

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor

ALERTA AMARELO EM TODAS AS IDADES

**19º Congresso
Nacional
de Pediatria**

24 - 26 out 2018
Centro de Congressos
do Estoril

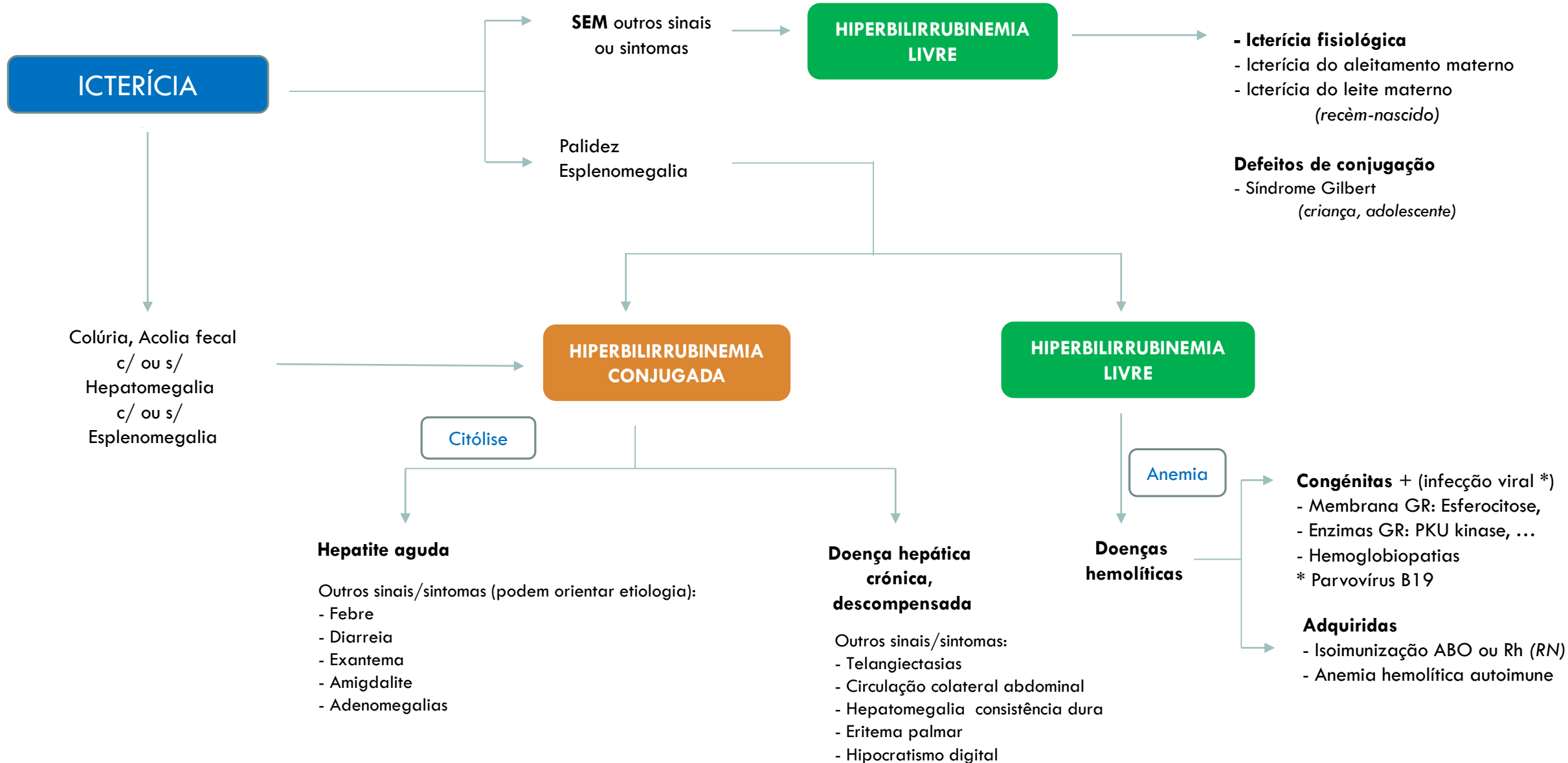
19.spp-congressos.com.pt



Ermelinda Santos Silva, MD
CMIN - CHUP
ICBAS - UP

ALERTA AMARELO EM TODAS AS IDADES

- Qual a **IDADE** do doente ?
- Há ou não há **OUTROS SINTOMAS/SINAIS CLÍNICOS** associados á ICTERÍCIA ?
- Hiperbilirrubinemia **livre** ? ou **conjugada** ?
 - **Citólise** ? (valores elevados ?)
 - **Sintomas/sinais de falência hepática** ?



HEPATITE AGUDA

- Citólise > 3000 UI/L, INR > 1,5 com encefalopatia (E) OU >2,0 sem E
- RAPIDAMENTE: Bilirrubinas ↑, citólise ↓, Fígado ↓

Falência hepática ?

UCI
CENTRO DE TRANSPLANTE

IDADE

HISTÓRIA FAMILIAR

INGESTÃO DE
FÁRMACOS, TÓXICOS, OU DROGAS

RECÉM-NASCIDO

COLESTASE neonatal

Doenças Metabólicas
Doenças Infecciosas
- Vírus
- Bacterias
- Espiroquetas
Colangiopatias
Outras

RECONHECER

REFERENCIAR

LACTENTE

COLESTASE neonatal (1-2M)

HEPATITE aguda

Vírus: EBV, CMV, Parvovírus B19,
Enterovírus, vírus A → E
Fármacos (fins terapêuticos,
OU ingestão accidental):
- Amox/Clav.
- Valproato sódio, etc

CIRROSE descompensada

Défice Alfa-1-antitripsina

Doenças armazenamento:

- LAL-D
- Dça Gaucher
- Dça Niemman-Pick A

Outras: Citopatias mitoc.

CRIANÇA

HEPATITE aguda

Fármacos (fins terapêuticos,
OU ingestão accidental):
- Amox/Clav.
- Valproato sódio, etc

Tóxicos: cogumelos, ..

Vírus: EBV, CMV, Parvovírus B19,
Enterovírus, vírus A → E
Hepatite Autoimune (Sexo F)
Doença de Wilson (> 3 anos)

CIRROSE descompensada

Défice de alfa-1-antitripsina
Autoimmune (Sexo F)
Doença de Wilson (> 3 anos)

Doenças armazenamento:

- Dça de Gaucher
- Dça de Niemman-Pick B
- LAL-D

Outras: Citopatias mitoc.

ADOLESCENTE

HEPATITE aguda

Drogas: ecstasy, cannabis, ... etc

Fármacos (fins terapêuticos,
OU ingestão accidental):

- Amox/Clav.
- Minociclina, etc

Tóxicos: cogumelos, ...

Hepatite Autoimune (Sexo F)

Doença de Wilson

Vírus: EBV, CMV, Parvovírus B19,
Enterovírus, vírus A → E

CIRROSE descompensada

Hepatite Autoimmune (Sexo F)
com OU sem DII
Doença de Wilson
Hemocromatose juvenil
Défice de alfa-1-antitripsina

CASO 1

— SEXO MASCULINO, 54 DIAS — SERVIÇO URGÊNCIA, HOSPITAL NÍVEL B

HISTÓRIA CLÍNICA

- ICTERÍCIA desde D2 (sem fototerapia), maior intensidade (5d)
- FEZES amarelo-claro (2 sem) e brancas (5 d) ▶
- Amamentado ao seio materno
- Evolução ponderal excelente ▶

EXAME OBJECTIVO

- Aspecto saudável, feliz ▶
- ICTERÍCIA face, tronco
- HEPATOMEGALIA: fígado de bordo liso, firme, 6 cm abaixo do rcdo e 4 cm abaixo do xifóide
- SEM esplenomegalia

ANTECEDENTES

- AP: Recém-nascido TERMO ▶, AIG
- AF: Sem consanguinidade parental; um irmão 4A saudável

Bil Total **8,1** mg/dl
Bil Conj **5,4** mg/dl
AST **246** UI/L
ALT **156** UI/L
GGT **654** UI/L
Prot. totais 5,9 g/dl
Albumina 3,4 g/dl
Coagulação N
Hemograma N

Alfa-1-antitripsina N
Urocultura estéril

Eco abdominal
hepatomegalia difusamente heterogênea; baço N;
SEM QUISTO COLÉDOCO

CASO 1 – SEXO MASCULINO, 54 DIAS

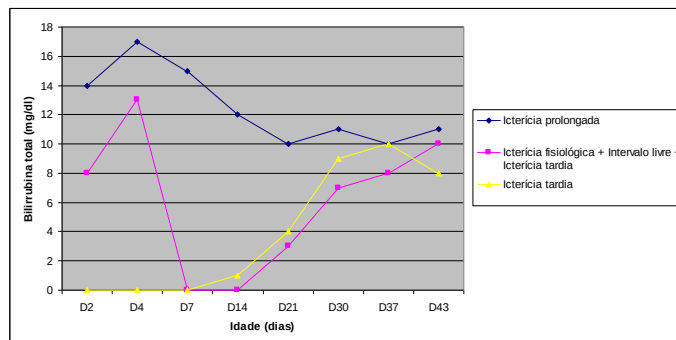
ICTERÍCIA



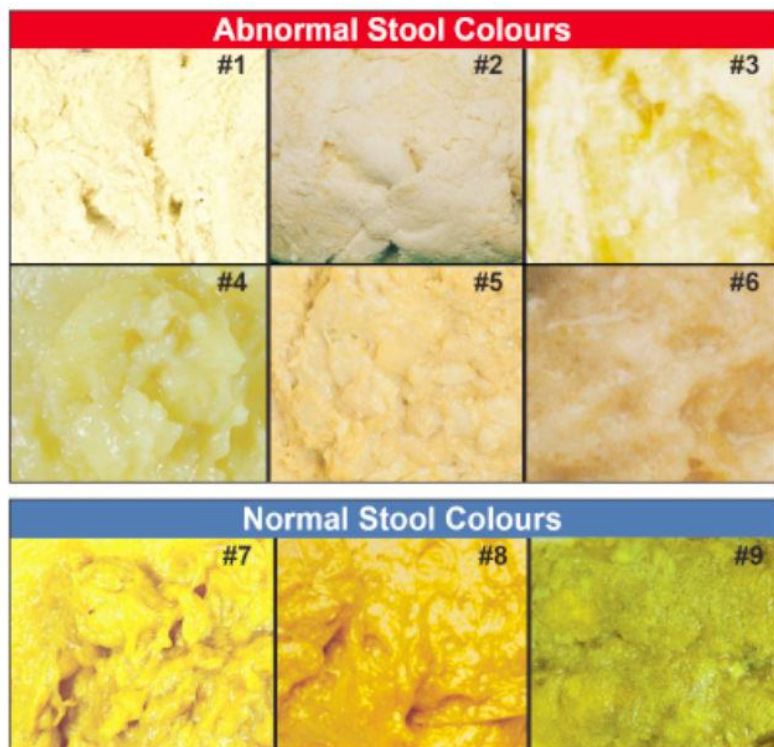
COLÚRIA



ACOLIA



CASO 1 – SEXO MASCULINO, 54 DIAS



Hsiao CH et al, Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. Hepatology. 2008;47(4):1233-40.

ATRESIA
VIAS
BILIARES

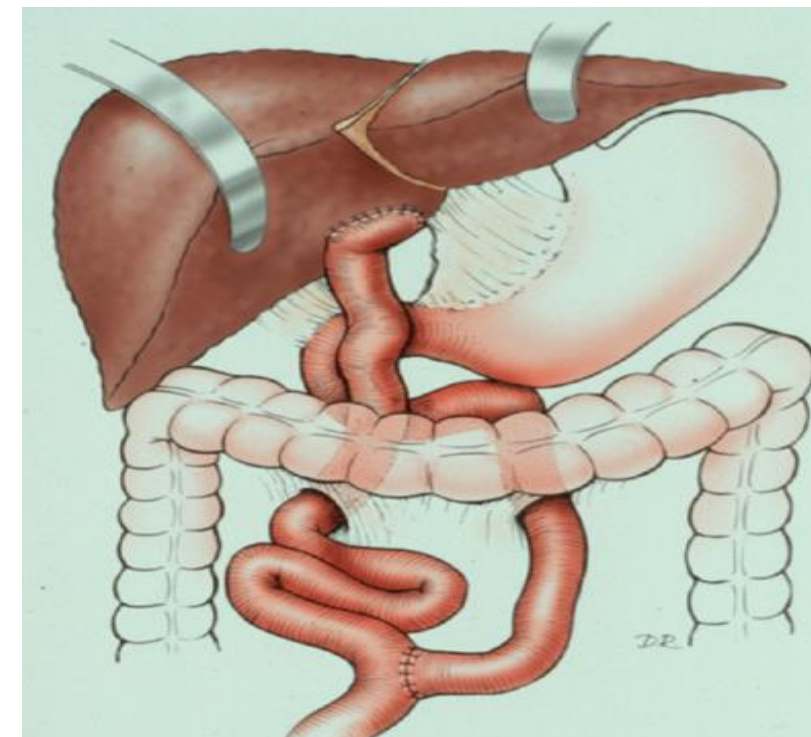


Figura 4 – Ilustração da PE de Kasai com anastomose completa entre a alça intestinal em y de roux e a porta hepática.³

COLESTASE - Não esquecer de administrar
VITAMINA K

CASO 2

- SEXO FEMININO, 2 ANOS E 5 MESES - SERVIÇO URGÊNCIA, CMIN

HISTÓRIA CLÍNICA

- FEBRE (máx. 39°C, cada 4-6h), rinorreia serosa + tosse (4dias)
- EXANTEMA micropapular generalizado (dia admissão)

EXAME OBJECTIVO

- Bem disposta, actividade física normal
- ICTERÍCIA das escleróticas
- Edemas palpebrais ▶
- Adenomegalias cervicais bilaterais, pericentimétricas ▶
- Amígdalas ruborizadas, com exsudado ligeiro, bilateral ▶
- HEPATOMEGALIA (fígado 3 cm, bordo liso, mole)
- ESPLENOMEGALIA (baço 3 cm)

ANTECEDENTES

- AP: sem icterícia neonatal; PNV cumprido
- AF: sem consaguinidade parental; Um irmão 6A saudável

Qual é o diagnóstico mais provável ?

Que exames auxiliares de diagnóstico ?

CASO 2

- SEXO FEMININO, 2 ANOS E 5 MESES

BIOQUÍMICA

- Bilirrubina total **3,53** mg/dL
- Bilirrubina directa **3,43** mg/dL
- AST **112** U/L ; ALT **354** U/L
- GGT **99** U/L; Fosfatase alcalina 457 U/L
- PCR **24,80** mg/L

HEMOGRAMA

- HEMOGLOBINA **10,8** g/dL
- VGM 76,9fL; HGM 27,1pg; CHGM 35,3 g/dL
- Anisocitose e anisocromia ligeiras
- LEUCÓCITOS $14,46 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Neut 33,0 %; Linf 49,7 %; Mon 5,6; Eos 0,5 %; Bas 0,0 %
- Variantes de Linfócitos **11,2** % ; sem blastos
- PLAQUETAS **121** $\times 10^3/\mu\text{L}$
- Sem alterações morfológicas aparentes

Qual é o diagnóstico mais provável ?

Que exames auxiliares de diagnóstico ?

CASO 2 - SEXO FEMININO, 2 ANOS E 5 MESES

- EBV VCA IgG negativa e IgM **Positiva**
EBV EBNA IgG negative
- CMV IgG e IgM negativas
- BM, sangue: vírus Epstein-Barr **83 384** cópias/mL

Hepatite colestática A EBV

Qual a orientação mais adequada ?



CONSULTA EXTERNA

CASO 3

SEXO MASCULINO, 2 ANOS - SERVIÇO URGÊNCIA, HOSPITAL NÍVEL B

HISTÓRIA CLÍNICA

- ICTERÍCIA (véspera)
- COLÚRIA (10d) + Fezes despigmentadas (5d), ACOLIA (véspera)
- SEM febre, dor abdominal, vômitos, diarreia, ou prurido
- NEGA ingestão FÁRMACOS ou TÓXICOS (cogumelos selvagens)

EXAME OBJECTIVO

- Bem disposto, actividade física normal
- ICTERÍCIA pele (face e tronco)
- HEPATOMEGALIA 4 cm, bordo mole, um pouco doloroso
- SEM telangiectasias, circulação venosa colateral, esplenomegalia, eritema palmar, hipocratismo digital

ANTECEDENTES

- AP: DERMATITE ATÓPICA
- AF: Sem consaguinidade parental; Mãe grávida de 35 semanas
- HS: Casa dos avós MEIO RURAL com vários ANIMAIS ▶

Bil Total **6,30** mg/dL
Bil Conj **5,97** mg/dl
AST **4366** UI/L
ALT **4438** UI/L
GGT **144** UI/L
Prot. totais 6,08 g/dl
Albumina 4,09 g/dl
Coagulação N
Hemograma N
PCR 0,12 mg/L

Eco abdominal N

Anti-HAV negativo
AgHbs negativo
EBV IgG+, IgM neg
CMV IgG e IgM neg
Leptospira neg

CASO 3

SEXO MASCULINO, 2 ANOS

Qual o diagnóstico mais provável ? Qual a atitude mais adequada ?



CENTRO REFERÊNCIA

HISTÓRIA CLÍNICA

- PEM ▶ Amoxicilina/Ac. Clavulânico, 7 semanas antes (1ª toma 6 meses antes)

EXAME OBJECTIVO

- Exame neurológico normal ▶
- ICTERÍCIA (face, tronco e membros) + HEPATOMEGALIA

EXAMES AUXILIARES

Amónia N ▶

Albumina N

Bil total **10,5** mg/dl

AST **5019** UI/L

GGT 173 UI/L

Ferritina **163** ng/ml

PCR 1,88 mg/L

Ac Biliares totais **477** µmol/L (vr: 2.0 - 8.0)

Coagulação N ▶

Bil conj **8,5** mg/dl

ALT **3795** UI/L

Sat. transferrina 16%

CPK 75 UI/L

Ceruloplasmina 34,4 mg/dl

Alfa-1-antitripsina 170 mg/dl

IgG 648 mg/dl C4 14,5 mg/dl

ANAs, LKM, LC1 SLA Negativos

SMA 1/80, actina F Negativo

Anti-HEV Negativo

Parvovírus B19 Negativo

CASO 3

SEXO MASCULINO, 2 ANOS

DRUG INDUCED LIVER INJURY (DILI)

Amoxicilina / Ác. Clavulânico

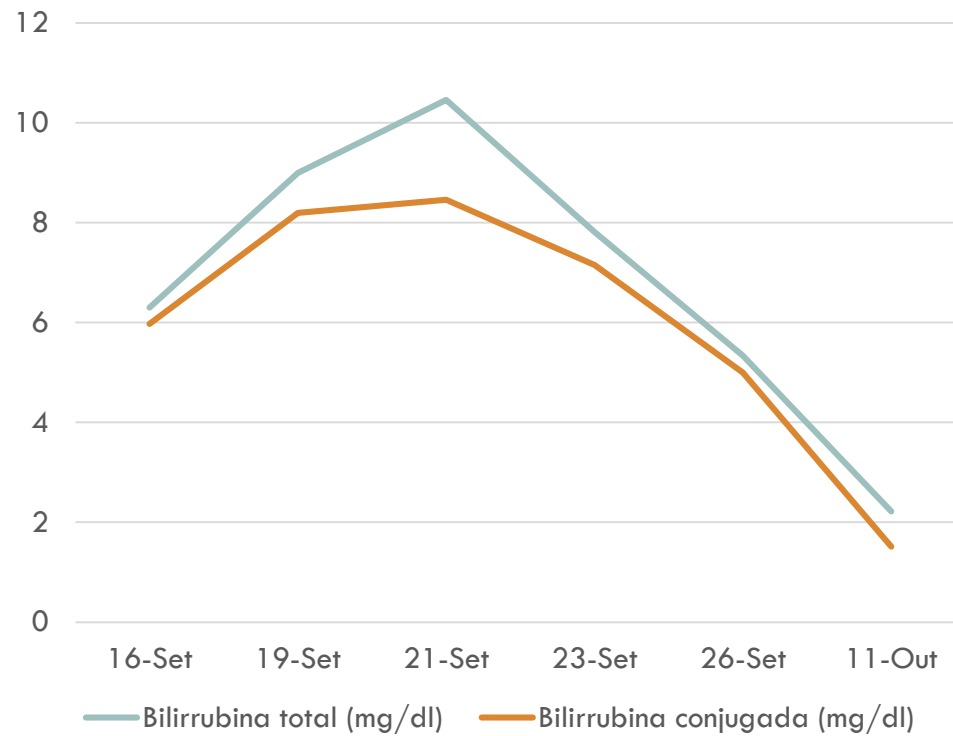
BIÓPSIA HEPÁTICA ?

- Incidência 1/2500 prescrições efectuadas
- Implicado em centenas de casos de doença hepática clinicamente aparente
- Actualmente causa mais comum de “drug induced liver injury” nas maiores series de casos nos USA e Europa
- Reacção idiossincrásica
- **Mecanismo** provavelmente **imunoalérgico**
- Estudos genéticos indicam a associação a certos tipos de HLA, particularmente ao haplotipo estendido: DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQB1*06:02.

CASO 3

SEXO MASCULINO, 2 ANOS

EVOLUÇÃO DAS BILIRRUBINAS

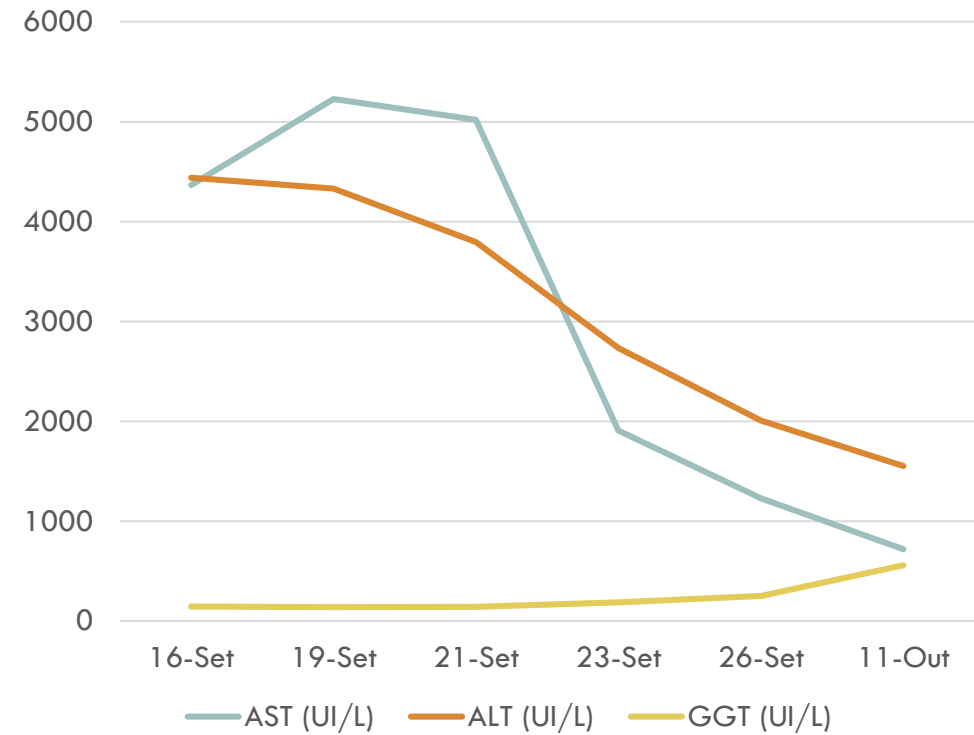


Metil-PDN IV

PDN oral

AUDC

EVOLUÇÃO DAS ENZIMAS



Metil-PDN IV

PDN oral

AUDC

CASO 4

— SEXO FEMININO, 6 ANOS — SERVIÇO URGÊNCIA, HOSPITAL NÍVEL B

HISTÓRIA CLÍNICA

- Astenia (há 3 meses)
- Anorexia
- Dor abdominal ocasional
- ICTERÍCIA das escleróticas (2 dias)
- COLÚRIA (2 dias)

EXAME OBJECTIVO

- ICTERÍCIA das escleróticas
- HEPATOMEGALIA - fígado 4 cm abaixo grade costal e xifoide, bordo liso, **firme**
- ESPLENOMEGALIA - baço 2 cm
- EXAME NEUROLÓGICO N

ANTECEDENTES

- AP: irrelevantes
- AF: irrelevantes

Amónia **65** (vr:26 – 47)
Bil Total **4,09** mg/dL
Bil Conj **2,75** mg/dl
AST **443** UI/L
ALT **394** UI/L
GGT **159** UI/L
Prot. totais **10,8** g/dl

Albumina 3,5 g/dl

Hemograma N

aPTT **39,6"** (vr 26,4")

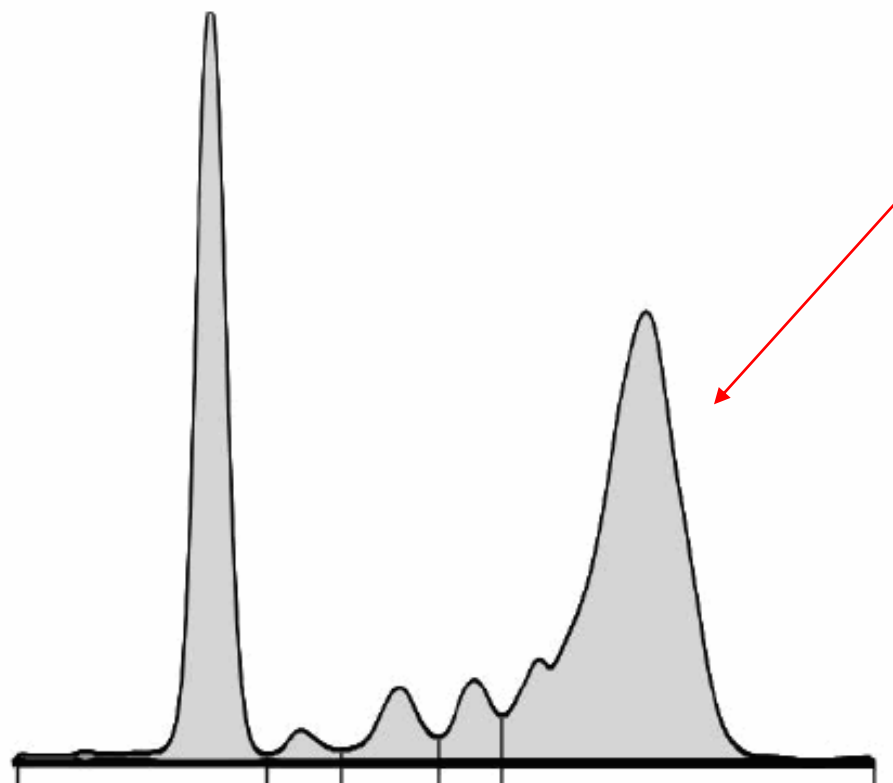
PT **17,0"** (vr10,0")

INR **1,49**

Ecografia abdominal

Hepatomegalia heterogénea,
Esplenomegalia moderada

CASO 4 – SEXO FEMININO, 6 ANOS



ELECTROFORESE PROTEÍNAS

ALBUMINA	37,1 %	58,7 - 69,8
ALFA 1 GLOBULINA	1,5 %	1,7 - 3,9
ALFA 2 GLOBULINA	4,3 %	3,6 - 13,2
BETA GLOBULINA	4,0 %	8,8 - 13,7
GAMA GLOBULINA	53,1 %	8,3 - 18,4
QUOCIENTE ALBUMINA/GLOBULINA	0,59	1,38 - 2,23

CASO 4 – SEXO FEMININO, 6 ANOS

Qual o diagnóstico mais provável? Qual a atitude mais adequada?



CENTRO REFERÊNCIA

IMUNOLOGIA

- IgG **7740** mg/dl (vr: 596-1700) ▶ C4 **4,0** mg/dl (vr: 11-42)
- Anti-LKM **1/640**

HISTOLOGIA HEPÁTICA

- Marcada FIBROSE PORTAL e pericelular associada a **intenso** INFILTRADO INFLAMATÓRIO de tipo misto com participação de linfócitos, plasmócitos, polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, com predomínio portal e HEPATITE DE INTERFACE. Os hepatócitos adquirem, por vezes, ARRANJO ROSETÓIDE e há formação de hepatócitos gigantes multinucleados sinciciais.

SCORE DIAGNÓSTICO
HEPATITE AUTOIMUNE = **21**



HEPATITE AUTOIMUNE TIPO II

CASO 6

— SEXO MASCULINO, 16 ANOS - SERVIÇO URGÊNCIA, HOSPITAL S. JOÃO

HISTÓRIA CLÍNICA

- ANOREXIA, enfartamento pós-prandial, emagrecimento 3 kg (há 3-4 semanas)
- ICTERÍCIA + COLÚRIA (há 1 semana)
- SEM febre, vômitos, diarreia, exantemas
- **NEGA** consumos de drogas ilícitas, álcool, tabaco OU fármacos

EXAME OBJECTIVO

- ICTERÍCIA
- Exame neurológico normal
- SEM exantema, adenomegalies, amigdalite
- SEM hepatomegalia, esplenomegalia, circulação colateral, eritema palmar, hipocratismo digital

ANTECEDENTES

- AP: Asma alérgica, sem medicação
- AF: irrelevantes

Bil Total **6,02** mg/dL
Bil Conj **3,47** mg/dl
AST **647** UI/L
ALT **1880** UI/L
GGT **115** UI/L
CK 43 UI/L
Prot. totais 7,6 g/dl
Albumina 4,7 g/dl
Coagulação N
Hb **16,8** g/dl
Leucócitos N
Plaquetas N
PCR 3,5 mg/L

Ecografia abdominal
hepatomegalia homogénea

CASO 6

– SEXO MASCULINO, 16 ANOS

EXAMES AUXILIARES

Amônia N

Ferritina **2374** ng/ml ----->> 173 ng/ml

Saturação transferrina **67%** ----->> 41%

PCR 3,5 mg/L

Ceruloplasmina 22,5 mg/dl

Cobre urinário 24h N

Serologias viricas (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, Parvovírus B19) - negativas

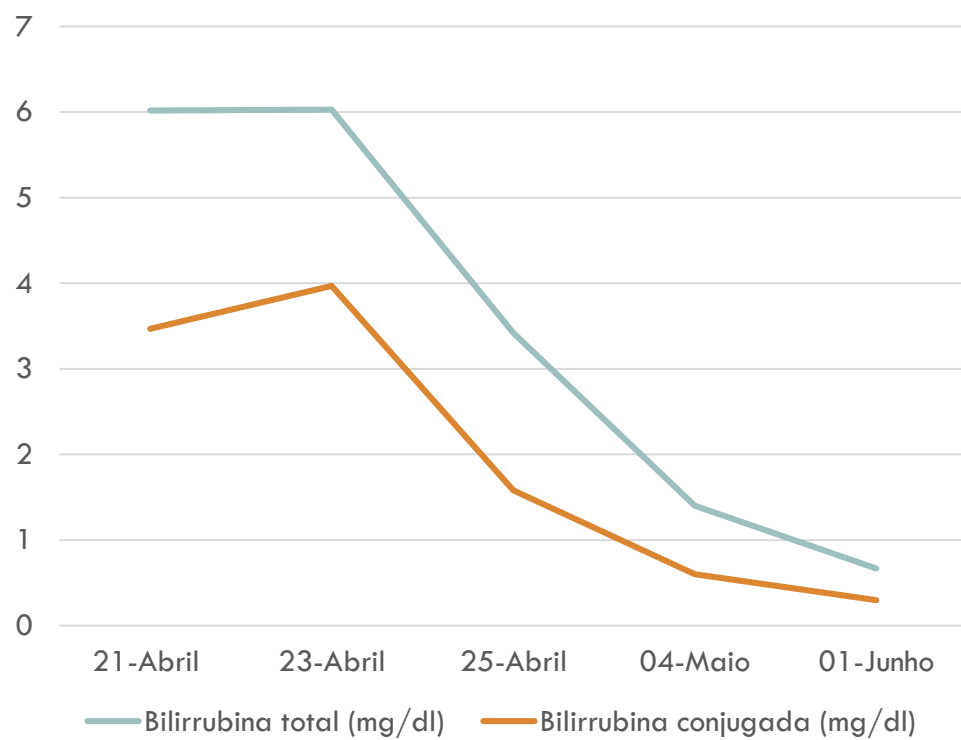
IgG total 967 mg/dl; C4 20 mg/dl

ANAs, anti-SMA, anti-actina F, anti-LKM, anti-LC1, anti-SLA – Negativos

Alfa-1-antitripsina N

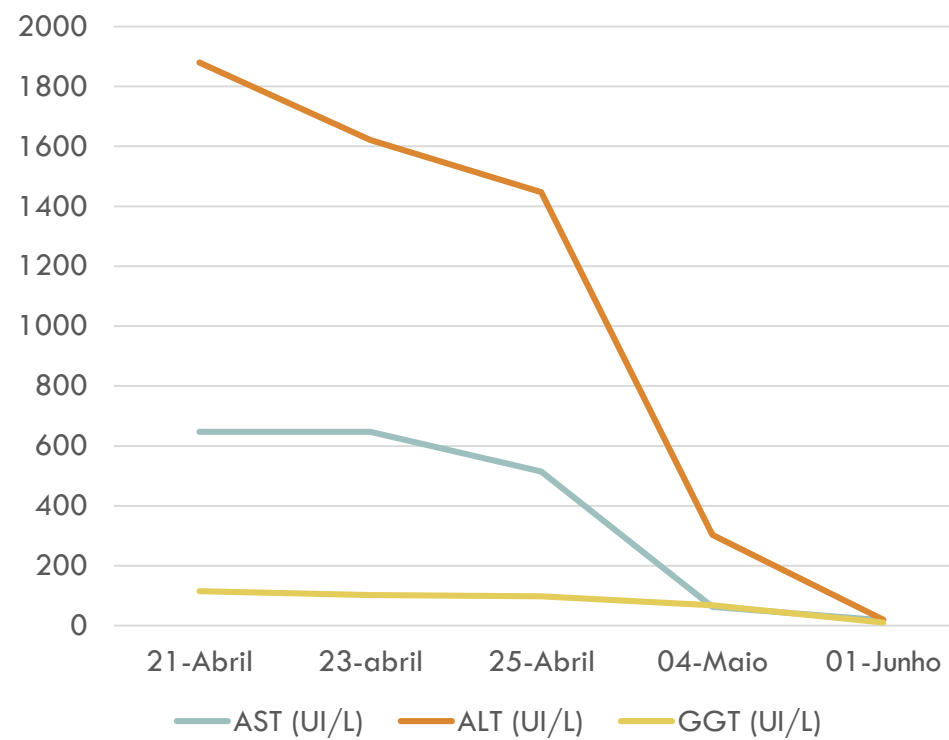
CASO 6 – SEXO MASCULINO, 16 ANOS

EVOLUÇÃO DAS BILIRRUBINAS



SEM MEDICAÇÃO

EVOLUÇÃO DAS ENZIMAS



SEM MEDICAÇÃO

CASO 6

— SEXO MASCULINO, 16 ANOS

DIAGNÓSTICO ?

NOVA ENTREVISTA

- Saídas á noite com amigos --- ▶
- Tomou **UM COMPRIMIDO (ECSTAZY ?)** em 15 Abril (7 dias antes da admissão no SU)
- URINA — **CANNABINÓIDES POSITIVO**

HEPATITE TÓXICA
(acção directa)

CASO 5

— SEXO FEMININO, 14 ANOS — SERVIÇO URGÊNCIA, HOSPITAL NÍVEL B

HISTÓRIA CLÍNICA

- Dores abdominais recorrentes (6 meses)
- Vômitos esporádicos
- EPISTAXIS bilaterais, ocasionais
- ICTERÍCIA das escleróticas (3 dias)

EXAME OBJECTIVO

- ICTERÍCIA das escleróticas
- Sat O2 100%
- Sem circulação venosa colateral
- Fígado não palpável; ESPLENOMEGALIA (baço 12 cm) ▶
- Eritema palmar +, sem hipocratismo digital
- EXAME NEUROLÓGICO sem alterações

ANTECEDENTES

- AP: 8º Ano, Dificuldades Aprendizagem (uma retenção no 2ºA)
- AF: SEM consanguinidade parental; Irmão 12A + irmã 2A ok

Amónia **70,6** umol/L

Bil Total **3,6** mg/dL

Bil Conj **1,73** mg/dl

AST **128** UI/L

ALT **105** UI/L

GGT 36 UI/L

Prot. totais 7,1 g/dl

Albumina 3,8 g/dl

aPTT **43,5"**

PT **18,4 "**

INR **1,62**

Hb **9,9** g/dl

Leucócitos **1370**

Plaquetas **37 000**

CASO 5

– SEXO FEMININO, 14 ANOS

Qual o diagnóstico mais provável? Qual a atitude mais adequada?



CENTRO REFERÊNCIA

Eco abdominal c/ Doppler hepático: Fígado com dimensões normais, **contornos lobulados** e **ecoestrutura muito heterogênea**. Sem dilatação das vias biliares. Vesícula biliar normalmente distendida, alitiásica. **Esplenomegalia homogênea** (20 cm de diâmetro bipolar). Sem líquido livre intra-abdominal. Veia porta de normal calibre, com fluxo hepatopetal, 15 cm/s.

CIRROSE HEPÁTICA

HIPERTENSÃO
PORTAL



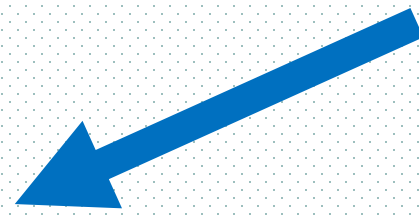
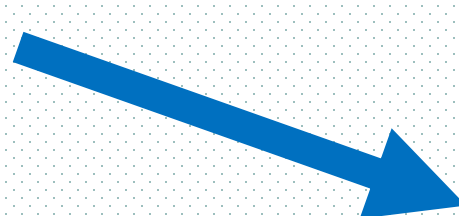
ESPLENOMEGALIA
HIPERESPLENISMO
PANCITOPENIA

INSUFICIÊNCIA
HEPATOCELULAR



ANOMALIAS
DA COAGULAÇÃO

FÍGADO	CIRROSE HEPÁTICA	DOENÇA DE ARMAZENAMENTO	HEPATITE AGUDA
DIMENSÕES	+ / -	+++	+ / ++
SUPERFÍCIE	Nodular	Lisa	Lisa
BORDO	Firme, bem definido	Mole, mal definido	Mole, mal definido
DOR	-	-	+ / ++



**OUTROS SINAIS CLÍNICOS
DE
DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA**

**ESPLENOMEGALIA
SIM / NÃO**

CASO 5 – SEXO FEMININO, 14 ANOS

Ceruloplasmina sérica: **2 mg/dL** (vr: 18-35 mg/dL)
Cobre urinário 24h: **7,621 umol/d** (vr: 0,040-0550)
Exame oftalmológico: **anéis de KF ++**

Biópsia hepática transjugular: arquitetura distorcida por fibrose avançada com formação de nódulos de regeneração sugerindo a presença de uma **CIRROSE**.
Cobre hepático: **350,8 ug/g** fígado seco.

Estudo molecular: **homozigótica para a mutação c.3402delC (p. Ala1135Glnfs*13)-exão 15 no gene ATP7B.**

DISTONIA
SÍNDROME PARKINSON

3 SEMANAS

DOENÇA DE WILSON

D-PENICILAMINA
(quelante cobre)

CASO 7

– SEXO MASCULINO, 15 ANOS - SERVIÇO URGÊNCIA, HOSPITAL NÍVEL B

HISTÓRIA CLÍNICA

- Náuseas, dor abdominal, astenia, sonolência, PRURIDO ➤ (8 dias)
- COLÚRIA + Fezes despigmentadas (7 dias)
- ICTERÍCIA (3 dias)
- SEM febre, vômitos, diarreia, exantemas
- **NEGA** consumos de drogas ilícitas, álcool ou tabaco.

EXAME OBJECTIVO

- ICTERÍCIA
- Exame neurológico normal
- SEM exantema, adenomegalies, amigdalite
- SEM hepatomegalia, esplenomegalia, circulação colateral, eritema palmar, etc

ANTECEDENTES

- AP: Acne medicado com MINOCICLINA ➤ há 1 ano (durante 3M) sem efeitos secundários, e novamente medicado desde há 2M.
- AF: Pai e tios paternos c/ HEPATITE ALCOÓLICA; avós falecidos de CIRROSE ALCOÓLICA. ➤

Bil Total **9,0** mg/dL

Bil Conj **5,5** mg/dl

AST **1470** UI/L

ALT **2627** UI/L

GGT 57 UI/L

Albumina 4,22 g/dl

Coagulação N

Hemograma N

Drogas abuso (urina) N

IgG 1142 mg/dl

Vírus A,B,C,VIH – neg

EBV, CMV – neg

Ecografia abdominal

hepatomegalia homogénea

CASO 7

– SEXO MASCULINO, 15 ANOS

EXAMES AUXILIARES

Amônia 29,9 umol/L

ÁCIDOS BILIARES totais **596,4** umol/L ----->> **54,5** umol/L --->> 6,4 μmol/L (vr: 2,0-8,0)

Ferritina **410** ng/ml ----->> 301 ng/ml ---->> 171 ng/mL

Saturação transferrina 41 %

PCR 1,78 mg/L

Ceruloplasmina 23.4 mg/dl --- >> **11,8** mg/dl

Cobre urinário 24h **0,950** μmol/d (vr: 0,040 - 0,550)



CENTRO REFERÊNCIA

Serologias viricas (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, Parvovírus B19) - Negativas

IgG 1076 mg/dl; C4 48 mg/dl

ANAs **1/320**, anti-SMA **1/40**, anti-actina F **25,8** UI/mL (vr < 20)

Anti-LKM, anti-LC1 e anti-SLA - Negativos

Alfa-1-antitripsina N

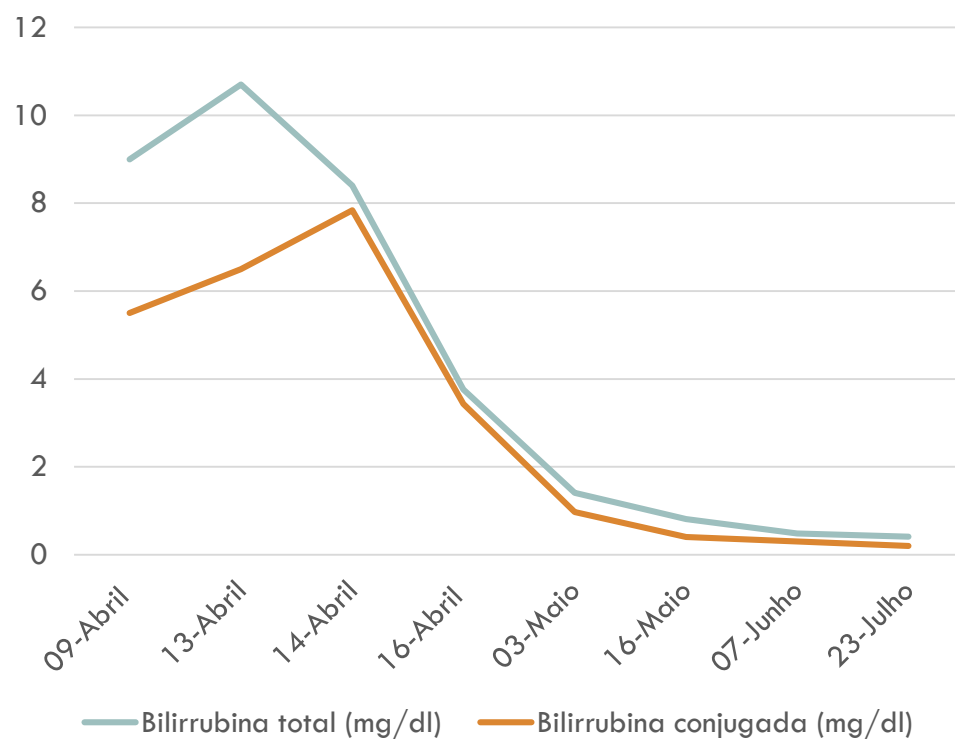


CENTRO REFERÊNCIA

CASO 7

— SEXO MASCULINO, 15 ANOS

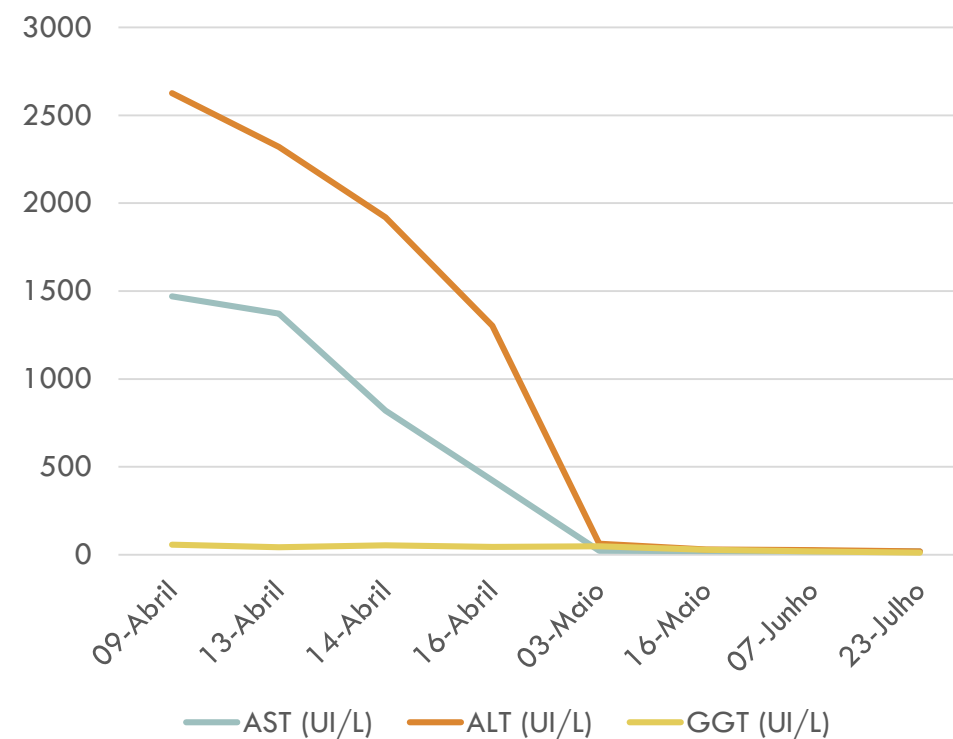
EVOLUÇÃO DAS BILIRRUBINAS



Metil-PDN IV

PDN oral

EVOLUÇÃO DAS ENZIMAS



Metil-PDN IV

PDN oral

CASO 7

– SEXO MASCULINO, 15 ANOS

HISTOLOGIA HEPÁTICA – com 4 semanas de corticoide

Representação de 20 (vinte) espaços porta expandidos por FIBROSE com formação de SEPTOS e ocasionalmente PONTES fibrosas finas. Infiltrado inflamatório de predomínio linfo-mononuclear de intensidade variável sendo que em 2 (dois) espaços porta identificam-se FOCOS de ACTIVIDADE NECRO-INFLAMATÓRIA DE INTERFACE. Em zona intralobular não foram identificadas lesões necro-inflamatórias. Ausência de esteatose, colestase e siderose. O estudo histoquímico com a técnica de Rodanina não revelou a presença de material granular citoplasmático "castanho tijolo" compatível com depósitos de cobre. CONCLUSÃO: Estigmas de PROCESSO INFLAMATÓRIO PORTAL compatível com HEPATITE.

COBRE HEPÁTICO: 19,99 $\mu\text{g/g}$ figado seco (vr: 10,00 - 35,00)

SCORE DIAGNÓSTICO
HEPATITE AUTOIMUNE = 16

Mas a ponderação clínica



DRUG INDUCED LIVER INJURY (DILI)
Minociclina
(mecanismo immune)

Doença genética transportadores da bile ?

OBRIGADA

**19º Congresso
Nacional
de Pediatria**

24 - 26 out 2018
Centro de Congressos
do Estoril

19.spp-congressos.com.pt



Ermelinda Santos Silva, MD
CMIN - CHUP
ICBAS - UP