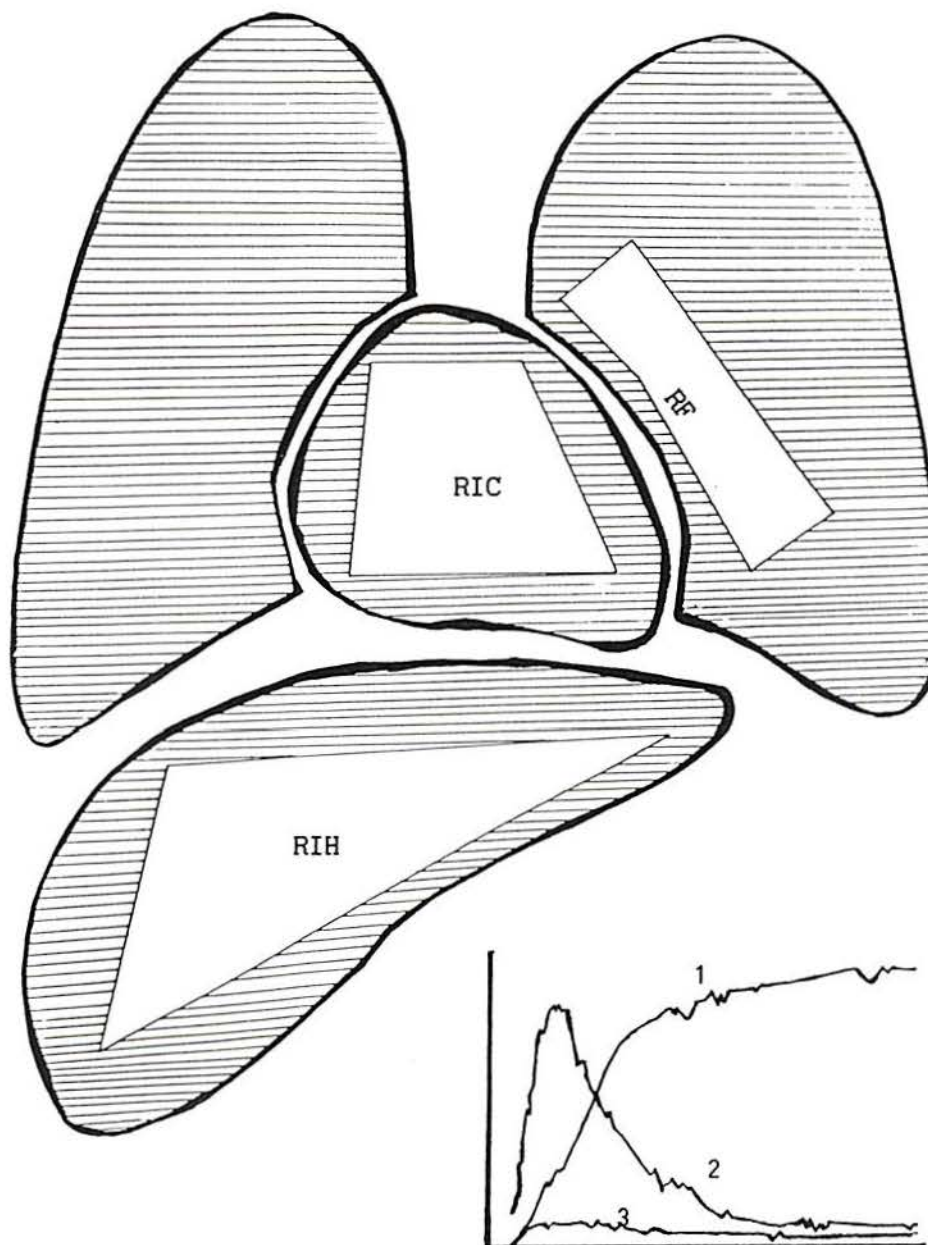
Todos os pacientes receberam fenobarbital (5 mg/kg/dia), por via oral, de 3 a 5 dias antes da realização do teste. Após 3 horas de jejum, já no Serviço de Medicina Nuclear, os pacientes receberam uma dose de 1 mCi de Tc-99m DISIDA (Hepatosyd, Brasil) por via endovenosa, sendo logo após colocados em posição supina sob a gama-câmera (LFOV), com um colimador de buracos paralelos e magnificação de 2:1. Foram realizadas imagens da região abdominal para a visualização do traçador na área do intestino imediatamente após a injeção, além de imagens tardias, duas, seis e 24 horas após. Os pacientes que apresentaram excreção intestinal do traçador foram submetidos à biópsia percutânea; aqueles que não tiveram excreção submeteram-se à biópsia cirúrgica.

### 5.5.3 - Índice Hepático

Este teste foi realizado de forma prospectiva em 23 pacientes no momento inicial da cintilografia seqüencial de 24 horas, por um único observador, "cego" quanto ao diagnóstico dos pacientes. Após a injeção endovenosa de 1 mCi de Tc-99m DISIDA (Hepatosyd, Brasil), os pacientes foram colocados em posição supina sob a gama-câmera (LFOV), com um colimador de buracos paralelos e magnificação de 2:1, ligada a um sistema de computador, e imobilizados por mumificação quando necessário. As imagens foram seqüencialmente adquiridas com uma matriz de 128 X 128, em intervalos de 15 segundos, durante 15 minutos, sobre o fígado, coração e pulmões. Três "regiões de interesse" foram traçadas sobre um dos quadros de 15 segundos exposto no monitor: sobre o fígado (região de interesse hepática), coração (região de interesse cardíaca) e pulmão esquerdo (radiação de fundo). As contagens nestas áreas foram quantificadas em todos os intervalos de 15 segundos, sendo normalizadas por unidade de área. Curvas tempo/atividade foram obtidas para cada "região de interesse". A curva do pulmão esquerdo foi então subtraída das curvas hepática e cardíaca. O Índice Hepático

foi obtido pela razão das contagens hepática e cardíaca, após a subtração da RF dessas duas curvas, entre 2,5 e 10 minutos após a injeção endovenosa do radiotraçador.

Um IH maior ou igual a cinco foi considerado incompatível com o diagnóstico de AVB.



Assim: 
$$IH = \frac{RIH - RF}{RIC - RF}$$

- 1 Curva tempo/atividade hepática
- 2 Curva tempo/atividade cardíaca
- 3 Curva da radiação de fundo

Siglas por ordem alfabética: IH - Índice Hepático; RF - radiação de fundo; RIC - região de interesse cardíaca; RIH - região de interesse hepática.

FIGURA 4 - REGIÕES DE INTERESSE, CURVAS TEMPO/ATIVIDADE E ÍNDICE HEPÁTICO

#### 5.5.4 - Estudo Histopatológico Hepático

Foram revisadas as lâminas de 46 biópsias (35 "em cunha" e 11 percutâneas) e uma necrópsia (caso 33), com pelo menos quatro colorações, avaliando-se as 46 variáveis histopatológicas hepáticas do protocolo introduzido por Zerbini (1985), quantificando-se os achados quanto ao grau de severidade de 0 a 4 (0 - ausente; 1 - leve; 2- moderado leve; 3 - moderado severo; 4 - severo). As colorações empregadas foram hematoxilina-eosina, tricrômico verde, picrossirius, PAS e reticulina. Lâminas de biópsia percutânea que apresentassem menos de três espaços-porta foram excluídas. O estudo de lâminas foi realizado por um observador, "cego" quanto ao diagnóstico final de cada caso. Quanto à impressão diagnóstica, os casos foram divididos em dois grupos: PBEH ou PP. É apresentado como apêndice II à este trabalho, o Protocolo Histopatológico da Colestase Neonatal empregado para a avaliação das variáveis histopatológicas hepáticas nos 47 casos estudados.

As variáveis estão divididas no Protocolo Histopatológico da Colestase Neonatal em 11 grupos, quais sejam: alterações nos ductos inter-lobulares; proliferação ductal, necrose, infiltrado inflamatório, alterações hepatocitárias, alterações nas células de Kupffer, metaplasia mielóide, caracterização da colestase, alterações da estrutura hepática, presença de pontes e expansão portal.

A seguir são enumeradas as variáveis do Protocolo Histopatológico da Colestase Neonatal estudadas neste trabalho (quadro 6).

#### QUADRO 6 - VARIÁVEIS DO PROTOCOLO HISTOPATOLÓGICO DA COLESTASE NEONATAL

---

##### Grupo A - Alterações nos Ductos Inter-lobulares

- A.1 - Degeneração epitelial
  - A.2 - Hiperplasia epitelial
  - A.3 - Colangite
  - A.4 - Ductoesclerose
  - A.5 - Fibrose periductal
- 

(Cont.)



(Cont.)

---

**Grupo B - Proliferação Ductal**

- B.1 - Proliferação ductal portal
- B.1.1 - Proliferação ductal portal marginal
- B.1.2 - Proliferação ductal portal não marginal
- B.1.3 - Proliferação ductal portal sem localização discriminada
- B.1.4 - Proliferação ductal portal focal
- B.1.5 - Proliferação ductal portal difusa
- B.2 - Proliferação ductal peri-portal

---

**Grupo C - Necrose**

- C.1 - Necrose em sacabocado
- C.2 - Necrose focal

---

**Grupo D - Infiltrado Inflamatório**

- D.1 - Infiltrado inflamatório geral
- D.1.1 - Infiltrado inflamatório geral portal
- D.1.2 - Infiltrado inflamatório geral lobular
- D.2.1 - Polimorfonucleares neutrófilos
- D.2.2 - Polimorfonucleares eosinófilos
- D.3.1 - Monócitos: linfócitos e histiócitos
- D.3.2 - Monócitos: Plasmócitos

---

**Grupo E - Alterações Hepatocitárias**

- E.1 - Tumefação
- E.2 - Células gigantes
- E.3 - Pseudoácinos I
- E.4 - Esteatose

---

**Grupo F - Alterações nas Células de Kupffer**

- F.1 - Hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer
- F.2 - Colestase em células de Kupffer

---

**Grupo G - Metaplasia Mielóide**

- G.1 - Focos de metaplasia mielóide

---

**Grupo H - Caracterização da Colestase**

- H.1 - Colestase geral
- H.2 - Colestase portal
- H.2.1 - Colestase em ductos neoformados
- H.2.2 - Colestase em macrófagos
- H.3 - Colestase lobular
- H.3.1 - Colestase lobular com localização preferencial periportal
- H.3.2 - Colestase lobular com localização preferencial centrolobular
- H.3.3 - Colestase lobular com localização irregular
- H.3.4 - Colestase em hepatócitos
- H.3.5 - Pseudoácinos II

---

**Grupo I - Alterações da Estrutura Hepática**

- I.1 - Destrabeculação
- I.2 - Placas múltiplas
- I.3 - Colapsos não relacionados a estruturas vasculares

(Cont.)

---

Grupo J - Presença de Pontes

- J.1 - Pontes porta-porta  
J.2 - Pontes porta-centro

---

Grupo L - Expansão Portal

- L.1 - Presença de expansão portal  
L.2 - Presença de fibrose  
L.3 - Presença de edema
- 

A seguir, são conceituadas algumas das variáveis ou grupos de variáveis histopatológicas, anteriormente citadas, a partir dos conceitos de Zerbini (1985):

- A.1 - Degeneração epitelial - caracterizada por vacuolização citoplasmática, picnose nuclear ou atrofia do epitélio.
- A.2 - Hiperplasia epitelial - caracterizada como mais de uma camada de células epiteliais e aspecto proliferativo do epitélio, tendendo a obliterar sua luz.
- A.3 - Colangite - caracterizada pela presença de células inflamatórias interepiteliais e/ou no interior da luz dos ductos interlobulares.
- A.4 - Ductoesclerose - substituição do ducto interlobular por formação nodular de fibras colágenas e fibroblastos.
- A.5 - Fibrose periductal - disposição laminar concêntrica de fibras colágenas e fibroblastos ao redor do ducto interlobular.
- B.1 - Proliferação ductal portal - proliferação de neoductos no espaço-porta, dividida em marginal e não marginal, com relação à disposição preferencial no espaço-porta, e como difusa, quando presente em todas as tríades porta, ou focal, quando

- estivesse ausente em algumas delas.
- B.2 - Proliferação ductal peri-portal - corresponde à proliferação de colangiólos ou canais de Hering na placa limitante imediatamente adjacente ao tecido conetivo portal.
- C.1 - Necrose em sacabocado - caracterizada pela necrose de hepatócitos na interface entre o parênquima e o tecido conjuntivo, acompanhada por células inflamatórias e pelo contorno irregular dessa interface.
- C.2 - Necrose focal - necrose de células individuais ou em pequenos grupos, suscitando infiltração inflamatória e proliferação de células de Kupffer.
- Grupo D - Infiltrado inflamatório - o infiltrado inflamatório geral foi graduado separadamente nas áreas portais e lobulares; entretanto, a graduação dos tipos de células inflamatórias individuais foi feita em conjunto para os componentes lobular e portal.
- E.1 - Tumefação - corresponde ao fenômeno da degeneração hidrópica, tornando-se o hepatócito tumefeito, com citoplasma pálido, rarefeito e vacuolizado, e o núcleo também, muitas vezes, pálido e em cariólise.
- E.2 - Células gigantes - caracterizadas como células com graus acentuados de tumefação celular, contendo três ou mais núcleos, citoplasma rarefeito e de limites mal definidos.
- E.3 - Pseudoácinos I - estruturas semelhantes a glândulas ou ácinos, formadas por hepatócitos, consideradas como indicadores de hiperplasia regenerativa.

- E.4 - Esteatose - englobando, em conjunto, todas as formas macro e microgoticular.
- F.1 - Hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer - avaliou-se o somatório dessas duas características.
- G.1 - Focos de metaplasia mielóide - presença de aglomerados de células jovens de qualquer uma das três linhagens hematopoiéticas nos sinusóides e/ou espaços-porta.
- H.3.5 - Pseudoácinos II - corresponde à organização pseudoductal dos hepatócitos em torno de cilindros biliares.
- I.1 - Destrabeculação - avaliada pela coloração de reticulina, corresponde à desorganização da estrutura trabecular radiada dos hepatócitos a partir da veia centrilobular.
- I.2 - Placas múltiplas - avaliada na coloração de reticulina, corresponde ao achado de três ou mais placas de hepatócitos entre duas traves de reticulina.
- Grupo J - Presença de pontes - corresponde à presença de septos fibrosos ligando espaços-porta entre si ou estes às veias centrilobulares, originados da necrose confluyente de hepatócitos e condensação da trama de reticulina.
- Grupo L - Expansão portal - englobando edema e fibrose.

A avaliação das variáveis do Protocolo Histopatológico da Colestase Neonatal foi feita com base nos conceitos acima citados.

Como controle de qualidade do teste, o autor deste estudo deu reentrada a 11 lâminas para a avaliação do patologista, sem o conhecimento do mesmo.

## 5.6 - ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi feita utilizando-se a estatística descritiva das freqüências simples de cada variável, bem como suas percentagens. Quando necessário, os dados foram agrupados em faixas ou categorias para facilitar a análise.

Para a análise dos pacientes em estudo quanto à idade, por ocasião da cintilografia de vias biliares, foi utilizado o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Para o estudo das variáveis histopatológicas utilizou-se a Análise Discriminante como método estatístico, visando determinar se existiria diferença estatística entre os grupos de CEH e CIH com base em informações de variáveis independentes, além de determinar quais variáveis independentes contribuiriam para a diferenciação dos dois grupos. Para fins de utilização desta técnica, trataram-se as variáveis originalmente em escala ordinal como contínuas. Em virtude do número elevado de variáveis em estudo, optou-se por uma seleção prévia destas variáveis através do teste F, submetendo-se então à Análise Discriminante somente as variáveis significantes neste teste, para um nível de significância de 5%. Foram avaliadas, após a seleção pelo teste F, 22 variáveis de 47 pacientes no teste da Análise Discriminante. Neste teste dividiu-se a amostra total (n=47) em dois grupos: o primeiro grupo (n=30) foi utilizado na obtenção da função discriminante, e o segundo (n=17) para o teste da função discriminante (acurácia), visando evitar que um viés ascendente pudesse ocorrer na predição da acurácia da função discriminante se os indivíduos utilizados para o desenvolvimento da função fossem os mesmos para o seu teste. O método computacional empregado foi o "stepwise", o qual avalia, em cada etapa, as variáveis independentes, incluindo-as ou excluindo-as do modelo conforme o seu poder de discriminação. Desta forma, pôde-se estabelecer quais as variáveis mais significantes para a distinção dos grupos de CEH e CIH.

Para estudar a relação entre idade na data do estudo histopatológico com o achado das variáveis histopatológicas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado de Pearson com correção. Como a idade crucial para o diagnóstico diferencial das formas intra e extra-hepática de colestase neonatal é 60 dias de vida, os casos foram agrupados em dois grupos: pacientes com idade menor que 60 dias de vida por ocasião da coleta de material histológico e pacientes com idade maior ou igual a 60 dias de vida nessa data. As variáveis histopatológicas testadas foram aquelas selecionadas como mais significantes na distinção entre CEH e CIH pelo teste da função discriminante.

Para a comparação dos resultados dos testes diagnósticos foi utilizada a tabela quádrupla, correlacionando a variável classificatória "diagnóstico final", com o erro ou o acerto dos métodos investigados. Procurou-se detectar o valor da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada teste, segundo os conceitos de Fletcher, Fletcher e Wagner (1991) para estes parâmetros.

Relativamente à relação dos níveis de bilirrubinemia total e de reação direta, com os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, utilizou-se o teste *t de Student*. Como o resultado independeria da variável nível de bilirrubinemia no caso da CEH, já que é a obstrução extra-hepática ao fluxo biliar que determina o resultado, foi evitado utilizar os pacientes com colestase extra-hepática nesta correlação, limitando a comparação àqueles com colestase de causa intra-hepática.

O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi o de 0,05 (bicaudal).

## 6 - RESULTADOS

### 6.1 - CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA QUANTO À ETIOLOGIA DE COLESTASE E SEXO

A distribuição sexual na amostra foi 32 meninos e 17 meninas (tabela 2), sendo a relação masculino:feminino próxima a 3:1 nas CIH e em torno de 1:1 nas CEH.

A seguir é mostrada a tabela 3, a qual apresenta a distribuição dos pacientes quanto à etiologia da colestase neonatal:

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA DA COLESTASE NEONATAL

Causa	Freqüência	Porcentagem	Porcentagem Cumulativa
AVB	24	49,0	49,0
HNI	20	41,0	90,0
Lues Congênita	1	2,0	92,0
Doença de Caroli	1	2,0	94,0
Síndrome de Alagille	1	2,0	96,0
Galactosemia	1	2,0	98,0
Sepse	1	2,0	100,0
TOTAL	49	100,0	

Síglas por ordem alfabética: AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idiopática.

Do total de casos, 49% foram de CEH e 51% de CIH. A única causa de CEH nesta população foi AVB. Dos casos com CIH, 80% permaneceram como HNI. Os casos de nº 48 e 49 da tabela 2 (com sepse e galactosemia, respectivamente) não realizaram estudo histopatológico, pois o diagnóstico foi feito sem a necessidade deste método. Estes pacientes foram incluídos no estudo porque realizaram cintilografia seqüencial, sendo avaliados também pelo Índice Hepático.

#### 6.2. ANOMALIAS EXTRA-HEPÁTICAS CONGÊNITAS ASSOCIADAS À COLESTASE NEONATAL

As anomalias extra-hepáticas congênitas associadas à colestase neonatal estão apresentadas na tabela 4.

TABELA 4 - ANOMALIAS EXTRA-HEPÁTICAS CONGÊNITAS ASSOCIADAS À COLESTASE NEONATAL

Nº	IDENTIFICAÇÃO	ANOMALIAS ASSOCIADAS	DIAGNÓSTICO FINAL
3	BT	Dextrocardia, cistos renais, polisplenia, aorta abdominal à direita da veia cava inferior.	HNI
6	DMM	Cistos renais.	AVB
13	FFP	Estenose de artéria pulmonar, criptorquidia, pescoço curto.	HNI
18	JAS	Exoftalmia bilateral, raiz nasal baixa, implantação baixa da orelha esquerda.	HNI
26	LNP	Estenose de válvula mitral, baço acessório, malformação de dedos.	AVB

(Cont.)



(Cont.)

---

33	MA	Macrocefalia, implantação baixa de orelhas, hipertelorismo ocular e mamário, epicantho, nariz em sela, língua protrusa, defeito septal A-V completo, ectopia esplênica, micropoligiria, cistos renais, atrofia das camadas granulares do cerebelo.	HNI
36	RMR	Atresia de jejuno e duodeno, dextrocardia.	AVB
46	WB	Má-rotação intestinal.	AVB
48	RRT	Onfalocele, atresia de jejuno, opacidade bilateral das córneas, macroglossia, macrostomia, hérnia inguinal, vísceras rebaixadas.	Sepsis

---

Siglas por ordem alfabética: A-V - átrio-ventricular; AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idiopática.

Como o caso nº 41 da tabela 2 apresentou síndrome de Alagille, ficou excluído da relação de pacientes com anomalias associadas à colestase neonatal. Restaram nove pacientes (18,8% de 48 casos) Deve-se salientar que no caso nº 33 o estudo de anomalias inclui avaliação "*post mortem*" pelo patologista.

A seguir são apresentados os grupos de anomalias extra-hepáticas congênicas associadas com CIH e CEH nos 48 pacientes (tabela 5).

TABELA 5 - ANOMALIAS EXTRA-HEPÁTICAS CONGÊNITAS ASSOCIADAS COM CIH E CEH NOS 48 PACIENTES ESTUDADOS

(Frequência de anomalias em cada grupo)

CIH			CEH	
Pacientes 5/24 (20,8%)			Pacientes 4/24 (16,7%)	
ANOMALIA	FREQÜÊNCIA	PERCENTAGEM	FREQÜÊNCIA	PERCENTAGEM
Cardiovasculares	4	13,8	3	33,3
Digestivas	3	10,3	3	33,3
Esplênicas	2	6,9	1	11,1
Gênito-urinárias	3	10,3	1	11,1
Oculares	4	13,8	-	-
Neurológicas	3	10,3	-	-
Outras	10	34,5	1	11,1
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>

Siglas por ordem alfabética: CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática

Observa-se na tabela 5 que a frequência de pacientes com anomalias congênitas na CIH e na CEH foi praticamente a mesma (5 e 4, respectivamente). Na CEH, na qual incluem-se apenas casos de AVB, a maioria das anomalias são cardiovasculares e digestivas. Como se vê na tabela 4, a anomalia esplênica, encontrada no caso nº 26, foi baço acessório. Polisplenia foi achada no caso nº 3, catalogado como HNI.

### 6.3 - CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES

#### 6.3.1 - Cintilografia de Vias Biliares em Estudo Retrospectivo

A seguir será apresentada a tabela 6 com os resultados do estudo retrospectivo da cintilografia seqüencial de 24 horas.

TABELA 6 - RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS ESTUDADA RETROSPECTIVAMENTE

Nº do caso	Idade na Cintilografia (dias de vida)	Bilirrubinas Total (mg %)	Bilirrubinas Direta	Excreção Intestinal do Traçador	Diagnóstico Final
1	99	4,4	2,8	-	AVB
3	65	6,4	2,0	-	HNI
5	107	7,1	5,6	-	HNI
7	56	5,1	3,0	-	AVB
10	150	14,0	8,2	-	HNI
13	23	9,3	6,7	+	HNI
16	74	12,9	7,0	-	AVB
17	210	9,2	4,7	-	AVB
20	70	4,8	2,0	-	HNI
22	44	7,5	5,2	-	HNI
24	87	8,7	7,6	-	AVB
25	51	10,6	8,0	-	AVB
26	76	18,5	13,4	-	AVB
28	91	5,5	2,9	+	HNI
30	77	8,8	6,4	-	AVB
32	60	14,8	8,1	-	AVB
36	88	10,8	6,2	-	AVB
37	31	10,3	3,6	+	HNI
38	212	9,6	5,6	-	Caroli
40	24	14,5	4,6	-	AVB
41	61	5,1	3,2	+	Alagille
42	67	9,2	6,5	-	AVB
43	55	18,4	10,4	-	AVB
45	58	12,7	7,0	-	AVB
46	60	13,9	10,2	-	AVB
47	61	7,4	2,9	+	HNI

Siglas por ordem alfabética: AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idiopática

Nos 26 casos do estudo retrospectivo da cintilografia convencional houve seis erros diagnósticos (casos nº 3, 5, 10, 20, 22 e 38), dando uma percentagem de acerto de 76,9%.

### 6.3.2 - Cintilografia de Vias Biliares em Estudo Prospectivo

A seguir será apresentada a tabela 7 onde são mostrados os resultados do estudo prospectivo da cintilografia seqüencial de 24 horas.

TABELA 7 - RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS ESTUDADA PROSPECTIVAMENTE

Nº do caso	Idade na Cintilografia (dias de vida)	Bilirrubinas		Excreção Intestinal do Traçador	Diagnóstico Final
		Total	Direta (mg %)		
2	57	9,5	6,5	-	HNI
4	55	5,4	4,1	+	Lues Congênita
6	168	12,3	9,1	-	AVB
8	86	20,2	11,2	-	HNI
9	70	12,6	8,3	-	AVB
11	61	10,4	6,1	-	AVB
12	107	4,6	2,9	+	HNI
14	71	10,3	6,0	-	HNI
15	63	13,8	8,8	-	AVB
18	150	6,0	2,1	+	HNI
19	92	5,1	2,5	+	HNI
21	30	6,0	1,6	-	AVB
23	146	13,7	5,8	-	AVB
27	86	12,4	8,8	-	AVB
29	58	9,4	7,3	+	HNI
31	120	11,4	5,5	+	HNI
33	36	21,4	9,1	-	HNI
34	60	15,6	11,7	-	AVB
35	82	8,9	4,8	+	HNI
39	55	10,3	7,5	-	AVB
44	40	7,7	5,0	+	HNI
48	20	7,1	4,9	+	Sepse
49	49	8,6	5,4	+	Galactosemia

Siglas por ordem alfabética: AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idio-pática

Neste grupo o número de erros diagnósticos foi de quatro (casos nº 2, 8, 14 e 33), o que resulta numa freqüência de acerto de 82,6%.

### 6.3.3 - Índice Hepático

A seguir será apresentada a tabela 8 na qual se mostram os resultados do Índice Hepático nos 23 pacientes avaliados prospectivamente.

TABELA 8 - RESULTADOS DO ÍNDICE HEPÁTICO EM COMPARAÇÃO COM A CINTILOGRAFIA SEQUÊNCIAL DE 24 HORAS ESTUDADA PROSPECTIVAMENTE

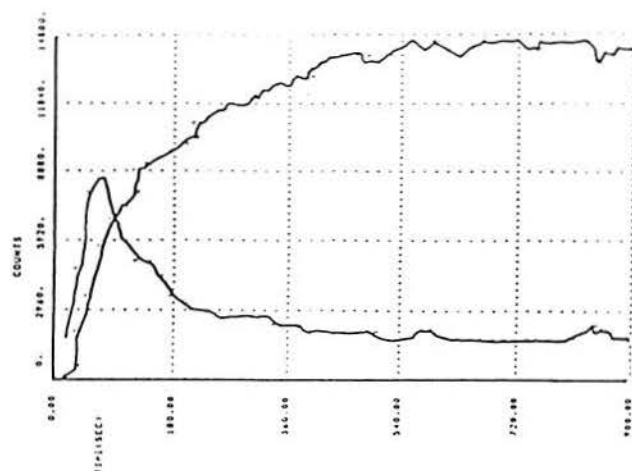
Nº do caso	Idade na Cintilografia (dias de vida)	Bilirrubinas (mg %)		Excreção Intestinal do Traçador	Índice Hepático	Diagnóstico Final
		Total	Direta			
2	57	9,5	6,5	-	3,1	HNI
4	55	5,4	4,1	+	8,1	Lues Congênita
6	168	12,3	9,1	-	1,0	AVB
8	86	20,2	11,2	-	1,9	HNI
9	70	12,6	8,3	-	2,5	AVB
11	61	10,4	6,1	-	4,7	AVB
12	107	4,6	2,9	+	4,0	HNI
14	71	10,3	6,0	-	1,3	HNI
15	63	13,8	8,8	-	3,1	AVB
18	150	6,0	2,1	+	3,7	HNI
19	92	5,1	2,5	+	6,9	HNI
21	30	6,0	1,6	-	4,8	AVB
23	146	13,7	5,8	-	2,5	AVB
27	86	12,4	8,8	-	2,5	AVB
29	58	9,4	7,3	+	4,4	HNI
31	120	11,4	5,5	+	5,3	HNI
33	36	21,5	9,1	-	2,3	HNI
34	60	15,6	11,7	-	3,4	AVB
35	82	8,9	4,8	+	3,3	HNI
39	55	10,3	7,5	-	3,4	AVB
44	40	7,7	5,0	+	5,2	HNI
48	20	7,1	4,9	+	16,6	Sepse
49	49	8,6	5,4	+	6,0	Galactosemia

Siglas por ordem alfabética: AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idiopática

Nos 23 casos avaliados pelo Índice Hepático houve erro diagnóstico em oito deles (casos 2, 8, 12, 14, 18, 29, 33 e 35). Todos os erros foram casos de CIH com IH menor que cinco; nenhum caso de AVB teve IH maior ou igual a cinco.

Nos casos 12, 18, 29 e 35, o IH foi menor que cinco, embora tenha havido excreção intestinal do traçador. A freqüência de acerto diagnóstico foi 65,2%.

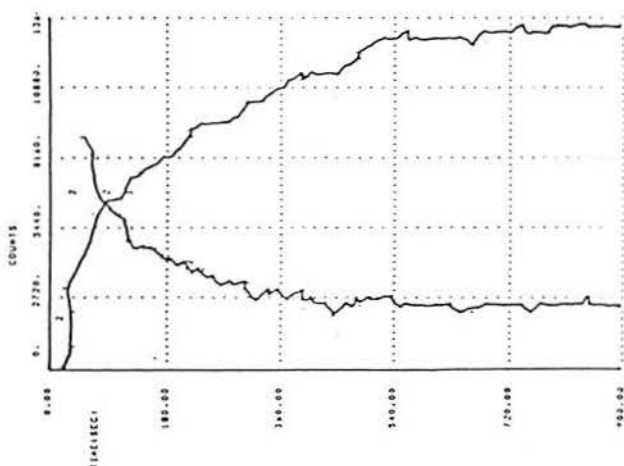
Na figura 5 são apresentadas curvas tempo/atividade de três pacientes avaliados neste estudo.



Caso nº 44

IH = 5,2

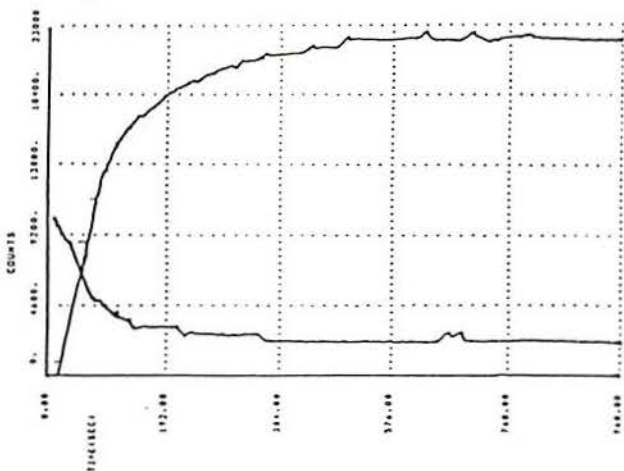
Diagnóstico final:  
HNI



Caso nº 34

IH = 3,4

Diagnóstico final:  
AVB



Caso nº 4

IH = 8,1

Diagnóstico final:  
Lues Congênita

Siglas por ordem alfabética: AVB - atresia de vias biliares; HNI - hepatite neonatal idiopática

FIGURA 5 - CURVAS TEMPO/ATIVIDADE DE TRÊS PACIENTES DESTE ESTUDO

#### 6.3.4 - Relação dos Resultados da Cintilografia Seqüencial de 24 Horas com a Bilirrubinemia Total e de Reação Direta

A seguir serão relacionados os níveis de bilirrubina total e de reação direta no sangue com os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas nos pacientes com CIH (tabelas 9 e 10).

TABELA 9 - RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS EM RELAÇÃO AO NÍVEL DE BILIRRUBINEMIA TOTAL NOS PACIENTES COM CIH

Resultado	Nº de casos	Bilirrubinemia Total (média $\pm$ D.P.) (mg %)	Valor do teste	p
Acerto	15	7,4533 $\pm$ 2,135	-1,92	0,082
Erro	10	11,0900 $\pm$ 5,731		

Teste estatístico: *t de Student*

TABELA 10 - RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS EM RELAÇÃO AO NÍVEL DE BILIRRUBINEMIA DE REAÇÃO DIRETA NOS PACIENTES COM CIH

Resultado	Nº de casos	Bilirrubinemia Direta (média $\pm$ D.P.) (mg %)	Valor do teste	p
Acerto	15	4,2533 $\pm$ 1,562	-1,73	0,109
Erro	10	6,0500 $\pm$ 3,031		

Teste estatístico: *t de Student*

Nesta amostra, de número reduzido, não houve diferença significativa entre os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, em termos de erro ou acerto, com a bilirrubinemia total e de reação direta.

### 6.3.5 - Distribuição dos Pacientes por Idade no Estudo Cintilográfico

Conforme observa-se na tabela 2, foram avaliados 49 pacientes, com idade variando entre 20 e 212 dias de vida por ocasião da cintilografia de vias biliares (média: 77,94; D.P.:  $\pm$  42,98). A tabela 11 apresenta a caracterização dos pacientes quanto à idade por ocasião da cintilografia de vias biliares.

TABELA 11 - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES EM ESTUDO QUANTO À IDADE POR OCASIÃO DA CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES

Idade (dias)	CEH	CIH	Valor do Teste (U)	p
média $\pm$ D.P.	78,37 $\pm$ 41,04	77,52 $\pm$ 43,93		
mediana	65,0	65,0	292,5	0,88
amplitude	24 - 210	20 - 212		

Siglas em ordem alfabética: CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática

Teste estatístico: Mann - Whitney - Wilcoxon

Quanto à idade por ocasião da cintilografia, na média, os pacientes realizaram o teste com mais de oito semanas de vida, independente de terem CIH ou CEH.



## 6.4 - ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

### 6.4.1 - Distribuição dos Pacientes por Faixa Etária por Ocasião do Estudo Histopatológico Hepático

A tabela 12 apresenta a distribuição dos pacientes por faixa etária, por ocasião do estudo histopatológico hepático.

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR FAIXA ETÁRIA NO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

Valor	Frequência	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
1,00	2	4,3	4,3
2,00	4	8,5	12,8
3,00	21	44,7	57,4
4,00	6	12,8	70,2
5,00	6	12,8	83,0
6,00	2	4,3	87,2
7,00	1	2,1	89,4
8,00	5	10,6	100,0
TOTAL	47	100,0	

Valores em dias de vida: 1,00 - 20 a 39; 2,00 - 40 a 59; 3,00 - 60 a 79; 4,00 - 80 a 99; 5,00 - 100 a 119; 6,00 - 120 a 139; 7,00 - 140 a 159; 8,00 - acima de 160.

Média  $\pm$  D.P.: 3,957  $\pm$  1.853; Mediana: 3,000; Amplitude: 7,000 (mínima: 1,000; máxima: 8,000)

Como se vê na tabela 12, apenas seis pacientes realizaram o estudo histopatológico hepático antes de oito semanas de vida, ficando a maioria entre 60 e 119 dias de vida (média  $\pm$  D.P. = 92,53  $\pm$  47,37), cerca de duas semanas após a realização da cintilografia de vias biliares.

Separando-se o total dos pacientes com colestase neonatal entre CIH e CEH, pode-se avaliar a distribuição por idade por ocasião do estudo histopatológico hepático nas tabelas 13 e 14.

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES COM CEH NA DATA DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

Valor	Freqüência	Percentagem	Percentagem cumulativa
1,00	2	8,3	8,3
2,00	1	4,2	12,5
3,00	12	50,0	62,5
4,00	4	16,7	79,2
5,00	1	4,2	83,3
6,00	1	4,2	87,5
7,00	1	4,2	91,7
8,00	2	8,3	100,0
TOTAL	24	100,0	

Valores em dias de vida: 1,00 - 20 a 39; 2,00 - 40 a 59; 3,00 - 60 a 79; 4,00 - 80 a 99; 5,00 - 100 a 119; 6,00 - 120 a 139; 7,00 - 140 a 159; 8,00 - acima de 160.

Média  $\pm$  D.P.: 3,750  $\pm$  1.847; Mediana: 3,000; Amplitude: 7,000 (mínima: 1,000; máxima: 8,000)

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES COM CIH NA DATA DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

Valor	Freqüência	Percentagem	Percentagem cumulativa
2,00	3	13,0	13,0
3,00	9	39,1	52,2
4,00	2	8,7	60,9
5,00	5	21,7	82,6
6,00	1	4,3	87,0
8,00	3	13,0	100,0
TOTAL	23	100,0	

Valores em dias de vida: 1,00 - 20 a 39; 2,00 - 40 a 59; 3,00 - 60 a 79; 4,00 - 80 a 99; 5,00 - 100 a 119; 6,00 - 120 a 139; 7,00 - 140 a 159; 8,00 - acima de 160.

Média  $\pm$  D.P.: 4,174  $\pm$  1.875; Mediana: 3,000; Amplitude: 6,000 (mínima: 2,000; máxima: 8,000).

Não há, como se observa nas tabelas 13 e 14, diferença importante entre os grupos de CEH e CIH quanto à faixa etária na data do estudo histopatológico hepático. Apenas três pacientes com CEH fizeram o teste histopatológico antes das primeiras oito semanas de vida; o mesmo ocorreu com pacientes com CIH.

#### 6.4.2 - Resultado do Estudo das Variáveis Histopatológicas Hepáticas

Através do teste F, selecionaram-se 22 variáveis histopatológicas hepáticas a serem avaliadas no teste da Análise Discriminante. A tabela 15 as apresenta a seguir:

TABELA 15 - VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS SELECIONADAS PELO TESTE F

Variável Histopatológica	Nível de Significância ( $p$ )
1. Hiperplasia epitelial	0,0011
2. Colangite	0,0073
3. Fibrose peri-ductal	0,0214
4. Necrose focal	0,0285
5. Colestase em hepatócitos	0,0197
6. Colestase em canalículos	0,0044
7. Colestase em células de Kupffer	0,0126
8. Pontes porta-centro	0,0435
9. Fibrose	0,0048
10. Edema	0,0268
11. Proliferação ductal portal	0,0000
12. Proliferação ductal peri-portal	0,0000
13. Focos de metaplasia mielóide	0,0004
14. Colestase geral	0,0000
15. Colestase portal	0,0001
16. Colestase em ductos interlobulares	0,0008
17. Colestase em ductos neoformados	0,0001
18. Colestase em macrófagos	0,0001
19. Colestase lobular	0,0005
20. Pseudoácinos II	0,0003
21. Pontes porta-porta	0,0006
22. Expansão portal	0,0001

Através do teste da Análise Discriminante, foram consideradas mais significantes na separação entre CIH e CEH as seguintes variáveis, apresentadas na tabela 16, acompanhadas pelos coeficientes da função discriminante canônica em ordem decrescente quanto ao seu valor:

TABELA 16 - VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS MAIS SIGNIFICANTES NA SEPARAÇÃO ENTRE CIH E CEH PELO TESTE DA FUNÇÃO DISCRIMINANTE

Variável Histopatológica	Coefficiente da Função Discriminante Canônica
1. Proliferação ductal peri-portal	- 0,44342
2. Proliferação ductal portal	- 0,32899
3. Expansão portal	- 0,30354
4. Colestase em ductos neoformados	- 0,26593
5. Colestase portal	- 0,25241
6. Focos de metaplasia mielóide	+ 0,24917
7. Pontes porta-porta	- 0,22414
8. Necrose Focal	- 0,19082
9. Colestase em canalículos	- 0,17636
10. Fibrose peri-ductal	- 0,14359
11. Pontes porta-centro	- 0,10213

A correlação canônica do teste foi de 0,9237 e a significância do teste foi de 88,24%.

Observa-se que a sexta variável, focos de metaplasia mielóide, apresenta um coeficiente da função discriminante canônica com sinal positivo, sendo a única variável que se relaciona com o diagnóstico de causa não-obstrutiva extra-hepática; as demais variáveis, com sinal negativo, apontam para o diagnóstico de CEH.

Consideram-se significantes, no teste da Análise Discriminante, coeficientes da função discriminante canônica em torno de 0,3000 (Hair, Anderson e Tatham, 1987). As variáveis de 8 a 11, contribuem muito pouco para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal.

A seguir são apresentadas as variáveis histopatológicas hepáticas com maior poder de discriminação entre CEH e CIH neste estudo (figuras 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12):

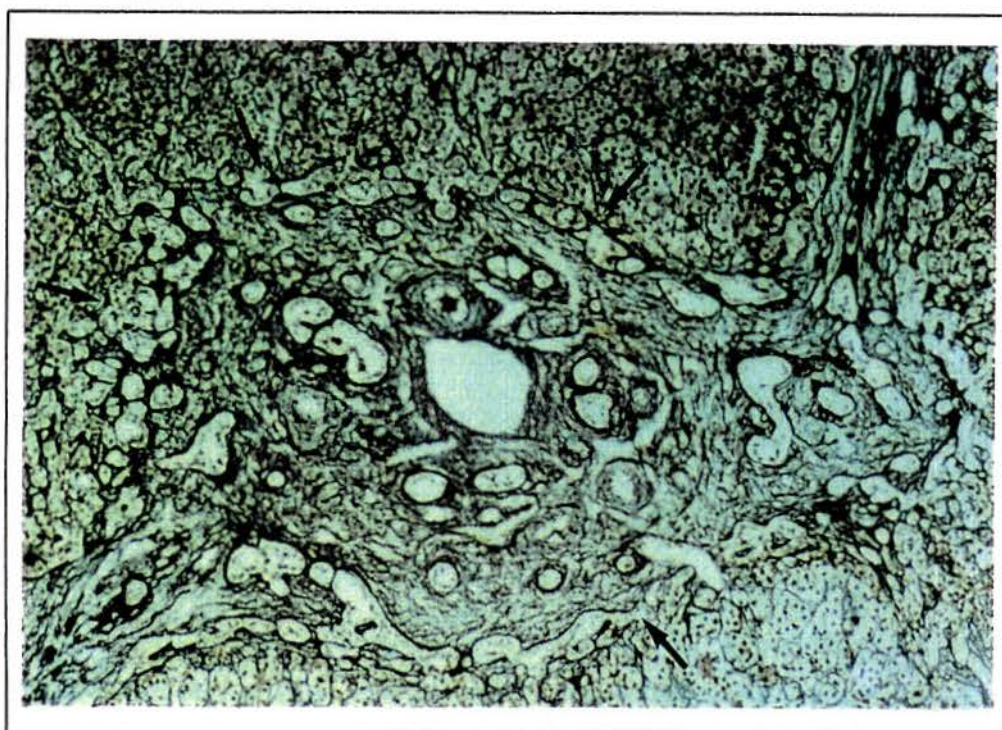


FIGURA 6 - PROLIFERAÇÃO DUCTAL PERI-PORTAL (RETICULINA 100X)

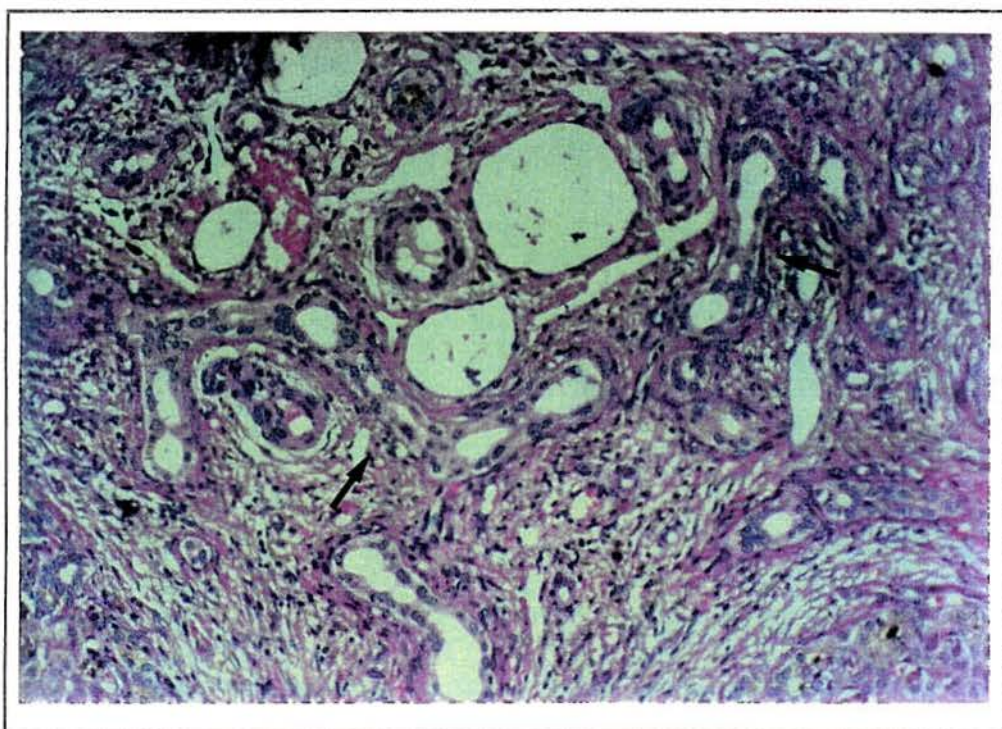


FIGURA 7 - PROLIFERAÇÃO DUCTAL PORTAL (HEMATOXILINA-EOSINA 200X)

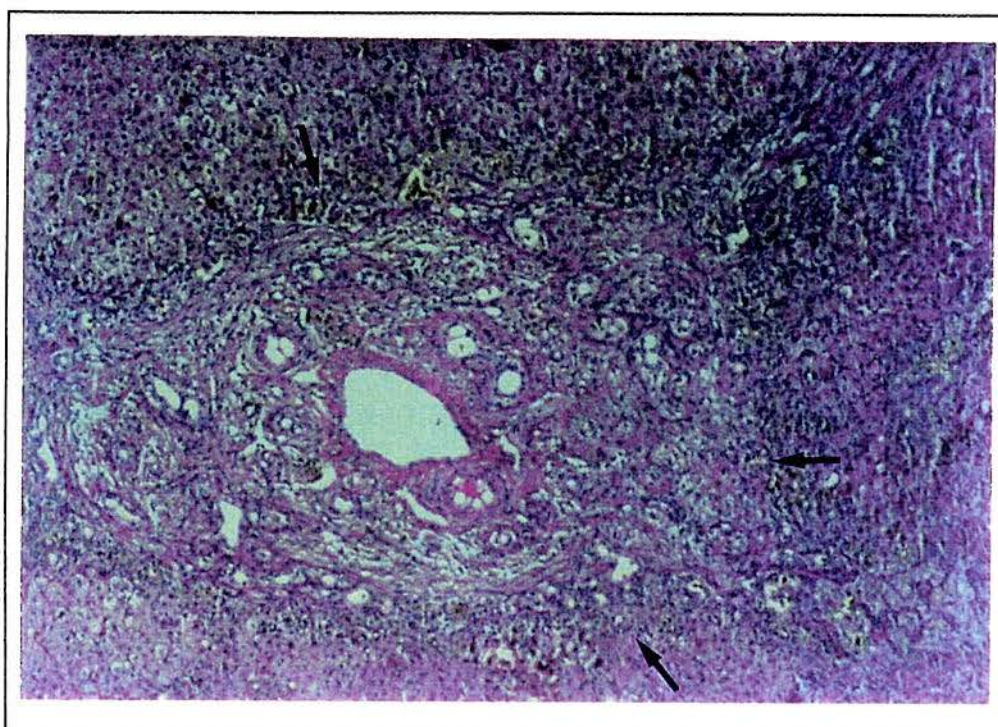


FIGURA 8 - EXPANSÃO PORTAL (HEMATOXILINA-EOSINA 100X)

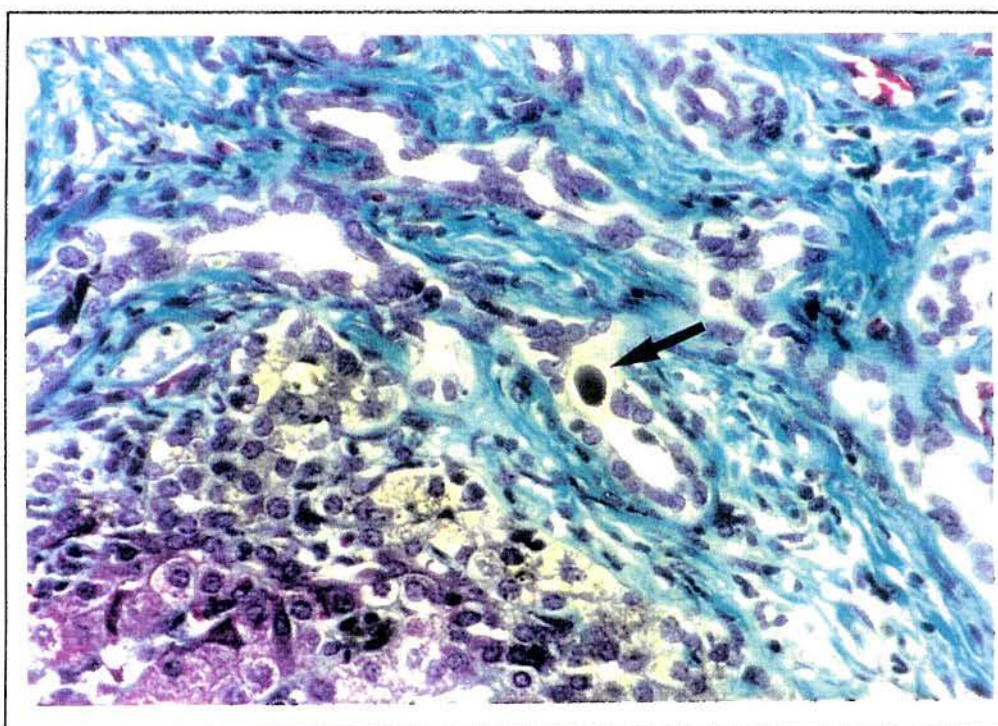


FIGURA 9 - COLESTASE EM DUCTOS NEOFORMADOS (TRICRÔMICO VERDE 400X)

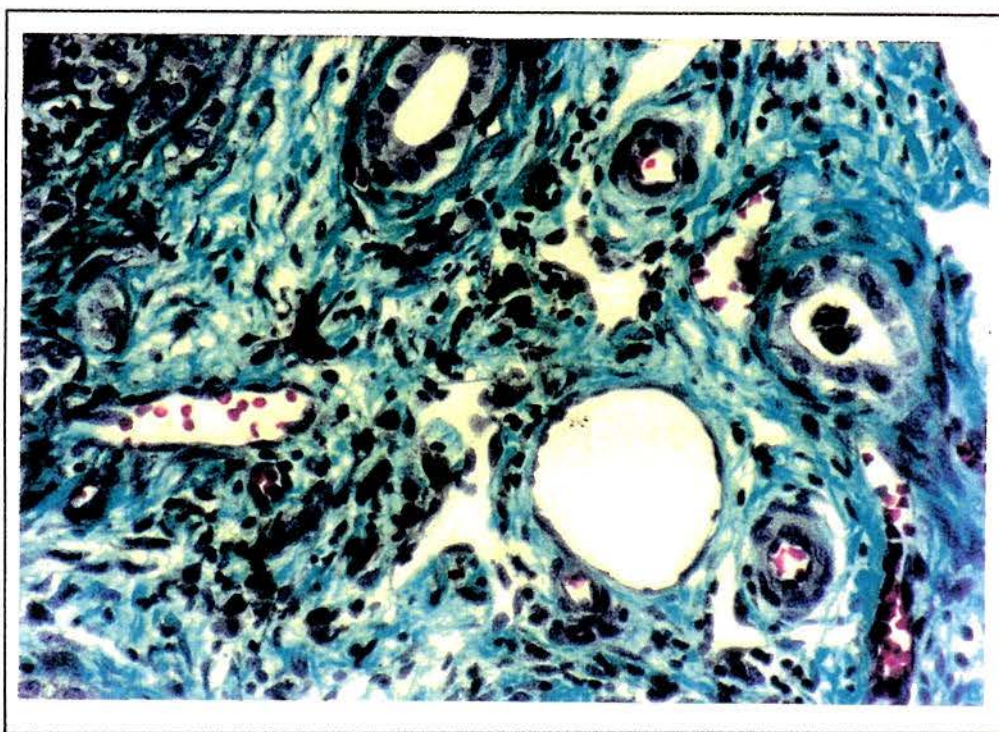


FIGURA 10 -COLESTASE PORTAL (TRICRÔMICO VERDE 400X)

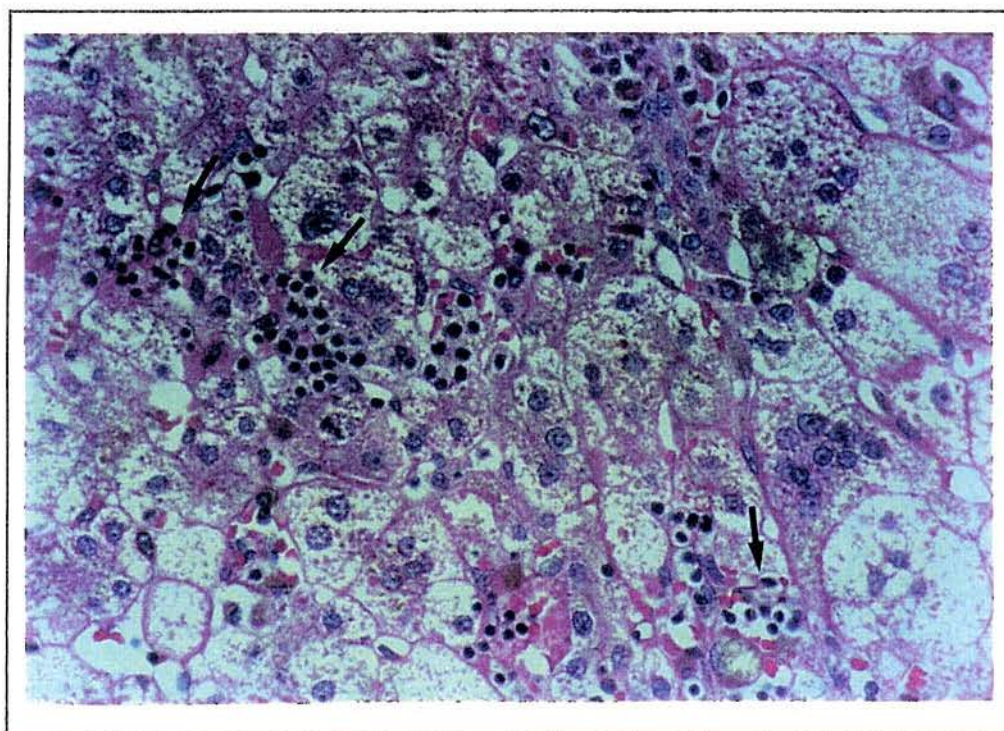


FIGURA 11 - FOCOS DE METAPLASIA MIELÓIDE (HEMATOXILINA-EOSINA 400X)

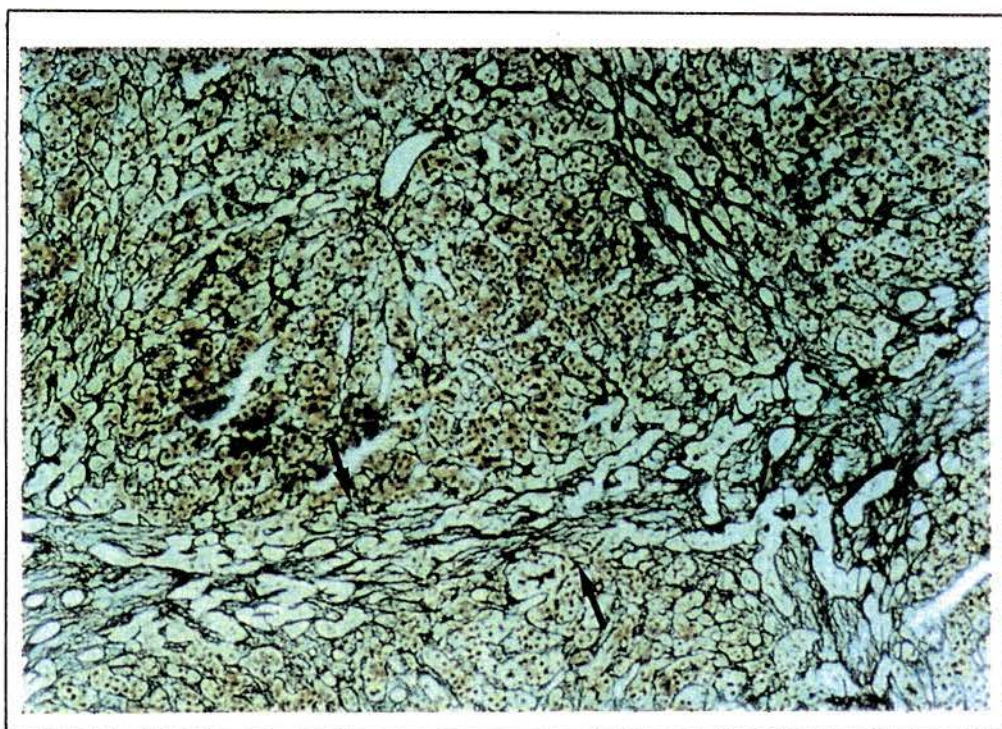


FIGURA 12 - PONTES PORTA-PORTA (RETICULINA 100X)



Quatro casos foram incorretamente classificados pelo teste da Análise Discriminante: foram eles os casos de nº 1, 37, 39 e 46.

O caso nº 1, AVR, portador de AVB, com 110 dias de vida na data da biópsia hepática em cunha, apresentava cirrose, o que impossibilitou a avaliação de expansão portal e pontes porta-porta. Tinha proliferação ductal peri-portal severa, proliferação ductal portal severa, colestase em ductos neoformados severa, colestase portal severa e ausência de metaplasia mielóide. A impressão diagnóstica do patologista foi PBEH. O teste da Análise Discriminante colocou-o no grupo das CIH.

O caso nº 37, RMM, com 52 dias de vida por ocasião da biópsia hepática percutânea, apresentava proliferação ductal portal severa, proliferação ductal peri-portal moderada-severa, colestase portal severa, colestase em ductos neoformados severa, focos de metaplasia mielóide ausentes, expansão portal moderada-leve e pontes porta-porta em padrão severo. A impressão diagnóstica foi PBEH, mas o paciente apresentava HNI. O teste da Análise Discriminante colocou-o no grupo das CEH.

O caso nº 39, RP, com 76 dias de vida na data da biópsia hepática em cunha, apresentava proliferação ductal portal severa, proliferação ductal peri-portal severa, colestase portal moderada-severa, colestase em ductos neoformados moderada-severa, focos de metaplasia mielóide em padrão leve, expansão portal moderada-severa e pontes porta-porta em padrão moderado-severo. A impressão diagnóstica foi PBEH. O teste da Análise Discriminante o considerou pertencente à CIH. O diagnóstico final foi AVB.

O caso nº 46, WB, 64 dias de vida na data da biópsia em cunha, apresentava proliferação ductal portal ausente, proliferação ductal peri-portal ausente, colestase portal ausente, colestase em ductos neoformados ausente, focos de metaplasia mielóide em padrão leve, expansão portal ausente e pontes porta-porta em padrão leve. A impressão diagnóstica foi PP, mas o diagnóstico final foi

AVB. O teste da Análise Discriminante enquadró-o no grupo das CIH.

#### 6.4.3 - Relação entre Idade dos Pacientes e as Variáveis Histopatológicas Hepáticas Discriminantes entre CIH e CEH

A seguir é apresentada a tabela 17, na qual se relaciona a idade dos pacientes, por ocasião do estudo histopatológico hepático, e a significância das variáveis selecionadas no teste da Análise Discriminante nos pacientes estudados.

TABELA 17 - VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS DISCRIMINANTES ENTRE CIH E CEH EM RELAÇÃO À IDADE DOS PACIENTES

---

Pacientes com menos de 60 dias de vida  
n = 6

---

Variável	X <sup>2</sup>	Nível de significância
-	-	-

---

(cont.)

(Cont.)

Pacientes com 60 ou mais dias de vida  
n = 41

Variável	X <sup>2</sup>	Nível de significância
- Proliferação ductal peri-portal	11,99648	0,00053
- Proliferação ductal portal	16,08518	0,00006
- Focos de metaplasia mielóide	8,82869	0,00297
- Colestase portal	13,96010	0,00019
- Colestase em ductos neoformados	17,89688	0,00002
- Pontes porta-porta	11,30285	0,00077

Teste estatístico: Qui quadrado com correção

Em apenas seis casos a idade foi menor que 60 dias de vida na data da coleta do material histopatológico. Nenhuma variável histopatológica hepática discriminou entre CIH e CEH antes dos dois meses de idade.

Após 60 dias de vida todas as variáveis selecionadas pelo teste da Análise Discriminante, exceto expansão portal, foram importantes no diagnóstico diferencial entre CIH e CEH. As variáveis com maior nível de significância foram proliferação ductal portal e colestase em ductos neoformados.

#### 6.4.4 - Resultados do Estudo Histopatológico Hepático

A seguir apresenta-se a tabela 18 com os resultados do estudo histopatológico hepático.

TABELA 18 - RESULTADOS DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

Nº do Caso	Identificação	Idade no Estudo Histopatológico (dias de vida)	Impressão Diagnóstica no Estudo Histopatológico	Diagnóstico Final
1	AVR	110	a) PBEH	AVB
2	APM	62	b) PP	HNI
3	BT	72	a) PBEH	HNI
4	CRS	62	b) PP	Lues Congênita
5	DMF	113	a) PBEH	HNI
6	DMM	216	b) PBEH	AVB
7	DB	67	a) PBEH	AVB
8	EFM	102	a) PP	HNI
9	ES	78	a) PBEH	AVB
10	EMS	177	a) PBEH	HNI
11	FDM	69	a) PBEH	AVB
12	FF	115	b) PP	HNI
13	FFP	65	b) PP	HNI
14	FCT	74	a) PP	HNI
15	GC	72	a) PBEH	AVB
16	GSC	78	a) PBEH	AVB
17	JAM	255	a) PBEH	AVB
18	JAS	171	b) PP	HNI
19	JGS	109	b) PP	HNI
20	JGB	91	a) PBEH	HNI
21	KS	39	a) PBEH	AVB
22	LFM	55	a) PBEH	HNI
23	LO	154	a) PBEH	AVB
24	LSR	98	a) PBEH	AVB
25	LR	55	a) PBEH	AVB
26	LNP	127	a) PBEH	AVB
27	MEL	90	a) PBEH	AVB
28	MRS	108	b) PP	HNI
29	NT	63	a) PBEH	HNI
30	OBS	83	a) PBEH	AVB
31	PSB	124	b) PP	HNI
32	PV	64	a) PBEH	AVB
33	MA	40	a) PBEH*	HNI
34	RFL	65	a) PBEH	AVB
35	RFP	86	a) PP	HNI
36	RMR	99	a) PBEH	AVB
37	RMM	52	b) PBEH	HNI
38	RSP	216	a) PBEH	Caroli
39	RP	76	a) PBEH	AVB
40	RMO	26	a) PBEH	AVB
41	RCT	67	a) PP	Alagille
42	TB	69	a) PBEH	AVB
43	TMZ	60	a) PBEH	AVB
44	TSV	77	b) PP	HNI
45	TAM	70	a) PBEH	AVB
46	WB	64	a) PP	AVB
47	VGC	64	a) PP	HNI

Siglas: AVB-atresia de vias biliares; HNI-hepatite neonatal idiopática; PBEH - padrão biliar extra-hepático; PP - padrão parenquimatoso; a) biópsia em cunha; b) biópsia percutânea; \* material de necrópsia.

No total de 47 casos estudados houve dez erros diagnósticos pelo método histopatológico, dando uma freqüência de acerto de 78,7%. Nove dos dez erros diagnósticos foram casos de CIH, falsamente interpretados como CEH; em apenas um caso (4,2%) a AVB foi interpretada como tendo PP.

Quanto ao controle de qualidade do teste houve 100% de concordância entre a 1ª e a 2ª avaliação das 11 lâminas reexaminadas pelo patologista

#### 6.5 - COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS, DO ÍNDICE HEPÁTICO E DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO NA AVALIAÇÃO DA COLESTASE NEONATAL

A seguir é apresentada a tabela 19 onde são comparados os resultados dos três testes diagnósticos utilizados neste estudo.

TABELA 19 - COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS, EM ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO, DO ÍNDICE HEPÁTICO E DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL

Teste	Nº de Casos	Sens. (%)	Esp. (%)	VPP (%)	VPN (%)
Cintilografia Seqüencial - Retrospectivo	26	100	45,5	71,4	100
Cintilografia Seqüencial - Prospectivo	23	100	71,4	69,2	100
Cintilografia Seqüencial - Retrospectivo e Prospectivo	49	100	60	70	100
Índice Hepático	23	100	42,8	52,9	100
Estudo Histopatológico Hepático	47	95,8	60,9	71,9	93,4

Siglas por ordem alfabética: Esp. - especificidade; Sens. - sensibilidade; VPN - valor preditivo negativo; VPP - valor preditivo positivo.

Observa-se que nos testes cintilográficos, tanto na cintilografia seqüencial de 24 horas, em estudo retrospectivo e prospectivo, quanto no Índice Hepático a sensibilidade foi de 100%. Isto demonstra que nenhum paciente excretou o traçador para o intestino, ou teve IH maior que cinco, sendo portador de CEH. A sensibilidade do estudo histopatológico hepático não foi de 100%, já que um dos 24 casos de AVB foi considerado como tendo PP na impressão diagnóstica. A especificidade variou entre 42,8%, no IH, a 71,4%, no estudo prospectivo da cintilografia seqüencial de 24 horas. Em todos os testes, portanto, a especificidade foi pequena. O mesmo ocorreu com o valor preditivo positivo, o qual foi maior no estudo histopatológico hepático, com 71,9%. Neste trabalho os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, em estudo prospectivo, e do estudo histopatológico hepático são muito semelhantes. O Índice Hepático mostrou-se pouco confiável, devido à exígua especificidade e baixo valor preditivo positivo.

## 7 - DISCUSSÃO

### 7.1 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Relativamente ao método cintilográfico, a divisão em estudo retrospectivo e prospectivo, bem como o número reduzido de pacientes avaliados através do Índice Hepático (n=23), podem ter determinado um viés na apreciação dos resultados dos testes. Um maior número de casos talvez produzisse resultados diferentes.

Com relação ao estudo histopatológico hepático, no caso nº 33 o paciente faleceu antes que se pudesse realizar biópsia, havendo apenas lâminas de necrópsia, o que pode ter interferido nos resultados.

Os casos nº 48 e 49 não foram submetidos à biópsia, já que o diagnóstico foi feito sem a necessidade desta, e o tratamento instituído. Foram utilizados ainda assim, pois haviam sido avaliados pelo Índice Hepático.

Devido à impossibilidade técnica de aumentar o número de casos a serem comparados quanto aos resultados dos testes diagnósticos, já que o computador ligado à gama câmera do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ficou desativado (o que impossibilitaria o cálculo do Índice Hepático), optou-se por utilizar a casuística disponível, independente do cálculo de tamanho de amostra. Calculou-se o poder dos testes após a conclusão da coleta dos dados. A probabilidade de que os resultados dos testes demonstrassem diferença estatisticamente significativa entre os dados, caso esta existisse, ficou entre 60 e 70%. Portanto o erro beta destes testes situou-se entre 0,3 e 0,4.

Quanto ao delinamento do estudo, houve seis casos em que não foi seguida a regra segundo a qual todos os pacientes com excreção intestinal do radiotraçador fariam biópsia percutânea, e aqueles sem excreção sofreriam biópsia cirúrgica. Os casos nº 2 e 6 não tiveram excreção, mas foram submetidos à biópsia percutânea. Os casos nº 29, 35, 41 e 47 excretaram o radiofármaco para o duodeno, mas submeteram-se à biópsia em cunha. Isso ocorreu devido a dificuldades técnicas na execução dos procedimentos.

## 7.2 - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

### 7.2.1 - Caracterização dos Pacientes Quanto ao Sexo e Etiologia

Relativamente ao sexo dos pacientes, houve diferença importante no grupo das CIH, com predominância de meninos, o que concorda com Alagille (1977), Eliot e cols. (1977) e Zerbini (1985). Na casuística japonesa de Shiraki, Okada e Tanimoto (1987) descreve-se a preponderância de meninas entre os casos de AVB. Henriksen, Drabløe e Aagaard (1981) concordam com esse achado.

Neste estudo não houve diferença importante na distribuição por sexo na CEH.

Quanto à distribuição dos pacientes, segundo a etiologia da colestase (tabela 3), 49% dos pacientes tinham CEH e 51% CIH. Em uma casuística de 1046 pacientes, Trivedi, Mieli-Vergani e Mowat (1992) encontraram 35,5% de casos com CEH e 64,5% de casos de CIH; a AVB contribuiu com 32,2% dos casos e a HNI com 31,6%. No estudo de 500 casos vistos por diversos autores, Balistreri (1991) encontrou 25 a 30% de casos de AVB e 55 a 66% de casos com CIH, representando a HNI 35 a 40% do total. No trabalho de Zerbini (1985), encontrou-se CEH em 39,7% dos casos e CIH em 56,4%.

Neste estudo, foi encontrado 41% de casos de HNI; ela representa 82% do total de casos de CIH. Nos casos de Trivedi, Mieli-Vergani e Mowat (1992) ela representa 49% do total de 675 casos de CIH. Houve neste estudo, portanto, uma alta incidência de casos de AVB e o diagnóstico de HNI ocorreu em alta percentagem; este último dado deveu-se, provavelmente, a dificuldades no diagnóstico diferencial entre as diversas causas de CIH, no período de 1984 a 1991. Em cinco pacientes foi possível um diagnóstico específico dentro das causas de CIH: um caso de lues congênita, um de doença de Caroli, um de síndrome de Alagille, um de galactosemia e um de sepsis.



### 7.2.2 - Anomalias Extra-hepáticas Congênicas Associadas à Colestase Neonatal

Quanto às anomalias extra-hepáticas congênicas associadas à colestase neonatal neste estudo, elas foram encontradas em nove pacientes (excluído o caso nº 41, com síndrome de Alagille), o que representa 18,8% dos 48 casos avaliados (tabela 4). Destes nove pacientes, cinco tinham CIH e quatro, CEH (tabela 5). Quatro dos 24 pacientes com AVB (16,7%) apresentaram anomalias extra-hepáticas congênicas associadas. Isto está de acordo com os achados dos grandes centros (Howard, 1992). Segundo Silveira e cols. (1991), malformações como *situs inversus*, polisplenia ou má-rotação intestinal são elementos a serem considerados no diagnóstico diferencial da colestase neonatal como indicativos da presença de AVB. Nesse trabalho, avaliando 237 pacientes com AVB, os autores encontraram anomalias associadas em 20% dos casos. Entre as anomalias, 60% eram cardiovasculares, 47% eram digestivas e 40% esplênicas. O síndrome de polisplenia ocorreu em 13 pacientes, nove dos quais apresentavam veia porta pré-duodenal e sete, má-rotação intestinal. Já no presente estudo, curiosamente, foi observado um caso com dextrocardia e polisplenia, em paciente com HNI (nº 3 da tabela 4). Não há registro na literatura de caso semelhante. Foi encontrada dextrocardia no caso nº 36 e má-rotação intestinal no caso nº 46, ambos pacientes com AVB. As anomalias mais freqüentes nos casos de AVB deste estudo estão entre as cardiovasculares (33,3%) e digestivas (33,3%).

### 7.3 - CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES

Em sua experiência, Altman e Abramson (1985) consideraram a cintilografia seqüencial de 24 horas como

teste mais confiável na avaliação da colestase neonatal. Em 50 casos obtiveram um índice de acerto de 96%, com dois "falsos-positivos", ou seja, pacientes sem CEH que não excretaram o radiotraçador para o intestino. O primeiro deles tinha HNI severa e não usou fenobarbital antes do teste; o outro tinha fibrose cística, apresentando obstrução de vias biliares extra-hepáticas por bile espessa.

Neste estudo a cintilografia seqüencial de 24 horas, quando feita por diversos observadores, segundo mostra a tabela 6, gerou uma percentagem de erro diagnóstico de 23,1%. Destes casos, quatro tinham HNI, e um deles doença de Caroli. Todos haviam feito uso de fenobarbital.

Já no estudo prospectivo, conforme pode ser observado na tabela 7, o índice de acerto diagnóstico ficou em 82,6%. Todos os casos em que houve erro diagnóstico eram pacientes com HNI.

Todos os erros foram "falsos-positivos", ou seja, casos sem CEH com EI-, o que concorda com os achados da literatura (Jaw e cols., 1984; Cox e cols., 1987; El-Tumi e cols., 1987; Spivak e cols., 1987; Rosenthal, Miller e Sinatra, 1989; Tolia, Kuhns e Dubois, 1989).

Quanto ao Índice Hepático, conforme se observa na tabela 8, nos 23 casos estudados houve um índice de acerto diagnóstico de 65,2%. Todos os erros diagnósticos foram pacientes com HNI. O Índice Hepático, quando avaliado em pacientes com AVB, jamais apresentou valor igual ou superior a cinco, o que concorda com a afirmação de El-Tumi e cols. (1987). Do ponto de vista farmacocinético, isto sugere que na AVB há, nos primeiros dez minutos após a injeção endovenosa do radiotraçador, uma baixa captação hepática do mesmo e não a boa captação observada pela avaliação meramente qualitativa (Rosenthal, 1982; Gerhold e cols., 1983). O achado de uma baixa captação hepática do radiotraçador nos primeiros dez minutos de avaliação, refletida num IH inferior a cinco, neste estudo, concorda com as afirmações de Knodell e cols. (1984) e de El-Tumi e cols. (1987) quanto a esse aspecto. Knodell e cols., em

estudo com animais, bem como Joshi, George e Perrillo (1981), não foram capazes de diferenciar CEH e CIH com base na avaliação visual subjetiva da captação hepática, havendo superposição deste dado entre os dois grupos.

Ainda segundo El-Tumi e cols. (1987), um IH menor do que 4,3 sugere fortemente AVB. Neste estudo, sete dos oito casos em que houve erro diagnóstico, eram pacientes portadores de HNI que tiveram IH abaixo de 4,3, conforme se observa na tabela 8. A única exceção (caso nº 29) apresentou IH de 4,4. Os achados deste estudo, portanto, não concordam com os de El-Tumi e cols. (1987).

#### 7.3.1 - Relação entre Bilirrubinemia Total e de Reação Direta e os Resultados da Cintilografia Sequencial de 24 Horas

Nos 25 casos de CIH estudados, não foi encontrada relação entre os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas e o nível de bilirrubinemia, total ou de reação direta, inferindo-se que o nível de bilirrubinemia não influenciou sobre o índice de erros deste teste. Chervu, Nunn e Loberg (1982) indicam a bilirrubina sérica como sendo um competidor "*in vivo*" com o radiofármaco. Os resultados deste trabalho, contudo, apesar da amostra ser de número reduzido, concordam com os de Joshi, George e Perrillo (1981) e Manolaki e cols. (1983) que, em seus estudos, não perceberam influência, mesmo de altos níveis de bilirrubinemia sobre os resultados da cintilografia de vias biliares. Knodell e cols. (1984) afirmam que a bilirrubina não-conjugada não compete com sítios de ligação ou proteínas transportadoras da membrana celular ou citosol, também não exercendo ação tóxica sobre a membrana. Para eles as alterações na captação do radiotraçador, em pacientes com colestase, decorrem de anomalias generalizadas na função da membrana celular ou na atividade metabólica do hepatócito, produzidas pelo quadro coleestático, não sendo o

produto de alterações seletivas no transporte do radiotraçador no hepatócito. Embora não tenham dosado os ácidos biliares em seus experimentos com animais, os autores sugerem que eles poderiam contribuir para as alterações no transporte do radiotraçador, vistas na colestase, seja por um efeito detergente nos fosfolipídios da membrana ou outro tipo de mecanismo.

### 7.3.2 - Comparação dos Resultados da Cintilografia Seqüencial de 24 Horas Neste Trabalho com a Encontrada em Outros Estudos

A seguir é apresentada a tabela 20 que compara os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, em estudo retrospectivo e prospectivo, neste estudo com os achados de outros autores.

TABELA 20 - RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA SEQÜENCIAL DE 24 HORAS NESTE ESTUDO EM COMPARAÇÃO COM OUTROS AUTORES

Autores	Ano do Estudo	Nº de Casos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Jaw e cols.	1984	23	100,0	78,9
Tolia e cols.	1986	28	100,0	54,4
Tolia, Kuhns e Dubois	1989	49	100,0	45,7
Spivak e cols.	1987	28	100,0	53,0
El-Tumi e cols.	1987	54	100,0	79,0
Cox e cols.	1987	33	100,0	67,0
Rosenthal, Miller e Sinatra	1989	26	100,0	93,0
Fernandes e cols.	1993	51	96,0	56,0
ESTE ESTUDO:				
retrospectivo		26	100,0	45,5
prospectivo		23	100,0	71,4

Como se observa na tabela 20, embora o índice de erro encontrado na tabela 7 para a cintilografia seqüencial de 24 horas seja elevado, a especificidade do teste está na média daquelas encontradas em outros estudos. A especificidade do teste tem variado em outros estudos entre 45,7% a 93%, e a especificidade do método nesta casuística chega a 71,4% no estudo prospectivo. A sensibilidade é de 100% em geral. Fernandes e cols. (1993), em recente estudo, apresentam 96% de sensibilidade.

### 7.3.3 - Dificuldades na Interpretação da Cintilografia Seqüencial de 24 Horas

O incremento na especificidade da cintilografia seqüencial de 24 horas quando realizada por apenas um observador, em comparação com a realização do teste por diferentes observadores, conforme demonstra-se na tabela 20, aponta para a importância do conhecimento das dificuldades de interpretação do método. Segundo El-Tumi e cols. (1987), há três problemas importantes na interpretação da cintilografia por meio dessa abordagem: 1º) a decisão de se o isótopo está nos rins, no intestino, na bexiga ou na vesícula é totalmente subjetiva; 2º) naquelas crianças com CIH severa e lenta excreção do traçador, o isótopo pode entrar no intestino somente 12, 18 ou 24 horas após, tempo no qual já não é detectável; e 3º) é um teste que consome tempo, requerendo imagens repetidas a intervalos de 20 minutos por até 24 horas.

Relativamente ao primeiro item dos problemas apontados por El-Tumi e cols. na interpretação da cintilografia seqüencial de 24 horas, a experiência do observador parece ser importante para a correta identificação do traçador no intestino. Quanto ao segundo item, é uma dificuldade inerente ao próprio teste, responsável por erro diagnóstico mesmo em mãos de observadores experimentados.

#### 7.3.4 - Caracterização dos Pacientes Quanto à Idade por Ocasião da Cintilografia de Vias Biliares

A idade dos pacientes no momento da cintilografia (tabela 11) variou entre 20 e 212 dias (média: 79,94; desvio padrão: 42,54). Esta idade reflete o momento em que os pacientes chegaram para a investigação e a média está acima da idade ideal para a realização da portoenteroanastomose. Na experiência de Mowat (1987), em uma série de 149 casos operados, 71% dos pacientes submetidos à portoenteroanastomose até 56 dias de vida tornaram-se anictéricos, diminuindo esta proporção para 25% a 35% naqueles operados mais tarde. Segundo Ohi e cols. (1990) a sobrevida em dez anos dos pacientes operados antes de 60 dias de vida, em sua casuística, foi de 73%, havendo decréscimo para apenas 13% entre aqueles operados após 91 dias. Mas este atraso no encaminhamento dos pacientes com colestase é referido em outros países. Matsui (1987) observou que em um grupo de pacientes estudado, dois terços dos médicos que avaliaram casos de AVB com um mês de idade não reconheceram a colestase, "a qual é menos óbvia ao exame físico do que a icterícia por leite materno". Em sua casuística, apenas 32% dos pacientes com AVB foram operados com menos de 60 dias de vida. Segundo Trivedi, Mieli-Vergani e Mowat (1992) a detecção tardia da colestase neonatal é ocorrência comum no Reino Unido. Nesse estudo, os autores recomendam uma triagem na população de neonatos ictericos com mais de 14 dias de vida através da busca de bilirrubina no exame qualitativo de urina e da dosagem de bilirrubina de reação direta no sangue periférico, para a detecção precoce da colestase neonatal. No caso de fezes acólicas por dois ou três dias, o paciente deve ser, então, encaminhado a um serviço de hepatologia onde seja possível realizar-se a cirurgia de Kasai.

## 7.4 - ESTUDO HISTOPATOLÓGICO HEPÁTICO

### 7.4.1 - Estudo das Variáveis Histopatológicas Hepáticas

Neste trabalho procurou-se utilizar um protocolo histopatológico da colestase neonatal, baseado naquele desenvolvido por Zerbini (1985), como forma de selecionar aquelas variáveis mais discriminantes entre CEH e CIH em um grupo de pacientes com colestase neonatal. Segundo Dahms (1991), há mais semelhanças do que diferenças entre esses dois grupos de causa de colestase. Apenas através da aquisição de familiaridade com o método diagnóstico e com o uso de um protocolo histopatológico, além do conhecimento das sutilezas que envolvem a severidade das manifestações histológicas em diferentes faixas etárias, é possível aumentar a eficácia do teste.

Neste estudo, utilizando-se o teste estatístico da Análise Discriminante, foram selecionadas as seguintes variáveis, por seu poder de diferenciar CIH e CEH (vide tabela 16): 1º) proliferação ductal peri-portal; 2º) proliferação ductal portal; 3º) expansão portal; 4º) colestase em ductos neoformados; 5º) colestase portal; 6º) focos de metaplasia mielóide; e 7º) pontes porta-porta.

As variáveis necrose focal, colestase em canalículos, fibrose peri-ductal e pontes porta-centro, embora tenham sido selecionadas apresentaram um coeficiente de função discriminante canônica muito baixo (Hair, Anderson e Tatham, 1987), mostrando-se pouco discriminantes entre CEH e CIH.

O quadro 7 apresenta as variáveis discriminadoras entre CEH e CIH segundo diversos autores, incluindo este estudo.

QUADRO 7 - VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS DISCRIMINADORAS ENTRE CEH e CIH SEGUNDO DIVERSOS AUTORES

Autor	Indica CEH	Indica CIH
Kasai, Yakovac e Koop (1962)	Fibrose portal, proliferação ductal portal, colestase em ductos neoformados, colestase em células de Kupffer, expansão portal severa, fibrose lobular acentuada, com distorção da arquitetura lobular mesmo antes dos seis meses de idade.	Alterações degenerativas hepatocitárias e transformação gigante-celular mais acentuada.
Bennett (1964)	Proliferação ductal portal (especialmente antes das primeiras 3 ou 4 semanas de vida), fibrose portal. "Infartos biliares" (patognômicos de AVB).	Fibrose intralobular, destruição precoce.
Brough e Bernstein (1969)	Proliferação ductal portal - critério mais importante. Outros: colestase em ductos neoformados e hipertrofia dos ramos da artéria hepática.	—
Brough e Bernstein (1974)	Proliferação ductal portal difusa - critério mais importante. Outros: proliferação de ductos nas periferias dos espaços-porta.	—
Shiraki, Okada e Tanimoto (1987)	Colestase em ductos neoformados - variável mais específica.	—
ESTE ESTUDO	Proliferação ductal periportal, proliferação ductal portal, expansão portal, colestase em ductos neoformados, colestase portal, pontes porta-porta.	Focos de metaplasia mielóide.

Siglas p/ ordem alfabética: CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática



Os achados deste estudo concordam, de maneira geral, com aqueles descritos por outros autores (quadro 7). Para Kasai, Yakovac e Koop (1962), na colestase neonatal de causa extra-hepática obstrutiva ocorre fibrose portal, proliferação ductal portal, colestase nos ductos neoformados colestase em células de Kupffer, expansão portal severa, com pontes porta-porta e fibrose lobular acentuada, ocorrendo distorção da arquitetura lobular mesmo antes dos seis meses de idade. Os autores observam alterações degenerativas dos hepatócitos e transformação giganto-celular mais acentuadas na colestase de causa intra-hepática.

Neste estudo foram encontrados, também, proliferação ductal portal e colestase em ductos neoformados como variáveis discriminadoras entre CEH e CIH.

Quanto à fibrose portal, cabe esclarecer que ela é um dos elementos que caracteriza a expansão dos espaços-porta nos pacientes com CEH, além de edema e proliferação ductal portal (Dahms, 1991; Zerbini, 1985). Os achados deste estudo concordam com os de Kasai, Yakovac e Koop, exceto quanto ao que se relaciona às variáveis que eles dizem ser sugestivas para o diagnóstico de CIH. Neste estudo, a transformação giganto-celular foi um achado inespecífico. Brough e Bernstein (1969) encontraram transformação giganto-celular de intensidade severa em 25% dos casos de AVB. Mowat (1987) aponta essa mesma frequência para o achado de transformação giganto-celular na AVB. Para Zerbini (1985) a presença de gigantócitos mostrou-se um dado inespecífico na avaliação da colestase neonatal. A transformação giganto-celular decorre da fusão sincicial de vários hepatócitos (Desmet, 1992) e tem significado biológico desconhecido. Ao contrário do que observaram Craig e Landing (1952) é uma variável histopatológica mais específica quanto à idade do que quanto à doença do paciente, não servindo como marcador de CIH.

Segue o quadro 8, que relaciona as diferentes causas de transformação giganto-celular no neonato, segundo Dahms (1991).

---

**QUADRO 8 - CAUSAS DE TRANSFORMAÇÃO GIGANTO-CELULAR NO NEONATO**

---

Hepatite Neonatal Idiopática  
Atresia de Vias Biliares  
Deficiência de Alfa-1-Antitripsina  
Tirosinemia  
Galactosemia  
Doença de Niemann-Pick  
Doença de Gaucher  
Doença de Wolman  
Anormalidades cromossômicas  
Trissomia do 18, síndrome de Turner  
Defeito de metabolismo dos ácidos biliares  
Infecções virais (rubéola, citomegalovírus, Herpes, HIV, Coxsackie, ECHO)  
Lues  
Toxoplasmose  
Listeriose  
Fibrose cística  
Hemocromatose Neonatal  
Lupus Neonatal  
Cirrose de crianças índias

---

Fonte: Dahms, B.B. (1991)

Bennett (1964) analisou dez variáveis histopatológicas hepáticas, avaliando a intensidade de sua ocorrência em 55 casos de colestase neonatal. Segundo ele, o achado de proliferação ductal portal acentuada foi um marcador da colestase de causa extra-hepática, tendo o seu valor diagnóstico aumentado se ocorre já com três ou quatro semanas de vida. Para ele o padrão da fibrose foi importante no diagnóstico diferencial da colestase neonatal, sendo predominantemente portal na AVB, e intralobular na HNI. No estudo de Brough e Bernstein (1969) o único, e mais importante, critério para o diagnóstico de AVB foi a

proliferação ductal portal. Nessa data eles citavam a colestase em ductos neoformados e a hipertrofia dos ramos da artéria hepática como elementos discriminadores auxiliares. Em estudo posterior (Brough e Bernstein, 1974) reafirmaram o valor único da proliferação ductal portal, sendo a colestase em ductos neoformados, assim como a transformação gigante-celular, achados inespecíficos. Contudo, a proliferação ductal portal na AVB é em todos os espaços porta-porta, sendo sua distribuição focal um achado inespecífico. Os autores apontaram também a presença de ductos nas periferias dos espaços porta-porta como elemento auxiliar no diagnóstico diferencial. Para Zerbini (1985) a proliferação ductal portal foi um excelente marcador da CEH, principalmente antes dos dois meses de vida, quando esteve ausente nas CIH e presente em 85% das CEH. A proliferação ductal portal decorre da proliferação mitótica de ductos pré-existentes (especialmente na obstrução biliar mecânica completa) e de metaplasia ductular de hepatócitos da zona 1 do ácino de Rappaport (predominante em casos de obstrução incompleta ao fluxo biliar)(Desmet, 1992). Segundo Desmet, há uma verdadeira "necrose em sacabocado" pela proliferação intensa.

Neste estudo foram encontradas a proliferação ductal portal e a proliferação ductal peri-portal como elementos discriminadores de CIH e CEH.

Quanto à expansão portal, a terceira entre as variáveis selecionadas neste estudo, Chandra (1987) a observou em todos os casos de AVB, com distribuição em todas as tríades porta, devido à fibrose, com variações no grau de fibrose. Kasai, Yakovac e Koop (1962) a apresentaram como característica da CEH.

Quanto à colestase em ductos neoformados, considerada por Brough e Bernstein (1974) como um achado inespecífico, para Shiraki, Okada e Tanimoto (1987) foi o elemento discriminador mais específico entre CEH e CIH. Os autores encontraram superposição do achado de proliferação

ductal portal entre casos de AVB e HNI. Desmet (1992) chama esta variável de "bilirrubinoestase ductular" e a coloca entre aqueles achados característicos de AVB no exame histopatológico. A quinta variável selecionada neste estudo, colestase portal, correlaciona-se diretamente com a colestase em ductos neoformados.

A metaplasia mielóide, achado inespecífico segundo Bennett (1964) e Desmet (1992), foi considerada por Zerbini (1985) como um elemento que favorece o diagnóstico de CEH, quando presente em graus severos, sem que o autor encontrasse explicação para isso. No estudo de Zerbini (1985), essa variável só apareceu nas CEH entre dois e quatro meses de vida. Abaixo de dois meses foi achado raro tanto nas CIH como nas CEH, o que a tornou pouco discriminadora. Neste estudo, ela sugere CIH.

A sétima variável selecionada, pontes porta-porta, decorre do que Desmet (1992) chama de "necrose em sacabocado fibrosante", ou seja, o processo de fibrose peri-portal que leva à formação de septos fibrosos entre espaços-porta, os quais, segundo o autor, são lesões ainda potencialmente reversíveis, já que as relações vasculares intra-hepáticas estão preservadas. Neste estudo, como no de Zerbini (1985), esse achado favoreceu o diagnóstico de CEH. No trabalho de Zerbini não ocorreu em nenhum caso de CIH em pacientes menores que dois meses. A análise das variáveis histopatológicas indicadoras e orientadoras das CEH e CIH na colestase neonatal e suas freqüências em cada grupo feita por Zerbini (1985) está expressa a seguir, no quadro 9.

QUADRO 9 - VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS INDICADORAS E ORIENTADORAS DAS CEH E CIH NA COLESTASE NEONATAL E SUAS FREQUÊNCIAS EM CADA GRUPO

Variáveis Indicadoras	Frequência (%)	
	CEH	CIH
Indicam colestase extra-hepática:		
1. Proliferação ductal portal intensa (graus 3 e 4)	90	2
2. Colestase presente em ductos neoformados (graus 1, 2, 3 e 4)	77	10
3. Colestase canalicular intensa (graus 3 e 4)	46	8
4. Fibrose portal intensa (graus 3 e 4)	50	6
Afastam colestase extra-hepática (indiretamente indicam CIH):		
1. Ausência ou graus muito discretos de proliferação ductal portal geral (graus 0 e 1)	0	38
2. Proliferação portal ductal focal	8	64
3. Graus discretos de colestase (grau 1)	6	31
4. Ausência de fibrose portal (grau 0)	4	25
Variáveis Orientadoras	Frequência (%)	
Favorecem colestase extra-hepática:		
1. Metaplasia mielóide em graus intensos (grau 4)	19	0
2. Presença de fibrose periductal em torno de ductos interlobulares (graus 1, 2 e 3)	23	6
3. Acentuado número de neutrófilos no infiltrado inflamatório geral (graus 3 e 4)	53	22
4. Pontes porta-porta em graus acentuados (graus 3 e 4)	59	38
Favorecem colestase intra-hepática:		
1. Graus acentuados de tumefação dos hepatócitos (graus 3 e 4)	21	39
2. Grande número de células gigantes multinucleadas (graus 3 e 4)	6	21
3. Pontes porta-porta em graus menores (graus 1 e 2)	24	65

Siglas p/ ordem alfabética: CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática

Fonte: Zerbini, M.C.N (1985)

Relacionando os achados deste trabalho com as variáveis indicadoras e orientadoras de Zerbini (quadro 9), observa-se concordância quanto à proliferação ductal portal e colestase portal em ductos neoformados no grupo das indicadoras. A fibrose portal descrita por ela nesse grupo inclui-se no achado de expansão portal por nós encontrada. Entre as variáveis orientadoras, os achados deste estudo concordam com as pontes porta-porta. Quanto à metaplasia mielóide, o achado deste estudo demonstra o contrário do que

foi encontrado por Zerbini (1985), ou seja, neste estudo ela sugere CIH; sem que se tenha explicações para tal fato. Neste estudo essas duas últimas variáveis tiveram os menores coeficientes de função discriminante canônica entre o grupo das variáveis selecionadas (tabela 14), o que parece concordar com o estudo de Zerbini, no qual foram colocadas no grupo de menor capacidade discriminatória entre CIH e CEH.

Quanto aos pacientes incorretamente classificados pelo teste da função discriminante, é possível encontrar explicação com base nos achados histopatológicos nos casos nº 1, 37 e 46 da tabela 18. O caso nº 1 apresentava cirrose, ficando impossível avaliar as variáveis expansão portal e pontes porta-porta. Zerbini (1985) excluiu a avaliação dessas variáveis nos casos de cirrose. Neste nosso estudo, elas não foram excluídas. O caso nº 37, apesar de apresentar HNI, mostrava um material anatomopatológico compatível com PBEH, com apenas 52 dias de vida. O caso nº 46 mostrou também discordância quanto a impressão diagnóstica do patologista e o diagnóstico final. Apresentava um padrão claramente parenquimatoso, apesar do paciente apresentar AVB. Estes dois últimos casos demonstram a superposição, às vezes existente, dos achados histopatológicos entre CEH e CIH, o que dificulta enormemente o trabalho do patologista. Com relação ao caso nº 39 não foi encontrada justificativa para a classificação proposta pelo teste da função discriminante com base na avaliação das variáveis histopatológicas presentes. O paciente apresentava AVB; a impressão diagnóstica foi PBEH, mas o teste da função discriminante classificou-o no grupo das CIH.

#### 4.2 - Relação entre Idade e Variáveis Histopatológicas

De fato, a questão fundamental na avaliação da colestase neonatal pelo método histopatológico situa-se na caracterização das variáveis histopatológicas

discriminadoras entre CIH e CEH, mais especificamente HNI e AVB, antes dos dois meses de vida. Para Zerbini (1985), em pacientes com menos de oito semanas de vida as variáveis importantes nessa avaliação foram: 1º) proliferação ductal portal; 2º) presença de cilindros biliares nos canalículos portais; 3º) distribuição da proliferação ductal nos espaços porta; 4º) fibrose portal; e 5º) pontes porta-porta. Assim, um paciente com menos de dois meses que possua proliferação ductal portal em todos os espaços porta, com colestase em ductos portais neoformados, fibrose portal e pontes porta-porta provavelmente terá CEH, segundo esse estudo.

Neste trabalho, devido à idade avantajada dos pacientes levados ao estudo histopatológico hepático, apenas seis casos tinham menos de 60 dias de vida por ocasião deste teste (tabela 12). Nenhuma variável mostrou-se importante nessa faixa etária para diferenciar CEH e CIH. Após os 60 dias de vida todas as variáveis selecionadas, exceto expansão portal, foram valiosas (tabela 17).

#### **7.4.3 - Comparação dos Resultados do Estudo Histopatológico Hepático Neste Trabalho com os de Outros Autores**

No total de 47 casos estudados, houve um índice de acerto diagnóstico de 78,7%. Oito dos dez erros diagnósticos foram casos de HNI, falsamente interpretados como tendo PBEH, sendo considerados "falsos-positivos". Outro "falso-positivo" foi o caso nº 38, portador da doença de Caroli. Já o caso nº 46 foi um "falso-negativo", ou seja, um paciente com AVB, cujo material histopatológico foi interpretado como PP. Outros autores conseguiram índices de acerto bem maiores. Ferry e cols. (1985) obtiveram índice de acerto diagnóstico de 94%. Esses autores frizam que as biópsias de pacientes mais jovens são mais sujeitas a erro diagnóstico. Manolaki e cols. (1983) chegaram a 90% de acerto diagnóstico nas CEH e 82,5% nas CIH. Brough e Bernstein (1974) tiveram um índice de acerto diagnóstico de 95,6%. Zerbini (1985),

com as variáveis proliferação ductal portal e colestase portal, chegou a um índice de acerto diagnóstico de 90%. Com a variável proliferação ductal portal alcançou sensibilidade e especificidade em torno de 90%. Nos 10% dos casos de CEH sem a presença de proliferação ductal portal acentuada obteve, mesmo assim, 85% de índice de acerto utilizando as variáveis fibrose portal, pontes porta-porta, neutrófilos no infiltrado inflamatório geral e tumefação celular.

Neste trabalho a sensibilidade foi de 95,8%, a especificidade foi de 60,9%, o valor preditivo positivo foi de 71,9% e o valor preditivo negativo foi de 93,4% (tabela 19). Tolia e cols. (1986) encontraram sensibilidade de 95,6% e especificidade de 90%. Em seu estudo, Cox e cols. (1987) obtiveram uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 87%.

Obteve-se neste trabalho um alto índice de erro diagnóstico, especialmente nos casos de CIH. Segundo Brough e Bernstein (1974), são responsáveis por erro diagnóstico na avaliação da colestase neonatal: a) a supervalorização da proliferação ductal portal em crianças sem obstrução, sendo o erro mais comum, e b) a subvalorização da proliferação ductal em crianças com obstrução extra-hepática.

Neste estudo os erros foram, em sua maioria, relacionados à supervalorização da proliferação ductal em pacientes com CIH.

#### 7.4.4 - Comparação dos Resultados da Cintilografia Seqüencial de 24 Horas, em Estudo Retrospectivo e Prospectivo, do Índice Hepático e do Estudo Histopatológico Hepático no Diagnóstico Diferencial da Colestase Neonatal

Na tabela 19 observa-se que a sensibilidade da cintilografia, em qualquer abordagem realizada, manteve-se em 100%, não havendo "falsos-negativos", o que concorda com os achados da literatura, conforme demonstra a tabela 20.



Isto é importante do ponto de vista prático, já que nenhum paciente com AVB deixou de ser encaminhado à cirurgia. Porém, na especificidade do estudo cintilográfico, incluindo a abordagem seqüencial e o método quantitativo, o IH variou entre 42,8% e 71,4%. O IH foi o que apresentou menor especificidade. Valores de especificidade menores 50% tornam os resultados de um teste pouco confiáveis no diagnóstico de uma doença (Fletcher, Fletcher e Wagner, 1991). Um dado importante é que, de fato, a sensibilidade do IH foi 100%, como o da cintilografia seqüencial, ou seja, nenhum paciente com AVB teve um IH maior ou igual a cinco. A cintilografia seqüencial de 24 horas em estudo retrospectivo teve uma especificidade de 45,5%. Houve um incremento importante na especificidade do teste com a realização do mesmo por apenas um observador, chegando a 71,4% no estudo prospectivo da cintilografia. Isto demonstra a importância da qualificação de um observador que conheça as dificuldades da técnica apontadas por El-Tumi e cols. (1987). Em resumo, quanto ao exame cintilográfico, a cintilografia seqüencial de 24 horas, realizada por um observador conhecedor dos desafios do método, mostrou ser o teste mais específico, suplantando o método cintilográfico quantitativo, o IH. Este último parece ter valor como teste rápido e sensível para descartar CEH. Contudo, é recomendável que se amplie o número dos pacientes investigados pelo Índice Hepático até que se possa chegar a uma certeza maior de que um IH maior ou igual a cinco representa ausência de obstrução ao fluxo biliar extra-hepático. Neste estudo, como método para identificar a presença de AVB, o IH mostrou-se muito pouco confiável. A afirmação de El-Tumi e cols. (1987) de que um IH menor que 4,3 sugere AVB não foi confirmada pelos dados deste estudo, conforme se pode ver na tabela 8. Houve ampla superposição entre CIH e CEH quanto aos valores do IH. Cabe ressaltar, ainda, que, embora a especificidade máxima obtida através da cintilografia de vias biliares tenha sido 71,4%, este valor se encontra dentro do que se descreve em outros centros. O mesmo não se aplica ao estudo histopatológico hepático, o

qual apresentou índices de acerto bastante abaixo daqueles descritos por outros autores (tabela 18). A sensibilidade do estudo histopatológico hepático foi menor que 100%, o que indica a possibilidade de "falsos-negativos" neste tipo de teste, ou seja, pacientes com atresia de vias biliares sendo considerados como tendo um padrão parenquimatoso. A especificidade do teste ficou bastante abaixo daquela da cintilografia seqüencial de 24 horas em estudo prospectivo (60,9% versus 71,4%). O valor preditivo positivo, contudo, foi maior no estudo histopatológico hepático. O valor preditivo depende, além da sensibilidade e da especificidade, da prevalência da doença na população em que é estudado (Fletcher, Fletcher e Wagner, 1991). A freqüência de AVB no estudo cintilográfico seqüencial de 24 horas prospectivo foi de 39,1%, enquanto que no estudo histopatológico hepático foi de 48,9%. No estudo cintilográfico seqüencial de 24 horas retrospectivo a freqüência ficou em 57,7% de casos de AVB. Isto pode explicar porque o valor preditivo positivo do estudo histopatológico hepático ficou acima daquele apresentado pela cintilografia seqüencial de 24 horas em estudo prospectivo, o qual teve maior especificidade.

Levando-se em consideração que: a) a idade dos pacientes na data do estudo histopatológico hepático está, em sua grande maioria, acima das oito primeiras semanas de vida (tabela 12); b) que a maior dificuldade diagnóstica com o método está justamente na faixa etária de menos de 60 dias de vida (Dahms, 1991; Ferry e cols., 1985); e c) que a maior parte do material histopatológico foi em cunha (35 em cunha versus 11 biópsias percutâneas), o que facilitaria o acerto diagnóstico, infere-se que há necessidade de incrementar a especificidade do método através da utilização continuada de um protocolo histopatológico por observadores que reconheçam aquelas peculiaridades do estudo anatomopatológico que dificultam o diagnóstico diferencial entre CEH e CIH, citados por Dahms (1991).

## 8 - CONCLUSÕES

Conclui-se que:

a) As causas observadas de colestase neonatal foram atresia de vias biliares extra-hepáticas (24 casos), hepatite neonatal idiopática (20 casos), lues congênita (1 caso), doença de Caroli (1 caso), síndrome de Alagille (1 caso), galactosemia (1 caso) e sepse (1 caso).

b) A distribuição sexual na amostra foi 32 meninos e 17 meninas, sendo a relação masculino:feminino próxima a 3:1 nas colestases de causa intra-hepática, e em torno de 1:1 nas colestases de causa extra-hepática.

c) A freqüência de anomalias extra-hepáticas congênitas associadas à colestase neonatal foi de 18,8%. A percentagem de pacientes com anomalias congênitas associadas à colestase neonatal foi semelhante nas colestases de causas intra e extra-hepática. As anomalias cardiovasculares e digestivas foram as mais freqüentemente observadas, em especial na colestase extra-hepática.

d) Na avaliação das variáveis do protocolo histopatológico hepático, mostraram-se de valor na diferenciação entre colestase de causa intra e extra-hepática as seguintes variáveis: proliferação ductal peri-portal, proliferação ductal portal, expansão portal, colestase em ductos neoformados, colestase portal e pontes porta-porta, sugerindo colestase de causa extra-hepática, além de metaplasia mielóide, que se mostrou sugestiva de colestase de causa intra-hepática.

e) Nos seis casos cuja idade era inferior a oito semanas de vida na data do estudo histopatológico hepático, nenhuma variável do protocolo histopatológico hepático foi discriminadora entre colestase de causa intra e extra-hepática.

f) Quanto à comparação dos resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas, do Índice Hepático e do estudo de variáveis histopatológicas hepáticas, houve alta sensibilidade em todos os testes (100% nos estudos cintilográficos e 95,8% no estudo histopatológico hepático). Quanto à especificidade, o menor valor coube ao Índice Hepático (42,8%), comparável à da cintilografia seqüencial de vias biliares em estudo retrospectivo (45,5%). A cintilografia seqüencial de 24 horas em estudo prospectivo apresentou especificidade de 71,4% e o estudo histopatológico hepático, 60,9%. O valor preditivo positivo da cintilografia seqüencial de 24 horas foi de cerca de 70%, o do Índice Hepático de 53% e o do estudo histopatológico hepático de 72%.

g) Não houve relação entre os resultados da cintilografia seqüencial de 24 horas e o nível de bilirrubinemia total ou de reação direta dos pacientes com colestase de causa intra-hepática.

h) Os pacientes realizaram a cintilografia de vias biliares, em média, com mais de oito semanas de vida ( $78,37 \pm 41,04$  dias de vida naqueles com colestase de causa extra-hepática e  $77,52 \pm 43,93$  dias de vida naqueles com colestase de causa intra-hepática). A média de idade dos pacientes por ocasião do estudo histopatológico hepático foi de  $92,53 \pm 47,37$  dias de vida, ou seja, cerca de duas semanas após a realização da cintilografia de vias biliares. Apenas seis pacientes (12,8% dos 47 casos) foram submetidos ao estudo histopatológico hepático antes das primeiras oito semanas de vida.

## BIBLIOGRAFIA

- ALAGILLE, D.; ODIÈVRE, M.; GAUTIER, M.; DOMMARGUES J.P. *Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur.* Journal of Pediatrics, 1975; 86:63-71.
- ALAGILLE, D. *Diferentiation of extra and intrahepatic neonatal cholestasis.* In: JAVITT, N.B. Ed. *Neonatal hepatitis and biliary atresia.* Bethesda. US Public Health Service Publication (NIH), 1977; 177-194.
- ALTMAN, R.P. and ABRAMSON, S. *Potential errors in the diagnosis and surgical management of neonatal jaundice.* Journal of Pediatric Surgery, 1985; 20:529-534.
- ARISTÓTELES. *Metafísica.* Madri, 1987.
- BACK, P. and WALTER, K. *Developmental pattern of bile acid metabolism as revealed by bile acid analysis of meconium.* Gastroenterology, 1980; 78:671-676.
- BALISTRERI, W.F. *Neonatal Cholestasis.* Journal of Pediatrics, 1985; 106:171-184.
- BALISTRERI, W.F. *Neonatal Cholestasis: lessons from the past, issues for the future.* Seminars in Liver Disease, 1987 I; 7:Foreword.
- BALISTRERI, W.F. *Liver disease in infancy and childhood.* In: SCHIFF, L. and SCHIFF, E. *Diseases of the liver.* 6th Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1987 II; 1337-1427.
- BALISTRERI, W.F. *Neonatal cholestasis.* In: *Liver Biopsy -Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in liver diseases.* American Association for the Study of Liver Diseases, 1991;76-91.
- BENNETT, D.E. *Problems in neonatal obstructive jaundice.* Pediatrics, 1964; 33:735-748.
- BROUGH, A.J. and BERNSTEIN, J. *Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice.* Pediatrics, 1969; 43:519-526.
- BROUGH, A.J. and BERNSTEIN, J. *Conjugated hyperbilirrubinemia in early infancy. A reassessment of liver biopsy.* Human Pathology, 1974; 5:507-516.
- BUJANOVER, Y. *Prognosis of neonatal cholestatic jaundice.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1987; 6:163-166.

- CARROLL, B.A.; OPPENHEIMER, D.; MULLER, H.H. *High-frequency real-time ultrasound of the neonatal biliary system*. *Radiology*, 1982; 145:437-440.
- CHANDRA, R.S. *Histopathology of the liver and the fibrous remnants in biliary atresia*. In: *Biliary Atresia*. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia. Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 55-61.
- CHERVU, L.R.; NUNN, A.D.; LOBERG, M.D. *Radiopharmaceuticals for hepatobiliary imaging*. *Seminars in Nuclear Medicine*, 1982; 12:5-17.
- COX, K.; STADALNIK, R.C.; MCGAHAN, J.P.; SANDERS, K.; CANNON, R.A.; RUEBNER, B.H. *Hepatobiliary scintigraphy with Technetium-99m Disofenin in the evaluation of neonatal cholestasis*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1987; 6:885-891.
- CRAIG, J.M. and LANDING, B.H. *Form of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia*. *American Medical Association Archives of Pathology*, 1952; 54:321-333.
- DAHMS, B.B. *The pathology of biliary atresia and neonatal hepatitis*. In: *Liver Biopsy - Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in liver disease*. American Association for the Study of Liver Disease, 1991; 93-109.
- DESMET, V.J. *Colangiopathies: past, present and future*. In: *Seminars in Liver Disease*, 1987; 7:67-76.
- DESMET, V.J. *Pathology of paediatric cholestasis*. In: *Falk Symposium 63. Paediatric cholestasis. Novel Approaches to Treatment*. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 49-54.
- DEWANJEE, M.K. *The chemistry of 99mTc-Labeled Radiopharmaceuticals*. *Seminars in Nuclear Medicine*, 1990; 20:5-27.
- DICK, M.C. and MOWAT, A.P. *Hepatitis syndrome in infancy - an epidemiological survey with 10 year follow up*. *Archives of Disease in Childhood*, 1985; 60:512-516.
- ELIOT, N.; ODIÈVRE, M.; HADCHOUËL, M.; HILL, C.; FLAMANT, R. *Analyse statistique de donnees clinique, biologique et histologique dans 288 observations de cholestase neonatal*. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1977; 34:213-220.
- EL-TUMI, M.A.; CLARKE, M.B.; BARRETT, J.J.; MOWAT, A.P. *Ten minute radiopharmaceutical test in biliary atresia*. *Archives of Disease in Childhood*, 1987; 62:180-184.

- ERLINGER, S. *Pathophysiology of cholestasis*. In: Falk Symposium 63. Paediatric cholestasis. Novel Approaches to Treatment. Kluwer Academic Publishers. Dordbrechet, Boston, London, 1992; 49-54.
- FELBER, S. and SINATRA, F. *Systemic disorders associated with neonatal cholestasis*. In: Seminars in Liver Disease, 1987; 7:108-118.
- FERNANDES, M.I.M.; FERRETTI-CISNEROS, M.C.; GALVÃO, L.C.; SAWAMURA, R.; GOLDANI, H.A.S.; MACIEL, L.M.Z. *Excreção de radioisótopos pelo trato biliar (DISIDA-Tc99) no diagnóstico etiológico da colestase neonatal*. Anais do VII Congresso Brasileiro de Gastroenterologia Pediátrica. Rio de Janeiro, junho, 1993.
- FERRY, G.D.; SELBY, M.L.; UDALL, J.; FINEGOLD, M.; NICHOLS, B. *Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy. Review of 143 cases*. Clinical Pediatrics, 1985; 24:305-311.
- FINK-BENNETT, D. *Augmented cholescintigraphy: its role in detecting acute and chronic disorders of the hepatobiliary tree*. Seminars in Nuclear Medicine, 1991; 21:128-139.
- FITZGERALD, J. *Cholestatic disorders of infancy*. Pediatric Clinics of North America, 1988; 35:357-373.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. *Epidemiologia Clínica - Bases da conduta médica*. 2ª ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 1991.
- GANS, S.L. *Correctable or non-correctable: biliary atresia*. Journal of Pediatric Surgery, 1983; 18:107-108.
- GERHOLD, J.P.; KLINGENSMITH, W.C.; KUNI, C.; LILLY, J.; SILVERMAN, A.; FRITZBERG, A.R.; NIXT, T.L. *Diagnosis of biliary atresia with radionuclide hepatobiliary imaging*. Radiology, 1983; 499-504.
- GLASSMAN, M.S.; DELLALZEDAH, S.; BENECK, D.; SEASHORE, J.H. *Coincidence of congenital toxoplasmosis and biliary atresia in an infant*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1991; 13: 298-300.
- GROSFELD, J.L.; FITZGERALD, J.F.; PREDAINA, R.; WEST, K.W.; VANE, D.W.; RESCORLA, F.J. *The efficacy of hepatoportoenterostomy in biliary atresia*. Surgery, 1989; 106:692-701.
- HAIR, J.F.; ANDERSON, R.E.; TATHAM, R.L. *Multivariate Data Analysis - with readings*. 2nd ed. MacMillan Publishing Company, New York, 1987.
- HENRIKSEN, N.T.; DRABLØS, P.; AAGENAES, Ø. *Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis*. Archives of Disease in Childhood, 1981; 56:622-627.

- HOWARD, E.R. *Biliary atresia - complications and results of non-transplant surgery*. Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 273-283.
- IKEDA, S.; SERA, Y.; AKAGI, M. *Serial ultrasonic examination to differentiate biliary atresia from neonatal hepatitis - special reference to changes in size of the gallbladder*. European Journal of Pediatrics, 1989; 148:396-400.
- JAW, T.-S.; WU, C.-C.; HO, Y.-H.; HUANG, B.-L; LU, C.-C. *Diagnosis of obstructive jaundice in infants: Tc-99m DISIDA in duodenal juice*. The Journal of Nuclear Medicine, 1984; 25:360-363.
- JENDRASSIK, L. and GROFF, P. *Vereinfachte photometrische methoden zur Bestimmung der Blutbilirubins*. Biochemische Zeitschrift (Berlin), 1938; 287:81-89.
- JOSHI, S.N.; GEORGE, E.A.; PERRILLO, R.P. *Quantitative temporal analysis of 99mTechnetium p-Isopropil-Iminodiacetic Acid (PIPIDA) as a measure of hepatic function in health and disease*. Gastroenterology, 1981; 81:1045-1051.
- KARANES, S.; JITTIVANIC, U.; CHOKESUWATTANASKUL, P.; PHUAPRADIT, P.; VARAVITHYA, W. *Diagnostic value of scintigraphy in biliary atresia*. Journal of the Medical Association of Thailand, 1986; 69:145-147.
- KASAI, M.; YAKOVAC, W.C.; KOOP, C.E. *Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis - a histopathologic study*. Archives of Pathology, 1962; 74:152-162.
- KLIEGMAN, R.M. and SPARKS, J.W. *Perinatal galactose metabolism*. The Journal of Pediatrics, 1985; 107:831-841.
- KNODELL, R.G.; SHAFER, R.B.; STANLEY, L.N.; GOODMAN, M.; ELSON, M.K. *Effect of cholestasis on hepatic transport of 99mTechnetium p-Isopropil-Iminodiacetic Acid*. Journal of Laboratory Clinical Medicine, 1984; 104:517-527.
- KRISHNAMURTHY, G.T.; TURNER, F.E. *Pharmacokinetics and clinical application of Technetium 99m - Labeled Hepatobiliary agents*. Seminars in Nuclear Medicine, 1990; 20:130-149.
- LEONARD, J.C.; HITCH, D.C.; MANION, C.V. *The use of diethyl-IDA clearance curves in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice*. Radiology, 1982; 142:773-776.
- MAJD, M.; REBA, R.C.; ALTMAN, P. *Hepatobiliary scintigraphy with 99mTc-PIPIDA in the evaluation of neonatal jaundice*. Pediatrics, 1981; 67:140-145.



- MANOLAKI, A.C.; LARCHER, V.F.; MOWAT, A.P.; BARRETT, J.J.; PORTMAN, B.; HOWARD, E.R. *The prelaparotomy diagnosis of biliary atresia*. Archives of Disease in Childhood, 1983; 58:591-594.
- MATSUI, A. *Mass Screening for neonatal cholestasis*. In: *Biliary Atresia*. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia. Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 98-101.
- McCLEMENT, J.W.; HOWARD, E.R.; MOWAT, A.P. *Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom, 1980-2*. British Medical Journal, 1985; 200:345-347.
- MEITES, S. and HOGG, C.K. *Direct spectrophotometry of total serum bilirubin in the newborn*. Clinical Chemistry, 1960; 6:421-433.
- MOWAT, A.P. *Liver Disorders in Infancy*. 2nd ed. Butterworth and Co. Ltd. (Publishers), London, 1987.
- ODIÈVRE, M. *Congenital ductopenia*. In: Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 139-145.
- OHI, R.; CHIBA, T.; ENDO, N.; GOTO, M.; IBRAHIM, M. *Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia*. Journal of Pediatric Surgery, 1990; 25:442-445.
- PAWLOWSKA, J.; BOGONIOWSKA, M.; SZCZYGIELSKA-KOZAK, M.; WRÓBLEWSKA, Z.; SOCHA, J. *Value of bile acid determination and hepatic scintigraphy for the diagnosis of neonatal jaundice*. In: Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 237-243.
- PENNA, F.J. *Valor da tubagem duodenal no diagnóstico diferencial das icterícias obstrutivas do lactente*. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro, 1980.
- POLEY, J.R.; SMITH, A.I.; BOOTH, B.J.; CAMPBELL, D.P. *Lipoprotein X and the double <sup>131</sup>I-Rose Bengal test for the diagnosis of prolonged infantile jaundice*. Journal of Pediatric Surgery, 1972; 7:660.

- PSACHAROPOULOS, H.T.; HOWARD, E.R.; PORTMANN, B.; MOWAT, A.P. *Extrahepatic biliary atresia: preoperative assessment and surgical results in 47 consecutive cases*. Archives of Disease in Childhood, 1980; 55:851-856.
- RIELY, P. *Familial intrahepatic cholestatic syndrome*. In: Seminars in Liver Disease, 1987; 7:119-130.
- ROSENTHAL, P.; MILLER, J.H.; SINATRA, F.R. *Hepatobiliary scintigraphy and the string test in the evaluation of neonatal cholestasis*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1989; 8:292-296.
- ROSENTHALL, L. *Cholescintigraphy in the presence of jaundice utilizing Tc-IDA*. Seminars in Nuclear Medicine, 1982; 12:53-64.
- SANTOS, J.L.; CARVALHO, P.A.; LUDWIG, E.B.; SILVEIRA, T.R. *Estudo cintilográfico quantitativo no diagnóstico da atresia de vias biliares*. Anais do X Congresso de La Asociacion Latino-americana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIMN). 16-21 Ciudad de Mexico, Noviembre, 1987.
- SANTOS, J.L.; LUDWIG, E.B.; CARVALHO, P.A.; SILVEIRA, T.R. *Cintilografia hepática com <sup>99m</sup>Tc DISIDA no diagnóstico diferencial da icterícia colestática do lactente*. Anais da Semana do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 24 de novembro, 1989.
- SASS-KORTSAK, A. *The management of young infants presenting with direct-reacting hyperbilirrubinemia*. Pediatric Clinics of North America, 1974; 21:777-799.
- SERA, Y.; IKEDA, S.; AKAGI, M. *Ultrasonographic studies for the diagnosis of infantile cholestatic disease*. In: *Biliary Atresia*. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia. Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 106-109.
- SETCHELL, K. *Inborn errors of bile acid synthesis*. In: Seminars in Liver Disease, 1987; 7:85-99.
- SETCHELL, K.; PICCOLI, D.; HEUBI, J.; BALISTRERI, W.F. *Inborn errors of bile acid metabolism*. In: Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 153-158.
- SHERLOCK, S. and DOOLEY, J. *Needle biopsy of the liver*. In: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 9th ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1993; 33-43.
- SHIRAKI, K.; OKADA, T.; TANIMOTO, K. *Evaluation of various diagnostic methods in biliary atresia*. In: *Biliary Atresia*. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia. Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 85-94.

- SILVEIRA, T.R. *Icterícia colestática neonatal*. In: NETO, V.F.; WEHBA, J.; PENNA, F.J. *Gastroenterologia Pediátrica*. 2ª ed. Editora Médica e Científica Ltda., Rio de Janeiro, 1991 II; 465-487.
- SILVEIRA, T.R.; SALZANO, F.M.; HOWARD, E.R.; MOWAT, A.P. *Congenital structural abnormalities in biliary atresia. Evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications*. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1991; 80:1192-1199.
- SILVEIRA, T.R.; SALZANO, F.M.; HOWARD, E.R.; MOWAT, A.P. *Extrahepatic biliary atresia and twinning*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1991 I; 24:67-71.
- SILVEIRA, T.R.; SALZANO, F.M.; HOWARD, E.R.; MOWAT, A.P. *The relative importance of familial, reproductive and environmental factors in biliary atresia: etiological implications and effect on patient survival*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1992; 25:673-681.
- SOKOL, R.J. *Medical management of the infant and child with chronic liver disease*. In: *Seminars in Liver Disease*, 1987; 7:155-167.
- SOKOL, R.J.; McCABE, E.R.B.; KOTZER, A.M.; LANGENDOERFER, S.L. *Pitfalls in diagnosing galactosemia: false-negative newborn screening following red blood cell transfusion*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1989; 266-268.
- SPIVAK, W.; SARKAR, S.; WINTER, D.; GLASSMAN, M.; DONLON, E.; TUCKER, K.J. *Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with <sup>99</sup>Tc-DISIDA in neonatal cholestasis*. *The Journal of Pediatrics*, 1987; 110:855-861.
- SUCHY, F.J. and ANANTHANARAYANAN, M. *Ontogenesis of hepatic bile salt transport*. In: *Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment*. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 21-26.
- SUCHY, F.J. and BALISTRERI, W.F. *Immaturity of bile acid metabolism and bile secretion as a predisposition to infantile cholestasis*. In: *Biliary Atresia*. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia. Professional Postgraduate Services, Japan, 1987 I; 19-29.
- SUCHY, F.J.; BALISTRERI, W.F.; HEUBI, J.E.; SEARCY, J.E.; LEVIN, R.S. *Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentration in normal infants*. *Gastroenterology*, 1981; 80:1037-1041.
- SUCHY, F.J.; BUCUVALAS, J.C.; NOVAK, D.A. *Determinants of bile formation during development: ontogeny of hepatic bile metabolism and transport*. In: *Seminars in Liver Disease*, 1987; 7:77-84.
- TAKAHASHI, H.; KURIYAMA, Y.; MAIE, M.; OHNUMA, N.; ETO, T. *ERCP in jaundiced infants*. In: *Biliary Atresia*. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia. Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 110-111.

- TAZAWA, Y.; NAGAKAWA, M.; TADA, K.; KONNO, T.; OHI, R. *Further evaluation of serum lipoprotein X and gamma-glutamyltranspeptidase in the diagnosis of biliary atresia.* In: *Biliary Atresia. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia.* Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 102-105.
- TOLIA, V.; DUBOIS, R.S.; KAGALWALLA, A.; FLEMING, S.; DUA, V. *Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis.* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1986; 5:30-34.
- TOLIA, V.; KUHNS, L.; DUBOIS, R.S. *Role of <sup>99</sup>Tc-Disofenin in duodenal and gastric aspirates in the evaluation of persistent neonatal cholestasis.* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1989; 9:426-430.
- TRIVEDI, P.; MIELI-VERGANI, G.; MOWAT, A.P. *Cholestasis in infancy and childhood: an overview.* In: *Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment.* Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 129-138.
- TSCHÄPPELER, H. *Imaging diagnosis of cholestasis in children.* In: *Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment.* Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 207-214.
- VONK, R.J.; KUIPERS, F.; SMIT, M.J.; ELZINGA, H.; BIJLEVELD, C.M.A.; WOLTERS, B.G.; RAUTENSCHLEIN, M.; STELLAARD, F. *Bile acid metabolism in children.* In: *Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment.* Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 27-37.
- YOUSEF, J.M.; WEBER, A.M.; ROY, C.C.; TUCHWEBER, B. *Pathogenesis of experimentally induced intrahepatic cholestasis: role of plasma membrane cholesterol.* In: *Biliary Atresia. Proceedings of the 4th International Symposium on Biliary Atresia.* Professional Postgraduate Services, Japan, 1987; 34-40.
- ZERBINI, M.C.N. *Análise semi-quantitativa e quantitativa de variáveis histopatológicas no diagnóstico diferencial das formas intra e extra-hepáticas da síndrome colestática do recém-nascido.* Tese de doutoramento, área de concentração em patologia. Curso de Pós-graduação da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1985.
- ZIMNIAK, P.; RADOMINSKA, A.; KUIPERS, F.; AWASTHI, Y.C.; VONK, R.J.; LESTER, R. *Mechanism of resistance of the neonate to experimental induction of cholestasis.* In: *Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment.* Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1992; 39-46.

## *SUMMARY*

*The differential diagnosis between extrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis is a challenge which must be met during the first eight weeks of age.*

*This study compares the results of a sequential 24-hour scintigraphy of the bile duct with the Hepatic Index and the study of histopathological variables of the liver in the differential diagnosis of the causes of neonatal cholestasis, in 49 patients, at the Hospital das Clínicas de Porto Alegre, between 1984 and 1991. Twenty-three patients were prospectively evaluated by the 24-hour sequential scintigraphy and Hepatic Index. Twenty-six patients were retrospectively evaluated, and were not submitted to the Hepatic Index. The histopathological slides of 47 of the patients were studied.*

*The etiology of neonatal cholestasis among the cases studied include bile duct atresia (24 patients), idiopathic neonatal hepatitis (20 patients), congenital syphilis (1 patient), Caroli's disease (1 patient), Alagille's syndrome (1 patient), galactosemia (1 patient) and sepsis (1 patient). Sample distribution according to sex was 32 boys and 17 girls, with a male:female ratio close to 3:1 in intrahepatic cholestasis, and around 1:1 in extrahepatic cholestasis. The frequency of congenital extrahepatic anomalies associated with neonatal cholestasis was similar in intra and extrahepatic cholestasis. A case of polysplenic syndrome was found in a patient with intrahepatic cholestasis.*

*The sensitivity of the 24-hour sequential scintigraphy and the Hepatic Index was 100%. In the histopathological study of the liver the sensitivity was 95.8%. The specificity of the 24-hour sequential scintigraphy in a retrospective evaluation was 45.5% and that of the Hepatic Index was 42.8%. As to the sequential scintigraphy, in a prospective study the specificity was 71.4%. No relationship was found between total bilirubinemia and direct reaction bilirubinemia, and the results of 24-hour sequential scintigraphy in patients with intrahepatic cholestasis.*

*The specificity of the study of histopathological variables of the liver was 60.9%.*

*The most important histopathological variables of the liver for a differential diagnosis between intra and extrahepatic cholestasis were peri-portal ductal proliferation, portal ductal proliferation, portal expansion, cholestasis in neoformed ducts and portal-portal bridges suggesting extrahepatic cholestasis. Myeloid metaplasia suggested intrahepatic cholestasis. No histopathological variable of the liver discriminated between intra and extrahepatic cholestasis during the first eight weeks of life.*

*Both the patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis underwent scintigraphy, on average at over eight weeks (age  $77.94 \pm 42.98$  days) and the histopathological study of the liver was performed approximately two weeks after scintigraphy. Only six patients (12.8% of the 47 cases) underwent the histopathological study of the liver before 60 days of age.*

## APÊNDICES

## APÉNDICE 1

PROTOCOLO CLÍNICO DE INVESTIGAÇÃO DA COLESTASE NEONATAL

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

II. ANTECEDENTES PERINATAIS

Idade gestacional: \_\_\_\_\_ semanas

Peso de nascimento: \_\_\_\_\_ gramas

III. ANTECEDENTES FAMILIARES

Doença semelhante em família:

sim ( ) não ( ) não referido ( )

Especifique, em caso positivo: \_\_\_\_\_

IV. QUADRO CLÍNICO

Icterícia ( ) Colúria ( ) Acolia persistente ( )

Hepatomegalia ( ) Esplenomegalia ( ) Sinais de

hipertensão portal ( )

Outros achados ( ) Especifique: \_\_\_\_\_

Consistência do fígado:

normal ( ) endurecido ( ) não referido ( )

Superfície do fígado:

lisa ( ) nodular ( ) não referida ( )

Doenças e anomalias associadas:

presentes ( ) ausentes ( ) não referido ( )

Especifique: \_\_\_\_\_

V. ACHADOS LABORATORIAIS

Bilirrubinas (na data da cintilografia de vias biliares):

Total: \_\_\_\_\_ mg % de Reação Direta: \_\_\_\_\_ mg %

AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_ Alfa-1-Antitripsina \_\_\_\_\_

GGT \_\_\_\_\_ SLAVE-TORCH (se positivo): \_\_\_\_\_



## VI. CINTILOGRAFIA SEQUENCIAL DE 24 HORAS

Data do estudo cintilográfico: \_\_\_\_\_

Excreção intestinal positiva ( )

Excreção intestinal negativa ( )

Índice Hepático: \_\_\_\_\_

## VII. COLANGIOGRAFIA TRANSOPERATÓRIA

Realizada ( )

Não realizada ( )

Especifique achados: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## VIII. DIAGNÓSTICO FINAL

CIH ( )

CEH ( )

Se CIH, especifique:

NHI ( )

Doenças infecciosas ( ): \_\_\_\_\_

Doença genético-metabólica ( ): \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

Se CEH, especifique:

AVB ( )

Outros: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ABREVIATURAS: ALT - Alanina Aminotransferase ou Transaminase Glutâmica - Pirúvica; AST - Aspartato Aminotransferase ou Transaminase Glutâmica Oxalacética; AVB - atresia de vias biliares; CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática; F - feminino; HNI - hepatite neonatal idiopática; M - masculino; SLAVE-TORCH - lues, sepse, listeria, antígeno austrália, adenovírus, varicela zoster, vacínia, Epstein Barr, toxoplasma, rubéola, citomegalovírus, coxsackie, herpes simples.

## APÉNDICE 2

## PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA COLESTASE NEONATAL

## I. IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Data do estudo histopatológico: \_\_\_\_\_

Números das lâminas: \_\_\_\_\_

Tipo de biópsia: Percutânea ( ) Em cunha ( )

## II. DISCRIMINAÇÃO DAS VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS

## A - Alterações nos ductos interlobulares:

A.1 - degeneração epitelial ( )

A.2 - hiperplasia epitelial ( )

A.3 - colangite ( )

A.4 - ductoesclerose ( )

A.5 - fibrose peri-ductal ( )

## B - Proliferação ductal

B.1 - Portal ( )

B.1.1 - Marginal ( )

B.1.2 - Não-marginal ( )

B.1.3 - Sem localização discriminada ( )

B.1.4 - Focal ( )

B.1.5 - Difusa ( )

B.2 - Peri-portal ( )

## C - Necrose

C.1 - em sacabocado ( )

C.2 - focal ( )

## D - Infiltrado inflamatório

## D.1 - Geral ( )

D.1.1 - Portal ( )

D.1.2 - Lobular ( )

## D.2 - Polimorfonucleares

D.2.1 - Neutrófilos ( )

D.2.2 - Eosinófilos ( )

## D.3 - Monócitos

D.3.1 - Linfócitos e histiócitos ( )

D.3.2 - Plasmócitos ( )

## E - Alterações Hepatocitárias

E.1 - Tumefação ( )

E.2 - Células gigantes ( )

E.3 - Pseudoácinos ( )

E.4 - Esteatose ( )

## F - Alterações nas Células Kupffer

F.1 - Hiperplasia e hipertrofia ( )

F.2 - Colestase em células de Kupffer ( )

## G - Metaplasia Mielóide

G.1 - Focos de metaplasia mielóide ( )

## H - Caracterização da colestase

H.1 - Colestase geral ( )

H.2 - Colestase portal ( )

H.2.1 - em ductos neoformados ( )

H.2.2 - em macrófagos ( )

- H.3 - Colestase lobular ( )
  - H.3.1 - com localização preferencial peri-portal ( )
  - H.3.2 - com localização pref. centro-lobular ( )
  - H.3.3 - com localização irregular ( )
  - H.3.4 - em hepatócitos ( )
  - H.3.5 - pseudoácinos II ( )

I - Alterações da estrutura hepática

- I.1 - Destrabeculação ( )
- I.2 - Placas múltiplas ( )
- I.3 - Colapsos não relacionados a estruturas vasculares ( )

J - Presenças de pontes

- J.1 - Pontes porta-porta ( )
- J.2 - Pontes porta-centro ( )

L - Expansão portal

- L.1 - Presença de expansão portal ( )
- L.2 - Presença de fibrose ( )
- L.3 - Presença de edema ( )

- Impressão diagnóstica: PP ( )  
PBEH ( )