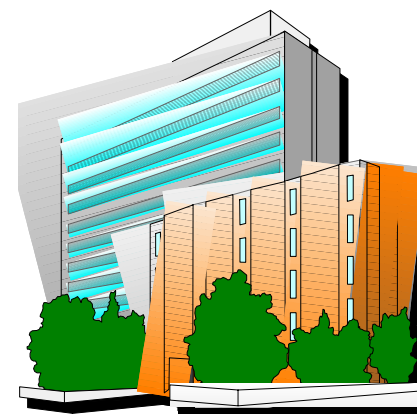


# Atresia Biliar

## Que hay de nuevo?

**Cristina Targa Ferreira**

**JORNADAS NACIONALES DEL  
CENTENARIO DE LA SOCIEDAD  
ARGENTINA DE PEDIATRÍA  
Mendoza  
Março 2011**



**Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre**

# Atresia Biliar

- *colangiopatia obstrutiva da infância*
- *etiologia desconhecida*
- *patogênese não definida*

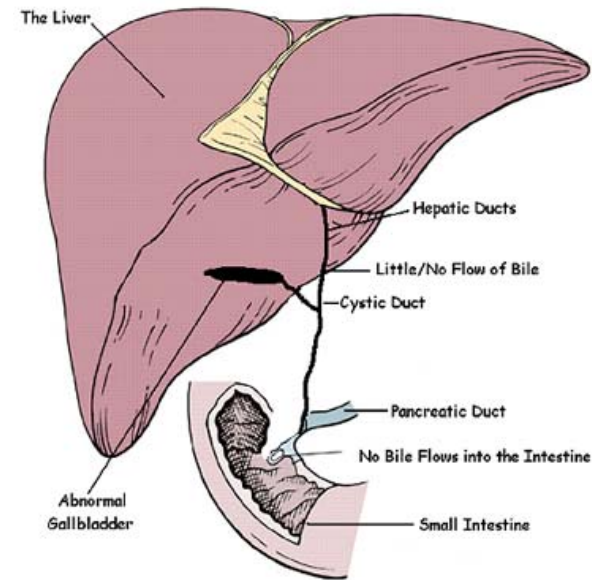
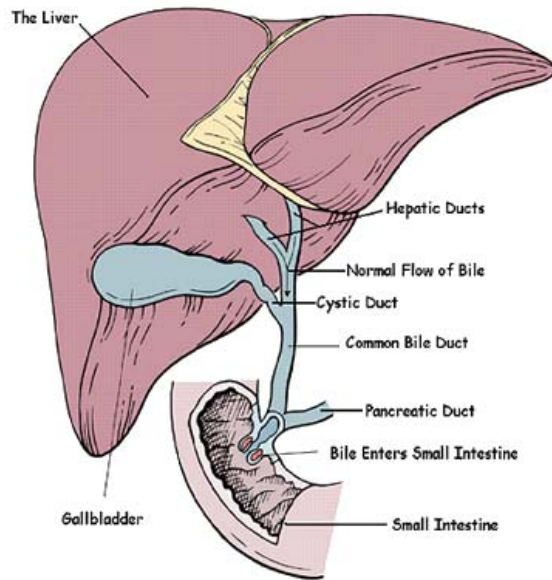
**Momento de revisar esses conceitos**





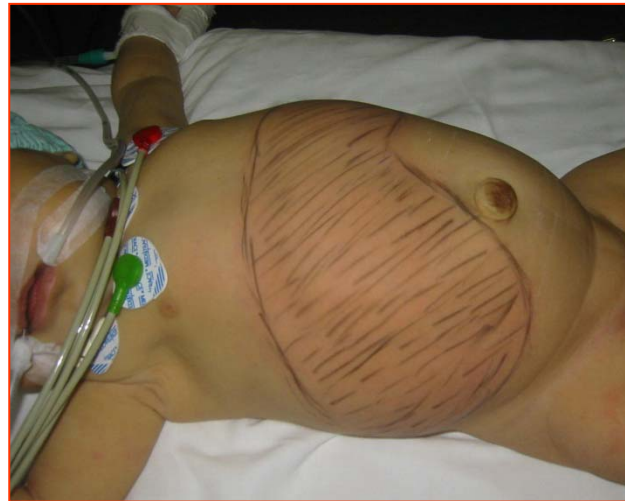
# Atresia Biliar

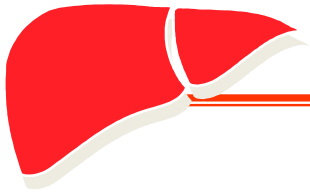
**Desordem infantil caracterizada por obstrução completa da via biliar extra-hepática, causada por um processo fibroinflamatório, que interrompe o fluxo de bile do fígado para o duodeno**





# Clínica





# Atresia biliar

---

## Formas clínicas

### Forma congênita

- Início da icterícia logo após o nascimento
- Associada com anomalias congênitas
- BASM



**Pior prognóstico?**

### Forma perinatal

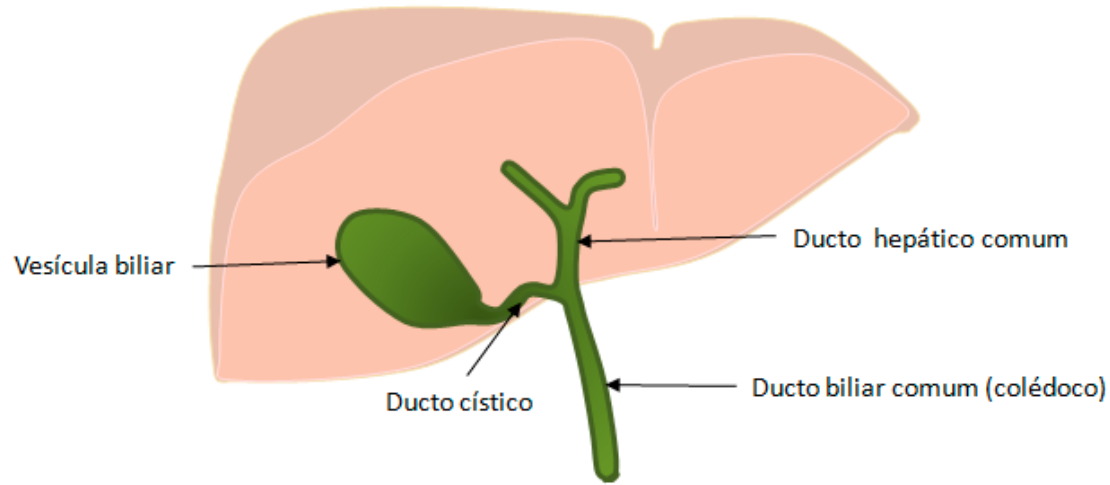
- Sinais de colestase após ou na segunda semana
- Sem anomalias congênitas



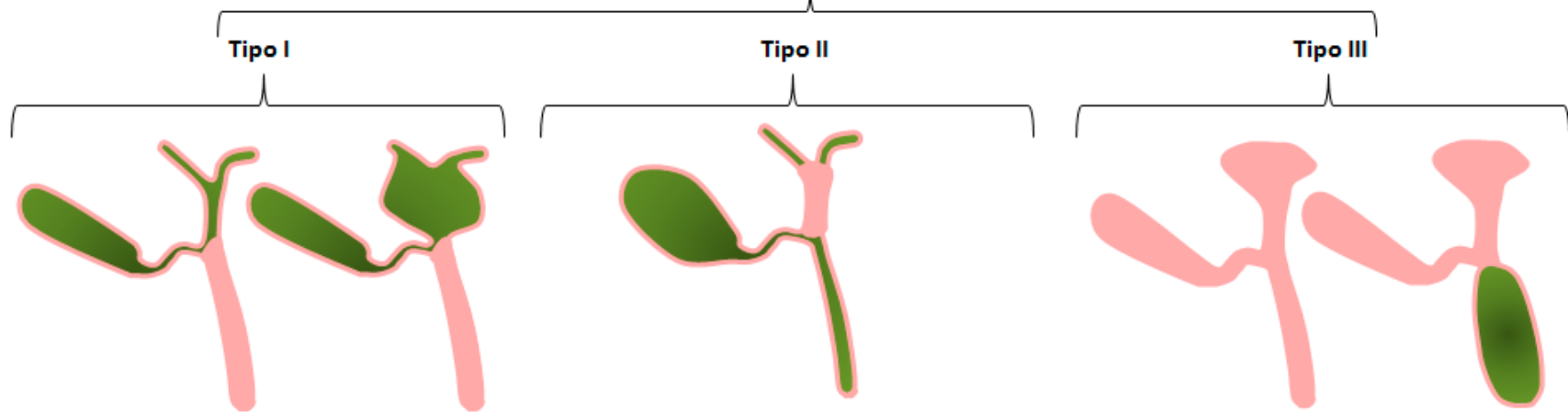
**Fenótipo clínico distinto ?**

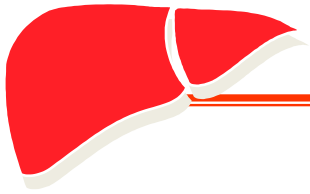
# Atresia Biliar

## Estruturas normais



## Atresia biliar





type I  
16 (11.3%)



type II  
14 (10.0 %)



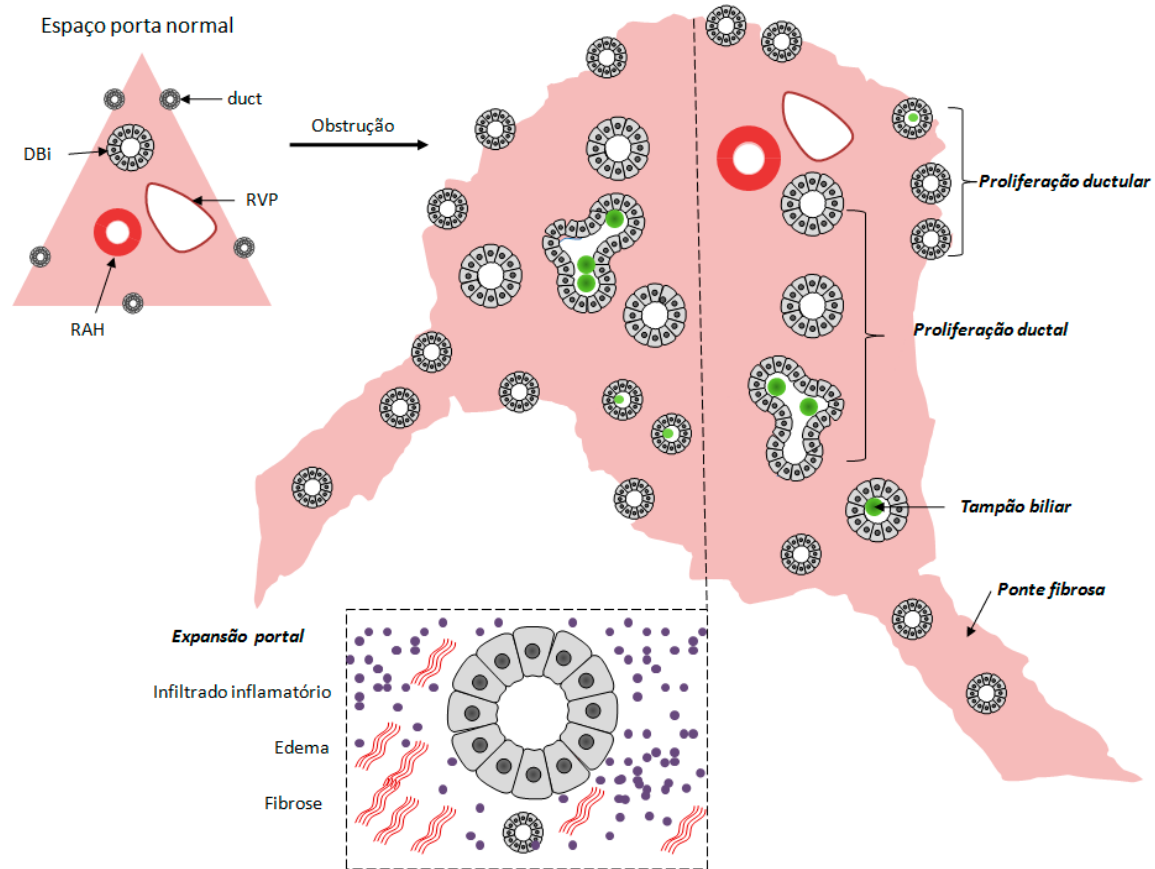
type III  
111 (78.7 %)

**Formas corrigíveis e não corrigíveis ??**

**Tamanho dos remanescentes biliares no porta hepatis**



# Histopatologia



- Espaço Porta alargado, edema, proliferação dos ductos biliares, com *plugs*, **fibrose**, **inflamação**

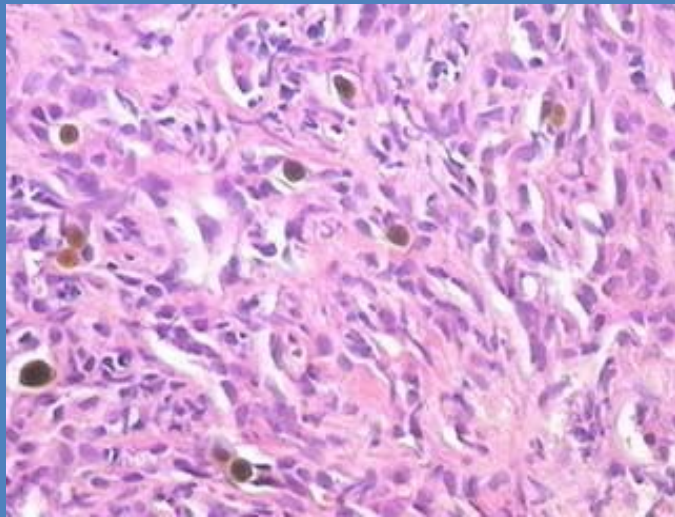


**Estágio da doença ou fenótipo da AB ?**

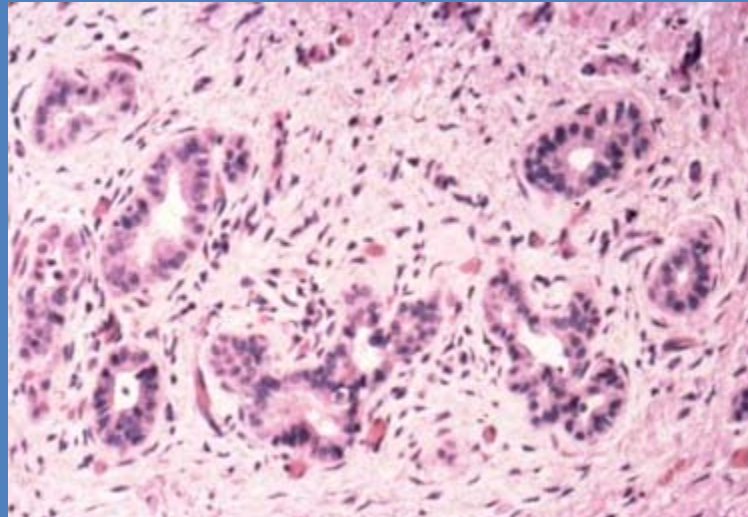


# AB - Histopatologia

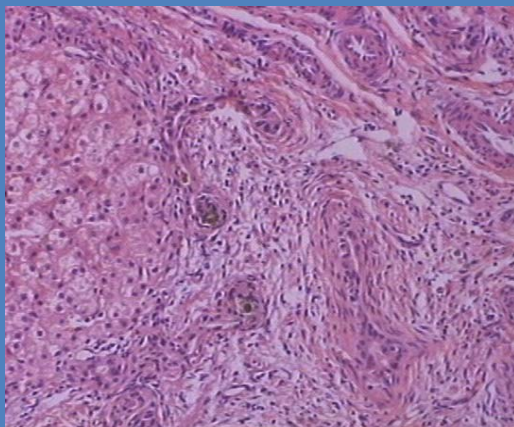
Carvalho E, Santos JL. J Ped 2010



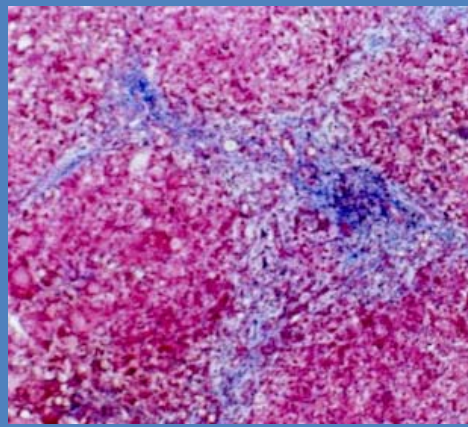
**Plugs: 93,8%**



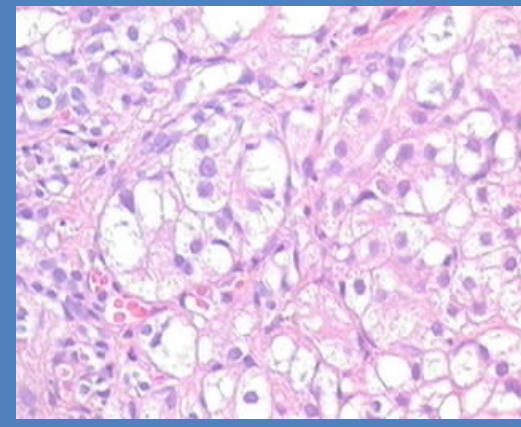
**Proliferação ductular: 93,8%**



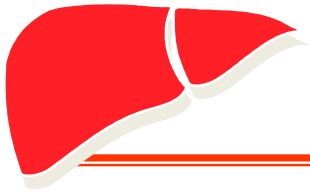
**Fibrose: 93,5%**



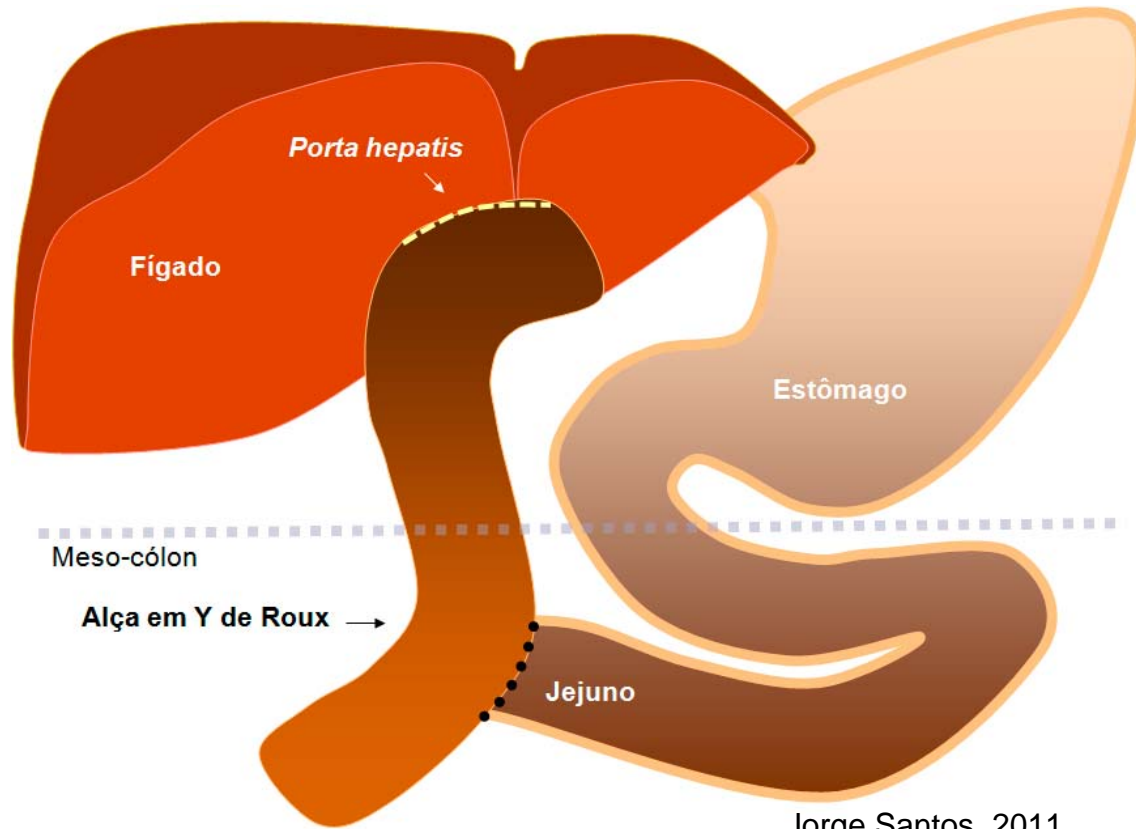
**Cirrose: 33,5%**



**Transf. gigantocitária: 10,2%**

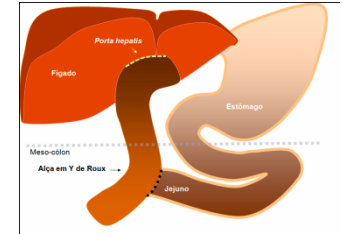


# Tratamento



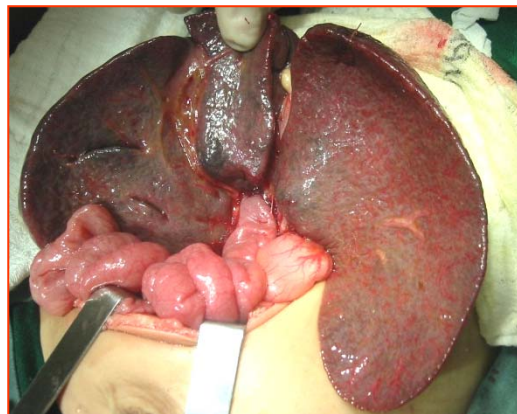
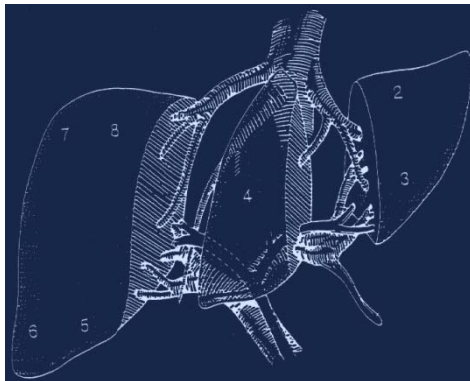
Jorge Santos, 2011

Kasai M, 1958

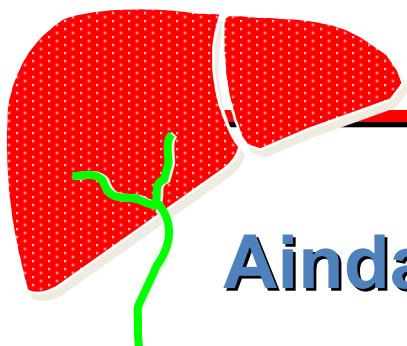


## Transplante Hepático

maior indicação de Tx pediátrico em todo o mundo



Santos J, Carvalho E, Bezerra J. Braz J Med Biol Res 2010



# Atresia Biliar

o que há de novo?

**Ainda não é possível:**

- interromper a progressão da doença
- melhorar o prognóstico com fígado nativo



**Novas pesquisas:**

- fenótipos clínicos da doença
- mecanismos da lesão biliar
- efeito de terapias adjuvantes



# **Atresia Biliar**

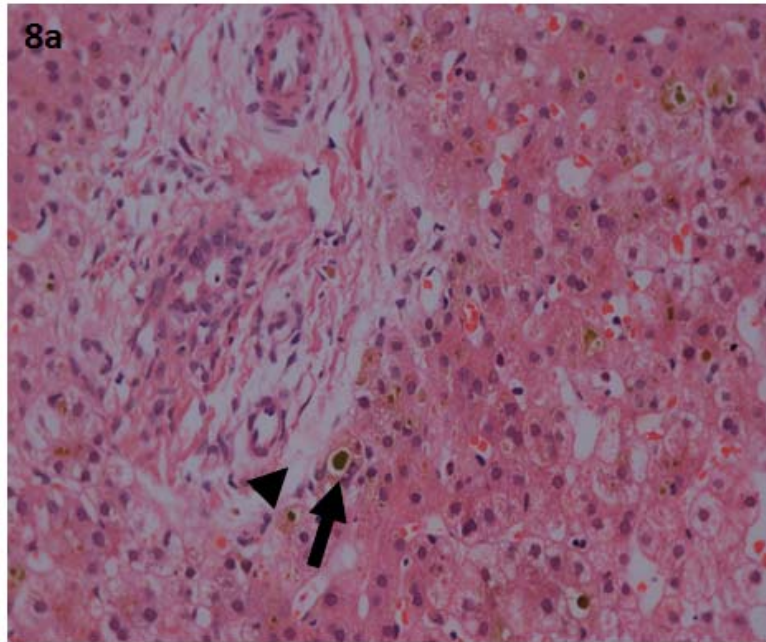


## **Etiopatogenia**

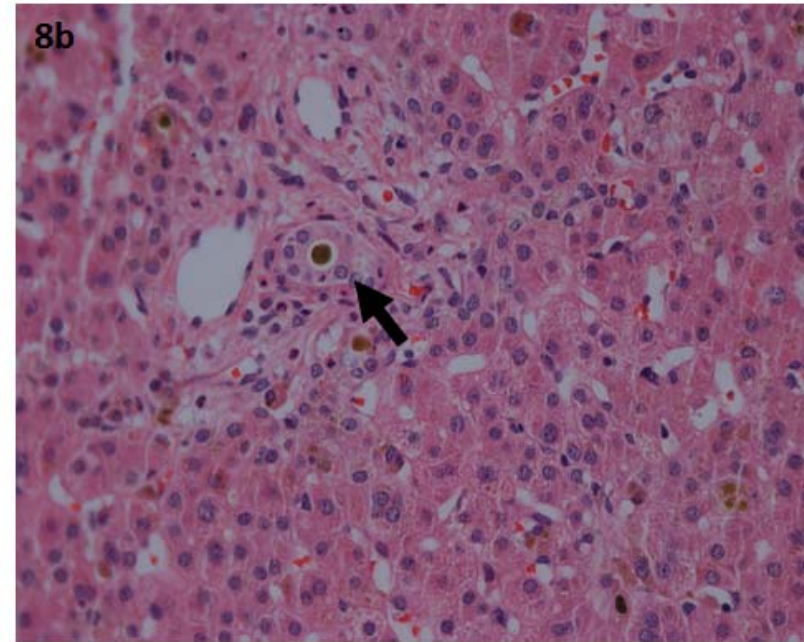
- **Processo malformativo ?**
- **Lesão inflamatória adquirida ?**



# Histopatologia dinâmica progressiva em paciente com AB



AB aos 21 dias de vida – bio percutânea –  
ausência de proliferação biliar e presença de  
colestase canalicular, lobular



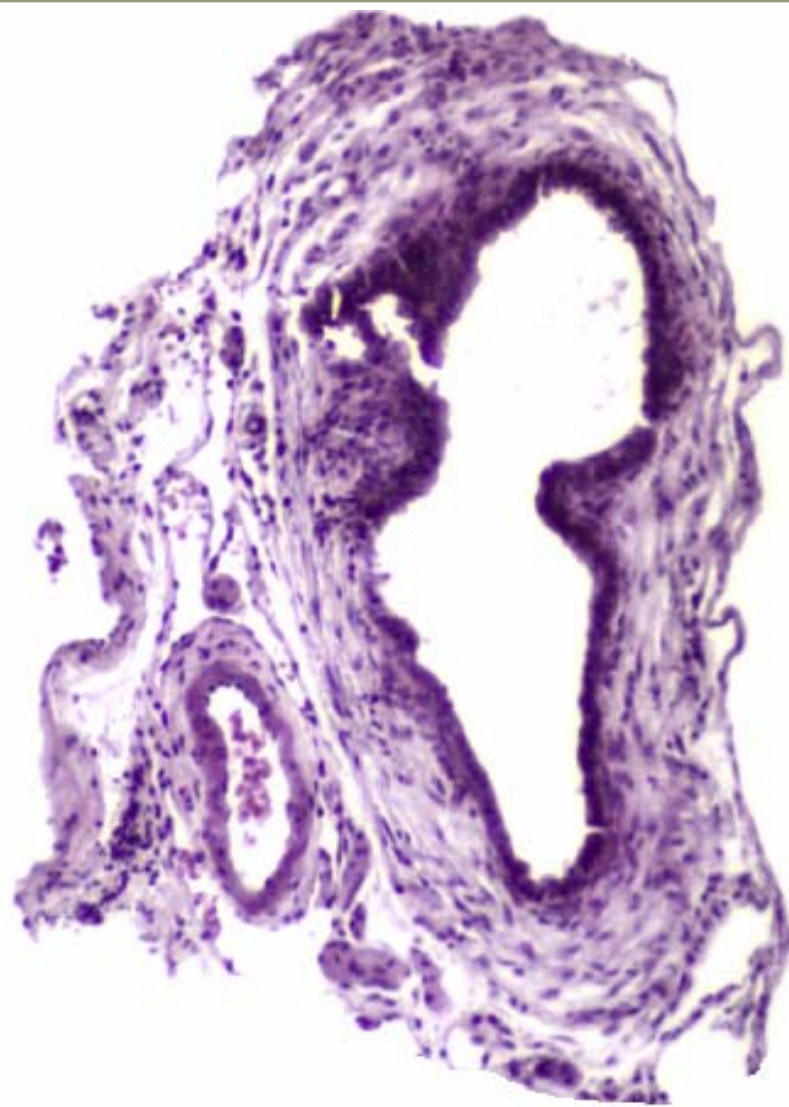
AB aos 30 dias de vida – bio PE –  
proliferação biliar com tampões em ductulos  
proliferados

- **3 pacientes com CBA com fígado normal ao nascer**

Makin E et al. J Ped Surg 2009;44: 630 – 33.

Jorge Santos, 2011

## Desafio mundial: estabelecimento da etiopatogênese da AVBEH



**Identificação das vias moleculares que regulam o dano celular e a obliteração das vias biliares extra-hepáticas.**

**Apontar novas opções terapêuticas que influenciem no prognóstico e na necessidade do transplante.**



# Atresia Biliar

## Tratamento clínico: corticosteroides

**Reino Unido** – prospectivo, duplo cego, multicêntrico, randomizado e controlado placebo

- 2 mg/Kg/dia a partir do 7 dia - NÃO houve melhora na sobrevida – Efeito mais pronunciado nas mais jovens, operadas antes de 70 dias

Davenport et al . Hepatology 2007; 46: 1821-1827

**Europeu** – prospectivo, aberto, não-randomizado, com grupo controle

- 10 mg/kg dia 1 a 5 e 1 mg/kg dia 6 a 28 - NÃO houve melhora na sobrevida

Petersen C et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 712-719.

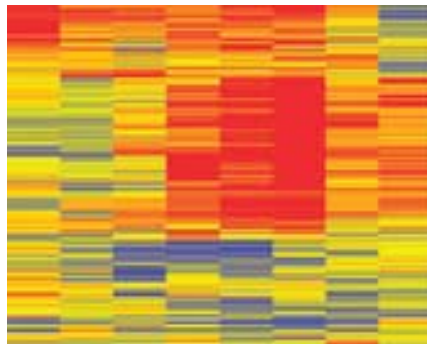


**Fenótipos específicos responderiam ??**



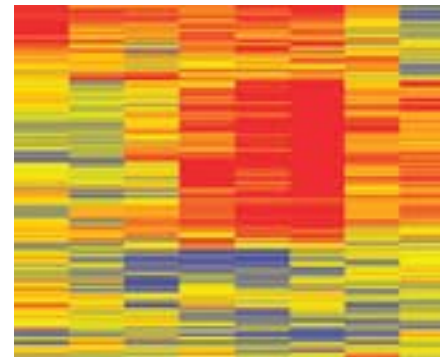
# BA: will blocking inflammation tame the disease ?

**Gene expression:**  
Inflammation



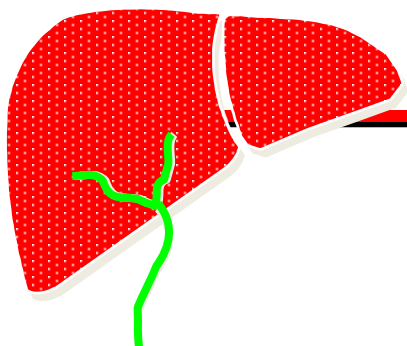
**Progression?**

**Gene expression:**  
Fibrosis



**Therapeutic potential:**  
Immune modulation ?

**Therapeutic potential:**  
Fibrinolytic therapy?  
Antioxidants?  
Beta-blockers?



# Atresia Biliar

## Novos fenótipos de AB

Patogênese da AB inclui processos biológicos que podem ser diferentes de acordo com FENÓTIPOS INDIVIDUAIS



**Predisposição genética ?**

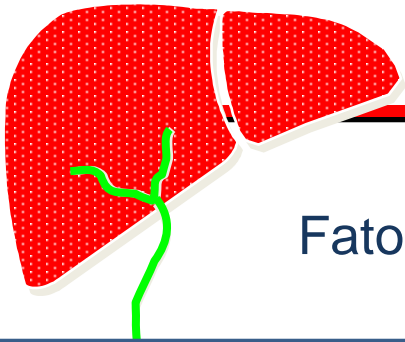


**Fatores ambientais ?**

Davenport M et al. Ann Surg 2008; 247(4): 694 - 8.

Caponcelli E, Knisely AS, Davenport M. J Pediatr Surg 2008;43(9):1619-24.

# Atresia Biliar



Fatores possivelmente envolvidos na etiologia da AB

## **Fatores genéticos:**

- mutação CFC1
- polimorfismo ICAM
- mutação NFKappaB/c
- polimorfismo gene VEGF A
- anormalidades cromossômicas

## **Fatores ambientais:**

- drogas usadas na gestação
- infecções maternas/neonatais
- CMV, reovírus, rotavírus, papilomavírus
- fitotoxinas, micotoxinas
- Toxinas industriais

## **Outros fatores:**

### **-anomalias estruturais**

BASM, junção coledocopancreática, MPD, anomalias arteriais

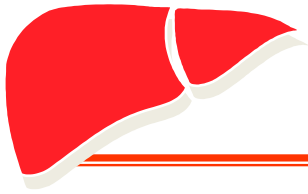
### **-anormalidades metabólicas**

### **-alterações imunológicas**

### **-alterações imunogenéticas**

### **-diabetes materna**

### **-idade materna**

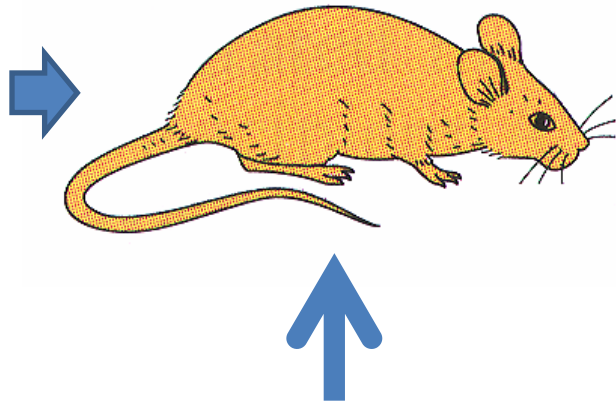


# Atresia Biliar

## Modelo animal

➔ Descoberta dos mecanismos patogênicos da AB tem sido limitada pela impossibilidade de estudar os tecidos biliares extra-hepáticos em humanos, em diferentes fases da doença

- Inibição da metilação do DNA
- revertidos por corticóides
- ativação dos caminhos inflamatórios



**Rotavírus rhesus tipo A**



**Epigenética na ativação do  $INF \gamma$  e indução de defeitos biliares IH**

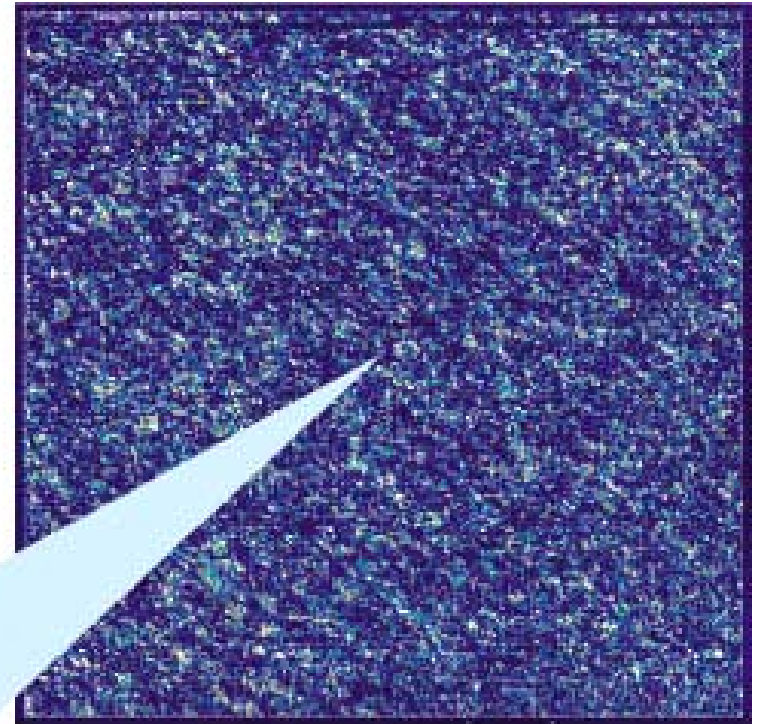
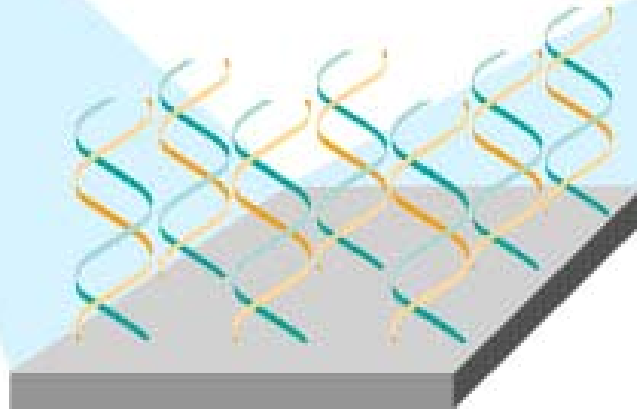
Matthews RT et al. Hepatology 2011; 53(3): 905-14

Santos J, Carvalho E, Bezerra J. Braz J Med Biol Res 2010

# Gene Chip<sup>®</sup> Technology



- Genes novos
- Relacionamento genético
- Transcriptoma (mRNA)



J. BEZERRA

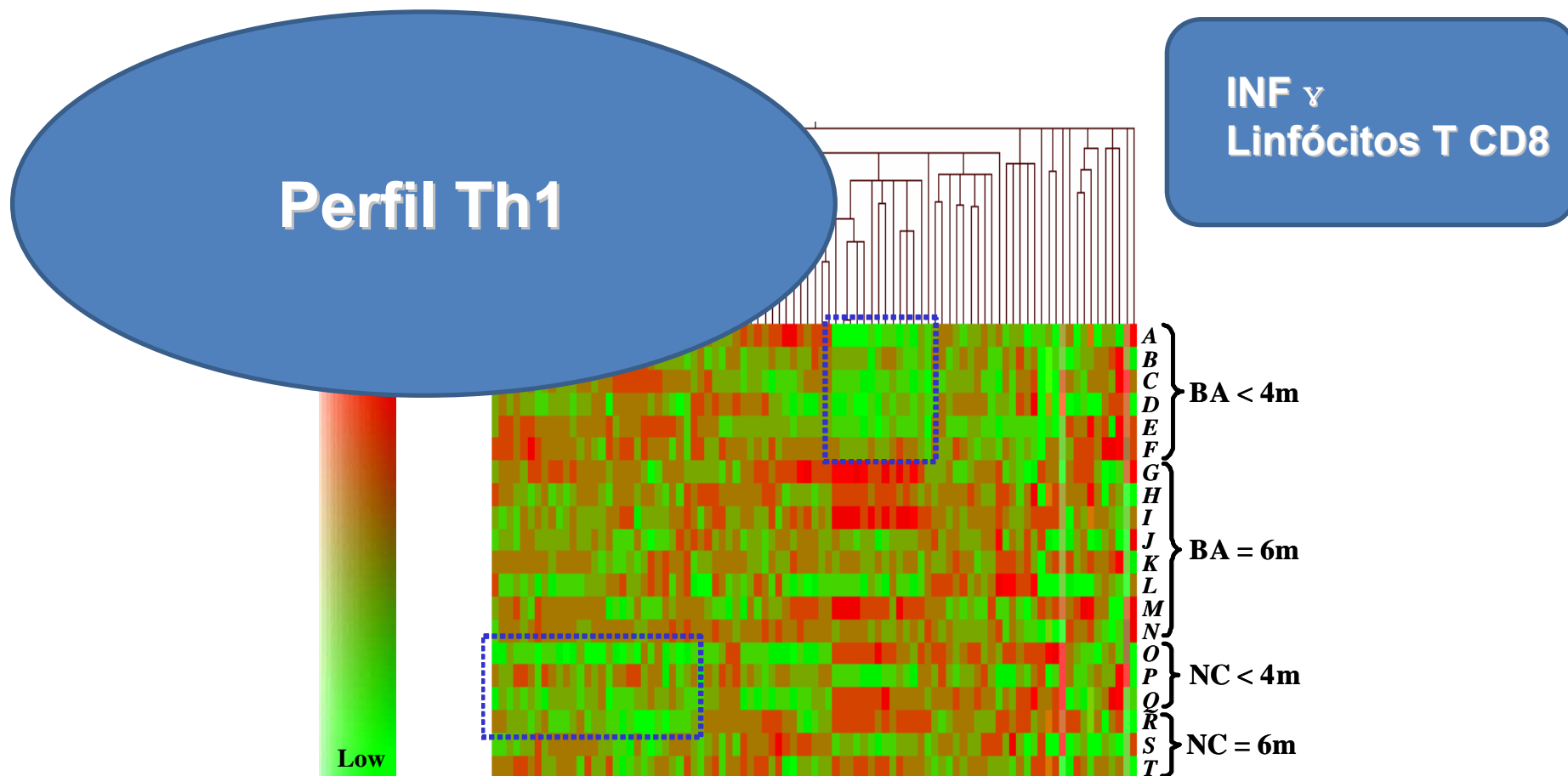
Bezerra J et al., Lancet 2002

Carvalho E, Bezerra J. Gastro 2005

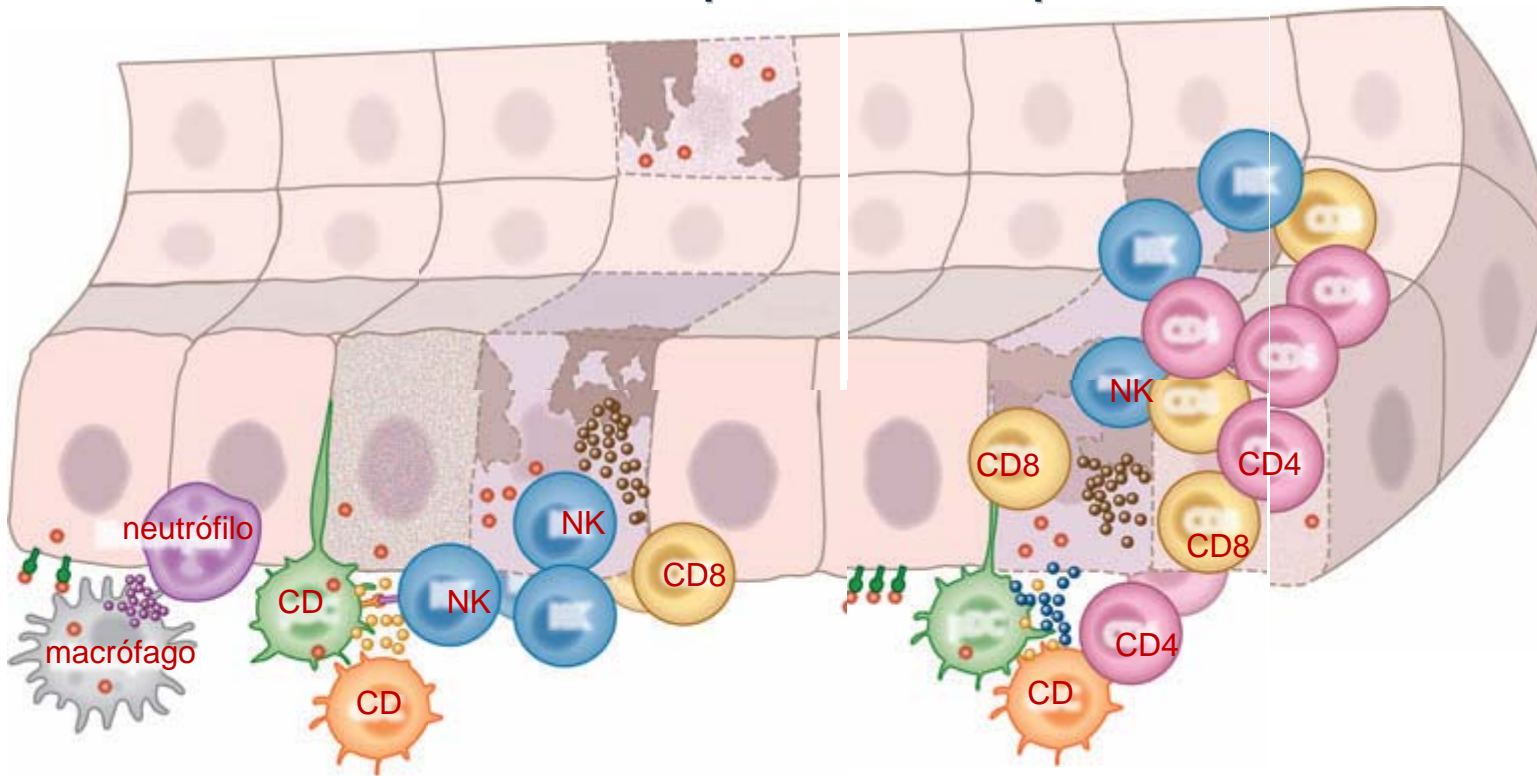
# Perfil Genético

## Transcriptoma Biliar

- perfil inflamatório importante  
- genes ativado da imunidade e pró-inflamatórios



## Mecanismos de lesão epitelial na AB experimental



Eventos desencadeadores

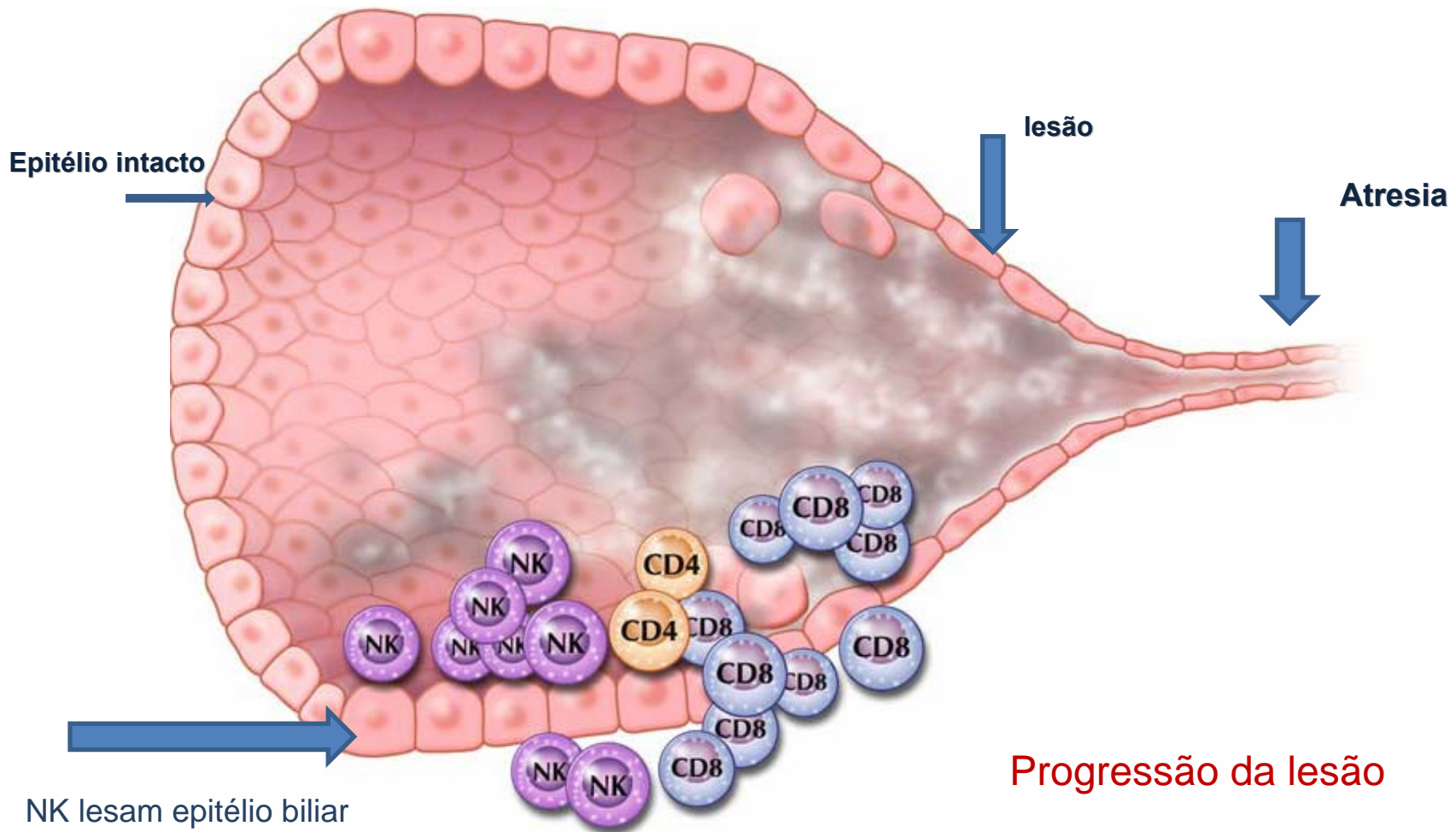


infecção das céls epiteliais  
liberação de quimioatrativos  
liberação de citocinas  
resposta do sistema imune inato  
Lesão celular: apoptose e necrose

Progressão da lesão

lesão progressiva  
liberação de citocinas  
ativação do sist.imune adaptativo  
plug inflamatório do lúmen  
interrupção do fluxo biliar  
deposição de colágeno

# Invasão do Ducto Biliar por céls inflamatórias e progressão para AB



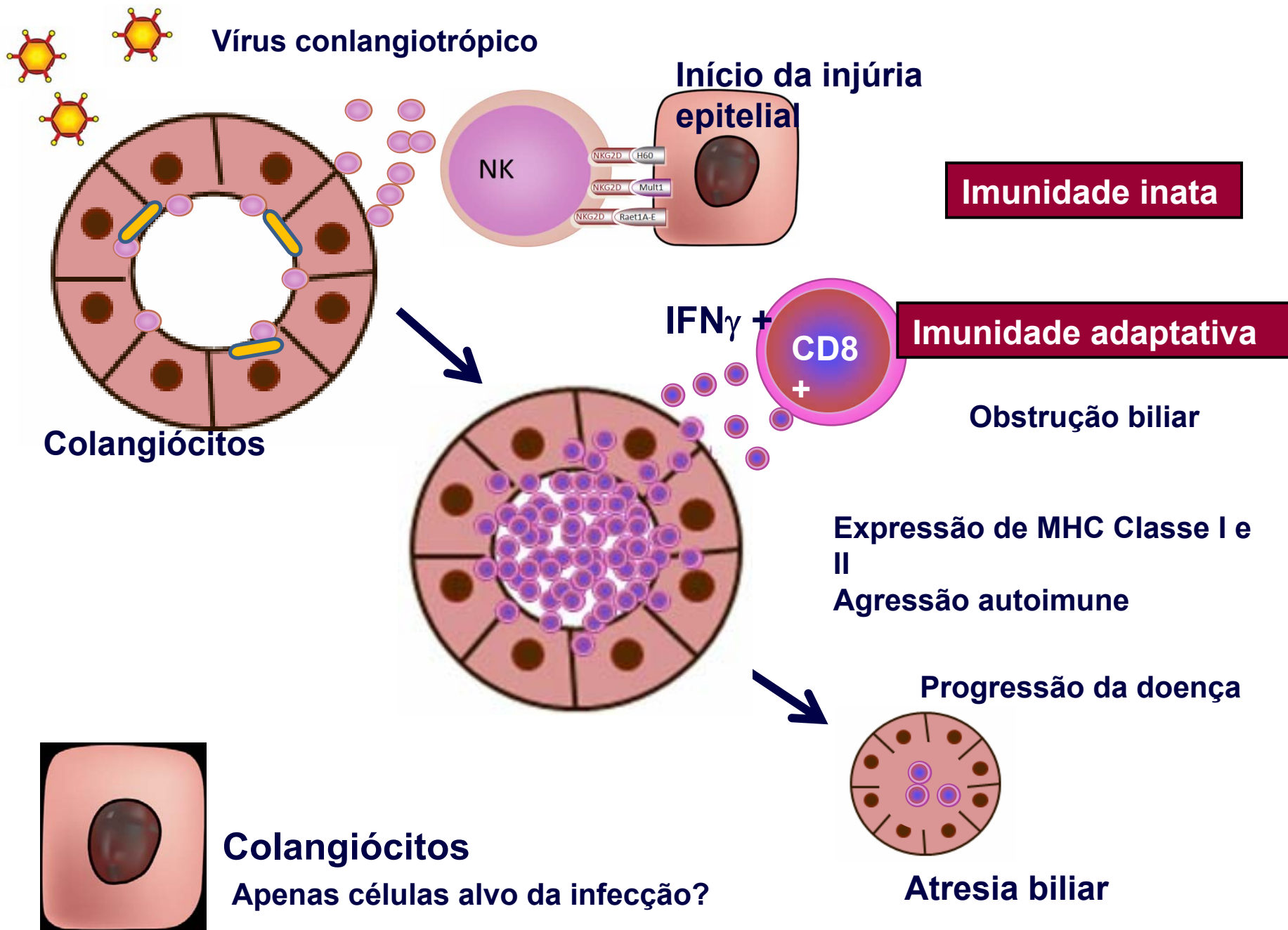
NK lesam epitélio biliar e ativam CD4 e CD8 que destroem o DB

Fase precoce da lesão  
Imunidade inata

Progressão da lesão

oclusão do lúmen  
desaparecimento epitélio biliar  
Atresia  
Imunidade adaptativa

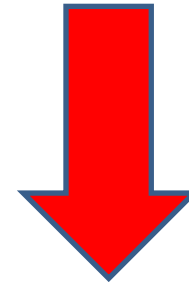




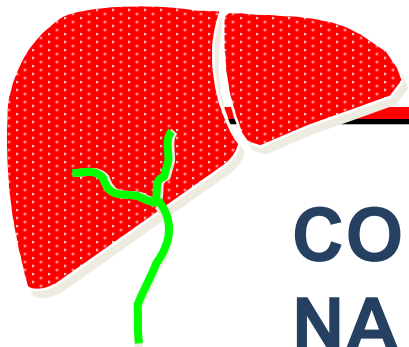


# Envolvimento Th2 ?

**TH2 SIGNALS INDUCE EPITHELIAL INJURY  
AND ARE COMPATIBLE WITH THE BA  
PHENOTYPE**



Suggested that a subgroup of infants with biliary atresia have serum cytokine levels consistent with a predominant Th2 commitment at the time of diagnosis



# Envolvimento vascular ?

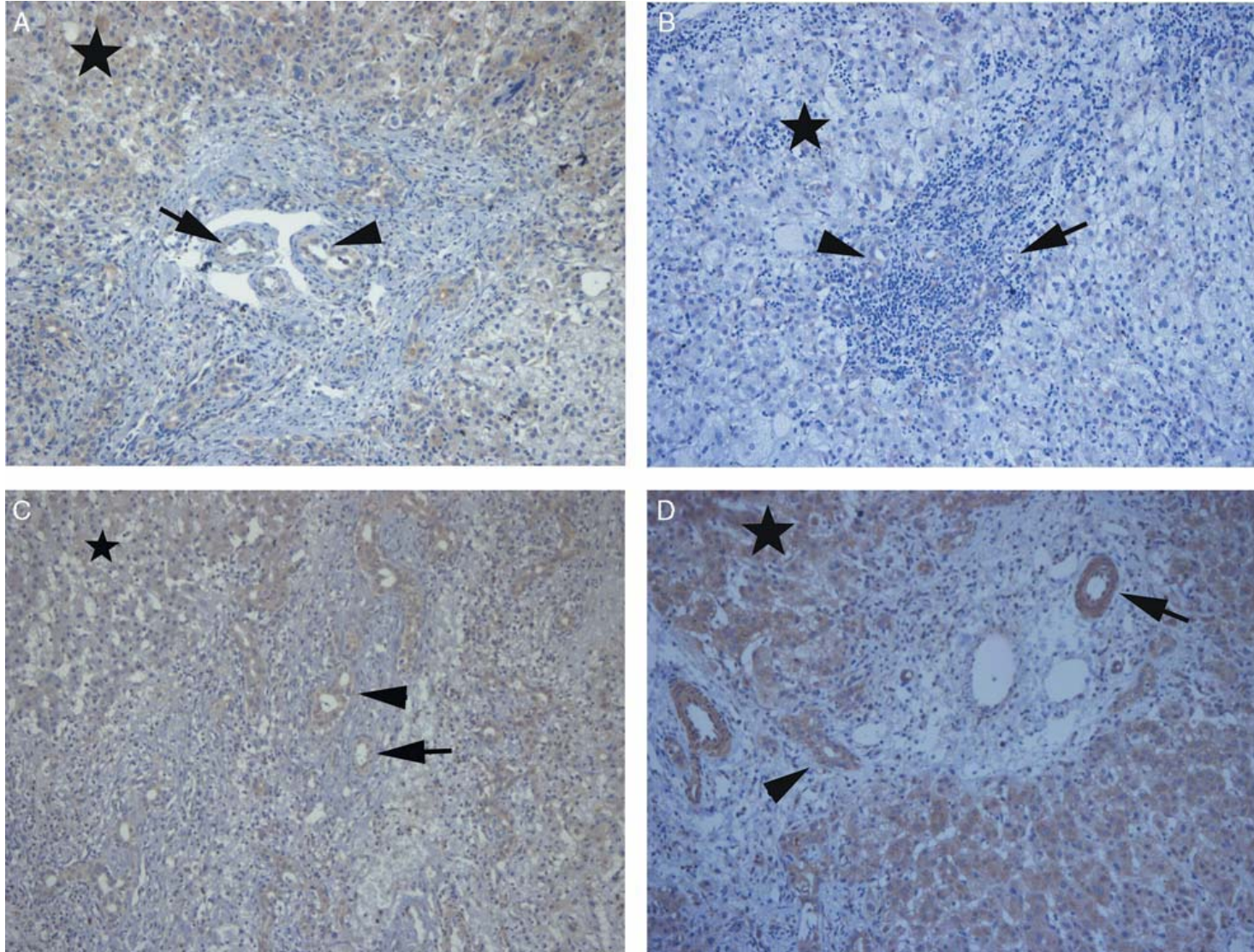
## COLANGIOPATIA ISQUÊMICA NA AB



**Hiperplasia de vasos em espaço porta alargado  
de paciente com atresia biliar**  
Imuno-histoquímica com anti-actina humano-específica

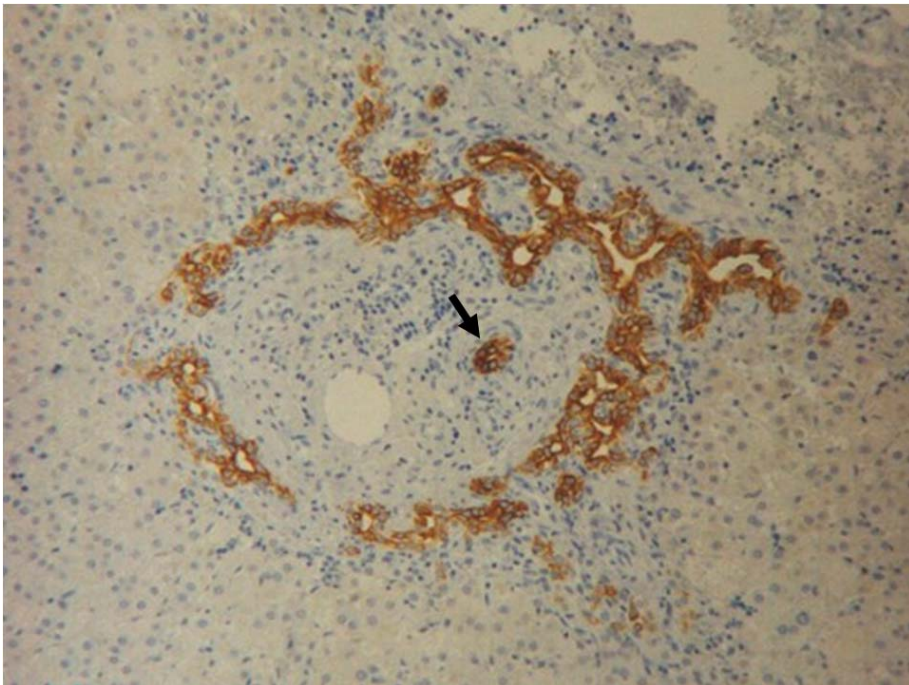
# Immunolocalization of VEGF A and Its Receptors, VEGFR1 and VEGFR2, in the Liver From Patients With Biliary Atresia

Edom P ,Meurer L , Silveira TR, Matte U, Santos JL



# Existe mal formação de placa ductal na AB ?

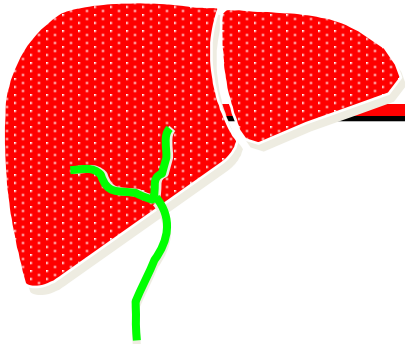
Não é uma MPD, mas um tipo de RD ou proliferação biliar, em resposta a lesão causada por colestase ou hipóxia!



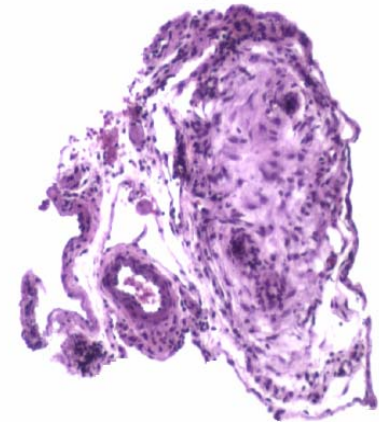
**Estrutura biliar semelhante à malformação de placa ductal em paciente com atresia biliar**  
ducto biliar interlobular (seta). Imuno-histoquímica com CK7

Desmet VJ. Virchows Arch 2011: I, II e III

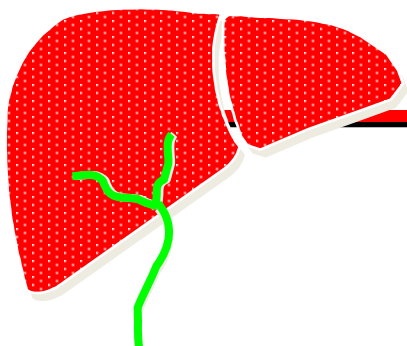
# Atresia Biliar



## Novidades clínicas



**Novas formas clínicas ?**



# Atresia Biliar

## Novos fenótipos de AB CBA – forma cística

De 225 lactentes com AB - 23 apresentavam formações císticas nos remanescentes biliares

Diagnóstico mais precoce do que forma perinatal = BASM

Idade na cirurgia se correlacionou com fibrose e prognóstico na BASM e CBA

De 270 lactentes com AB - 29 (9 meninos) tinham CBA

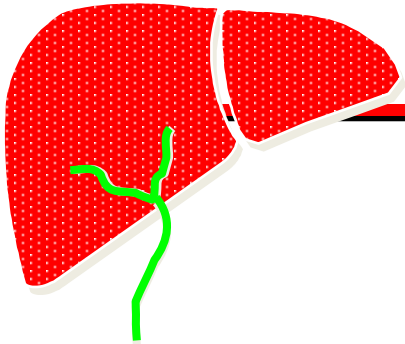
Diagnóstico pré-natal = 41%

Idade na cirurgia se correlacionou com fibrose e prognóstico

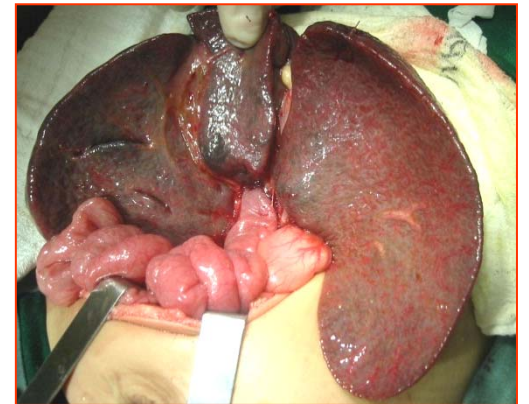
Davenport M et al. Ann Surg 2008; 247(4): 694 - 8.

Caponcelli E, Knisely AS, Davenport M. J Pediatr Surg 2008;43(9):1619-24.

# Atresia Biliar



## Novidades cirúrgicas



Cirugía convencional abierta ?

**Cirugía laparoscópica ?**



# Condições Clínico-cirúrgicas Relacionadas com a Evolução dos Casos pós-Kasai

Jorge dos Santos

---

<b>Clínico-Cirúrgicas</b>	<b>Desfavorece</b>
<b>Menor experiência do cirurgião</b>	MCCLEMENT et al., 1985
<b>Menor nº de cirurgias realizadas</b>	MCKIERNAN et al., 2000
<b>Anomalia congênita associada</b>	DAVENPORT et al., 1993 TANANO et al., 1999
<b>Hipertensão porta precoce</b>	OHI et al., 1986 KARDORFF et al., 1999
<b>Presença de colangite pós-cirúrgica</b>	LILLY e ALTMAN, 1975 OHI, 2000 SUBRAMANIAM, 2000

---

## The outcome of laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia in children.

[Chan KW](#), [Lee KH](#), [Mou JW](#), [Cheung ST](#), [Tam YH](#). China

**METHODS:** retrospective review of all children who had biliary atresia underwent laparoscopic portoenterostomy from January 2002 to September 2006.

**RESULTS:** 16 children - age 66 days (range 47-106 days) at operation. All patients had type III biliary atresia. There was no conversion to open procedure. The operative time ranged from 193 to 435 min (mean 292 min). At a median follow-up of 72 months (range 33-89 months), eight patients were free of jaundice with bilirubin level <20 µmol/L and did not require liver transplantation.

**CONCLUSION:** Laparoscopic portoenterostomy in children with biliary atresia is **technically feasible**. 50% of children who had type III biliary atresia were free of jaundice and did not require liver transplantation. A longer follow-up is required to assess the long-term outcome.

# **Survival With the Native Liver After Laparoscopic Versus Conventional Kasai Portoenterostomy in Infants With Biliary Atresia: A Prospective Trial**

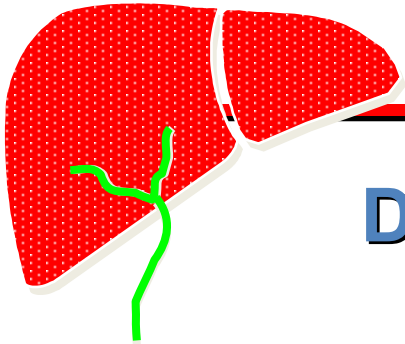
[Ure BM](#), [Kuebler JF](#), [Schukfeh N](#), [Engelmann C](#), [Dingemann J](#), [Petersen C](#). Hannover, AI

**METHODS:** A consecutive series of laparoscopic Kasai procedure from 2006 to 2007. Conventionally operated control patients from August 2003 to 2006

**RESULTS:** 12 infants - laparoscopic Kasai procedure without conversion or revision  
control group - 28 conventionally operated patients.  
6 months - 5 of 12 laparoscopically operated patients (42%) survived w/own liver, compared with 23 of 28 (82%) controls (P < 0.01).

**CONCLUSIONS:** This prospective study shows that the laparoscopic Kasai procedure for biliary atresia is technically feasible. However, **the study was stopped after inclusion of 12 laparoscopically operated infants due to a lower survival with the native liver after laparoscopic versus conventional Kasai operation.** Superior results after conventional operation were confirmed at follow-up after 24 months.

# Atresia Biliar

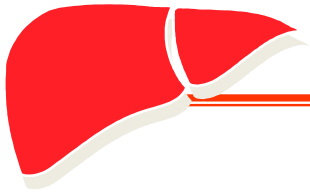


## Desafio do diagnóstico precoce

Se a PE for fosse realizada antes dos 46 dias de vida, > 5,7% dos Tx hepáticos feitos na França, antes dos 16 anos, poderiam ser evitados



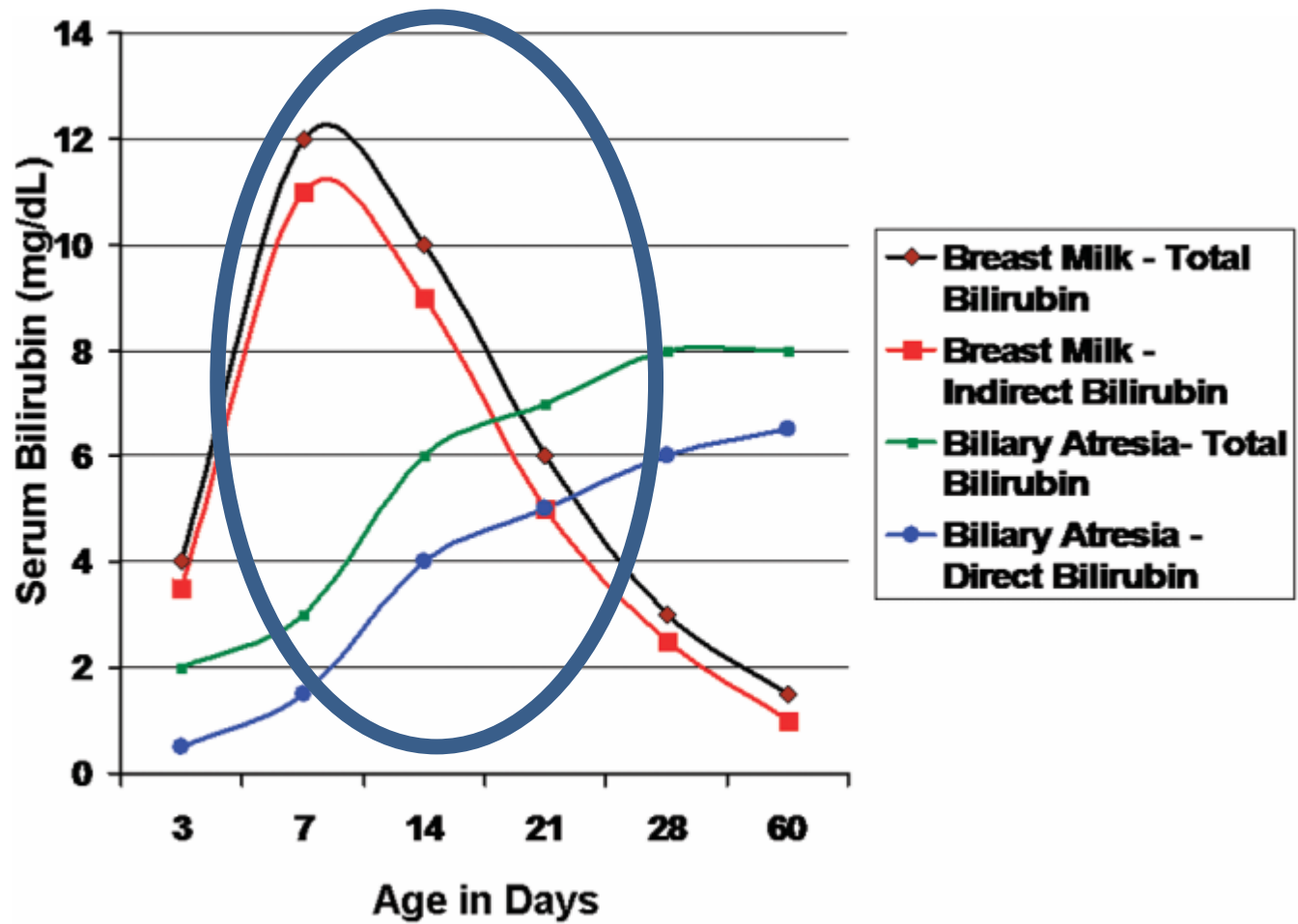
**Atraso no encaminhamento e na PE**



## **Recém-nascido icterico com $> 14$ dias de vida**

- ▶ Não atribuir automaticamente ao leite materno**

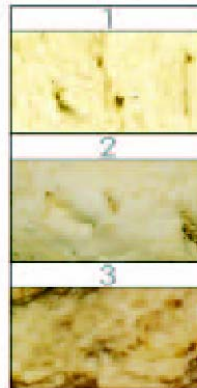
**o diagnóstico precoce da colestase é essencial**





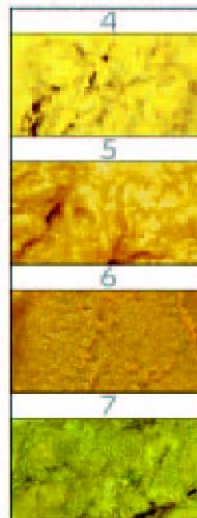
## Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan

### Abnormal



It is essential to observe your baby's stool color continuously after discharge from a nursery. If the stool color resembles the numbers 1~3 (white, clay-colored, or light yellowish), the possibility on your baby suffering from biliary atresia is higher. Please take this card and your baby to consult a doctor as quickly as possible. Regardless of what the stool color is, please bring this card to your doctor at 30 days of age for health check. If the baby cannot go back for health check, please fill in the number of the color resembling your baby's stool, along with the following blanks, and mail this card to our registry center.

### Normal



The baby's stool color is most like No. \_\_\_\_\_  
Date of this kind of stool \_\_\_\_\_

Name of the baby \_\_\_\_\_ Birthday \_\_\_\_\_

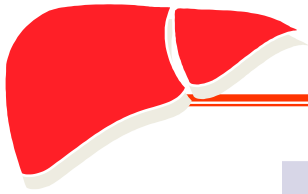
Name of the mother \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Address \_\_\_\_\_

The hospital or clinic where the baby was born \_\_\_\_\_

If the number is No.1~3, please inform us by fax immediately. We will provide the related information and help you out.

**Fax: 02-2388-1798 ; Tel: 02-2382-0886**



# Diagnóstico precoce



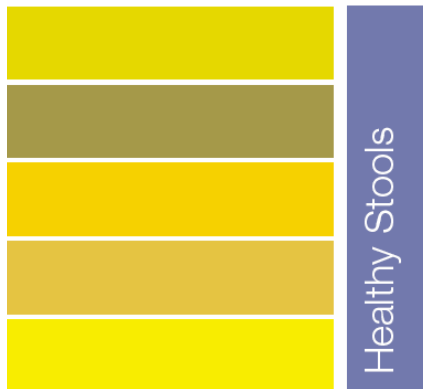
Caring for young lives

Children's Liver Disease Foundation

## Healthy Stools

A healthy baby's stools can be any of these colours. Do not worry about green stools. Breast fed babies often pass watery stools. A sudden change to frequent watery stools of any colour may mean the baby is unwell.

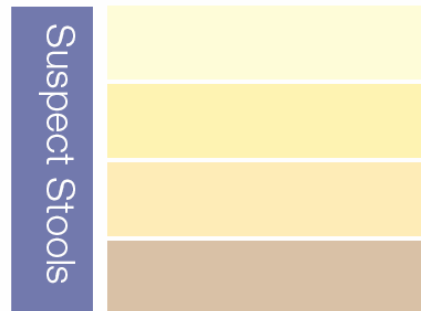
- Breast-fed babies – often the stool colour is daffodil yellow
- Bottle-fed babies – often the stool colour is English mustard yellow



## Suspect Stools

In babies with liver disease the stools may be one of the colours below. Do not worry about one or two stools that look unusual. Don't forget to look at the urine colour – in a new born baby it should be colourless.

Any baby with stools the colour below – whatever the age, should be investigated for liver disease.



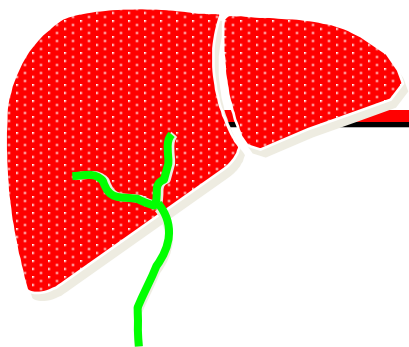
**Note:** Digital printing or photocopying of these colours will alter them. Use only items supplied by CLDF.





## Dépistage de l'atrésie des voies biliaires et couleur des selles : méthode de l'échelle colorimétrique

Couleur des selles de nouveau-né	
Anormale	Normale
Couleur 1, 2 ou 3 = cholestase	
1 (blanc/gris mastic)	Jaune d'or
2 (jaune pâle)	Ocre/bronze
3 (beige)	Vert



## Argentina – Hospital Alejandro Posadas

**Agosto 1999 – agosto 2002**

**12.484 nascimentos – 4.239 (39%) screening**

**Stool color card = Matsui et al**

**18 lactentes identificados – 4 doença hepática**

**Nenhum caso de AB**

## Stool Color Card Screening for infants aged one month

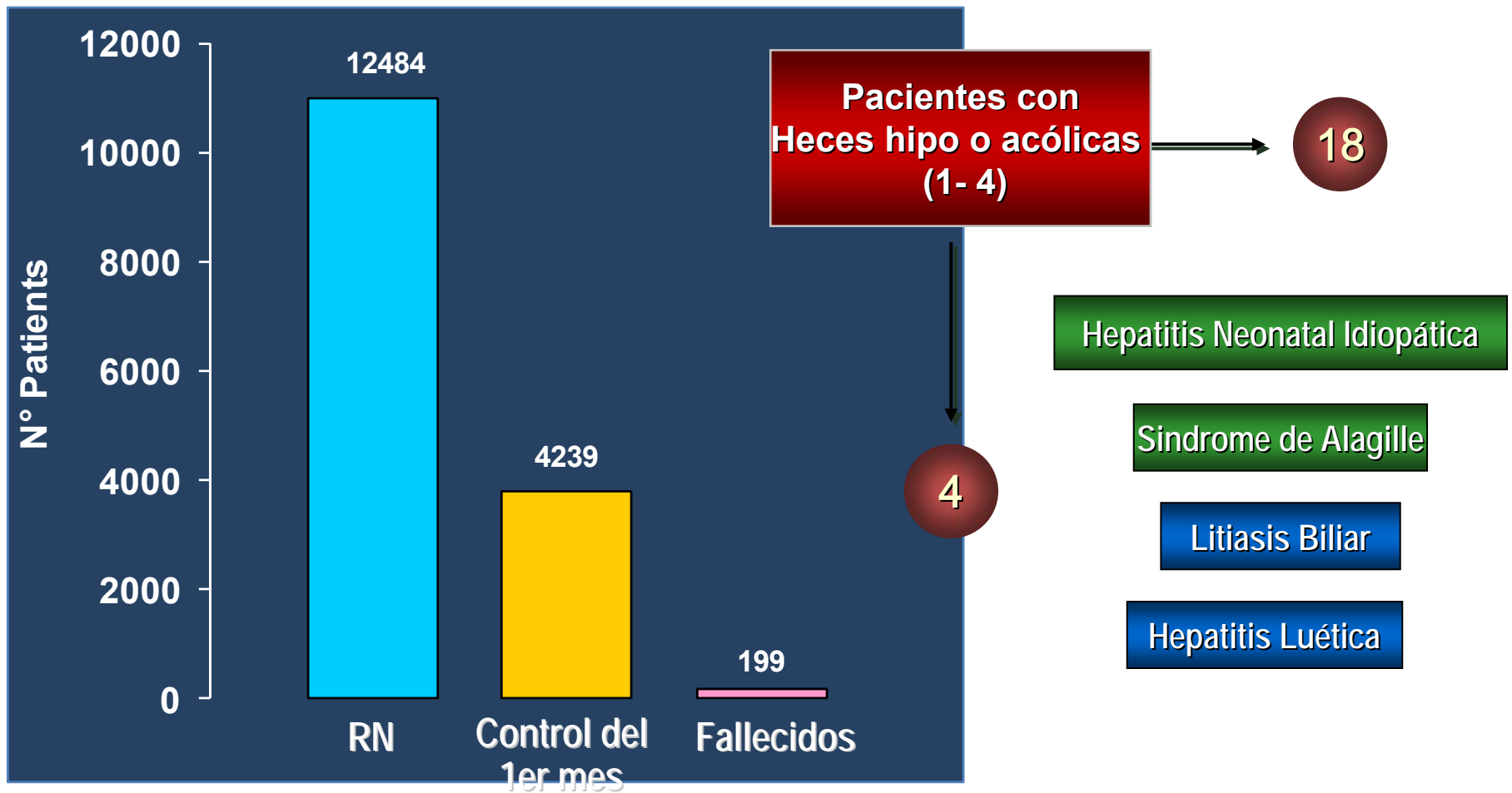
	1	Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1er mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.
	2	
	3	El color de la materia fecal de mi hijo se parece al N° _____ Fecha ____/____/____
	4	<b>Datos</b> Nombre y apellido del niño:
	5	HC N°: Fecha de nacimiento: Hospital donde nació: Nombre de la madre: Fecha de control:
	6	<b>Para completar por el médico</b> Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta ictericia (No, Moderada o Severa).
	7	_____
	8	<b>Color de la materia fecal, comprobada por el médico.</b> N° _____ Fecha ____/____/____
		Si el N° corresponde del 1 al 4, por favor comunicarse lo antes posible con:

**Versión en español  
utilizada en el  
Programa Piloto del  
Hospital Nacional  
Prof. A. Posadas**

**Sección Gastroenterología Pediátrica**  
Hospital Nacional P.A. Posadas - V. Sto. Haedo  
Provincia de Buenos Aires  
Teléfono: (011) 4469-9300 int. 1511  
Fax: (011) 4469-9220

## RESULTADOS

Duración del estudio: 1º Agosto, 1999 al 31 Julio, 2002



Ningun caso de atresia biliar fue detectada durante el período de screening

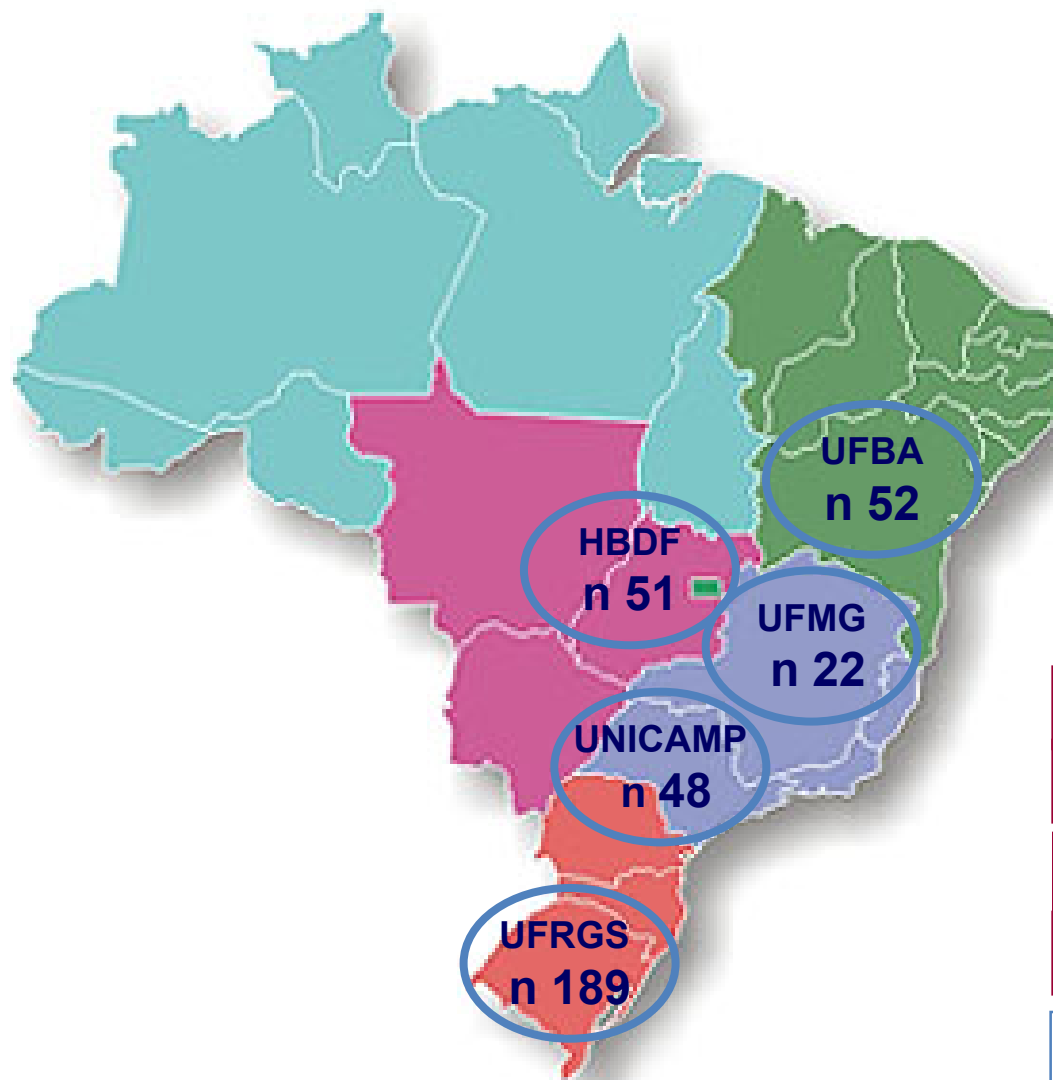
# Atresia das vias biliares extra-hepáticas: Experiência Brasileira



**Elisa de Carvalho, Jorge Santos,** Renata B. P. Seixas, José Tenório de A. Neto, José Roberto Macêdo, Themis Reverbel da Silveira, Carlos O. Kieling, Cristina Targa Ferreira, Sandra M. Vieira, Jorge Murilo R. Zeitune, Luciana Silva, Joseni Santos, Rita Franca, Adriana M. A. De Tommaso, Gabriel Hessel, Maria Ângela B. Brandão, Mariza L. V. Roquete, Alexandre Rodrigues Ferreira, Eleonora D. Tavares, Júlio R. Pimenta, Lilian F. Campos, Gilda Porta, Irene K. Miura, Renata Pugliese, Vera Lúcia Baggio, Paulo Chanchan

# AVBEH: Experiência Brasileira

## Pacientes incluídos



**Total: 362  
pacientes**

**Sexo feminino**

**203**

**Sexo masculino**

**159**

**1,3 : 1,0**

## CADERNETA DE SAÚDE DA CRIANÇA



PASSAPORTE DA CIDADANIA



Ministério da Saúde

Caderneta de Saúde da Criança

### CUIDADOS COM A SAÚDE DA CRIANÇA

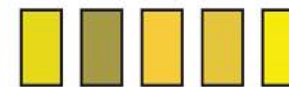
#### Sinais de perigo

São sinais que indicam que a criança pode estar com uma doença grave. Os sinais de perigo variam com a idade.

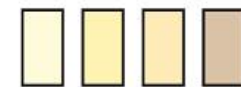
#### Crianças com menos de 2 meses

Se a criança tiver menos de 2 meses de idade, você deve procurar **IMEDIATAMENTE** o serviço de saúde mais próximo de sua casa, quando observar algum dos seguintes sinais de perigo:

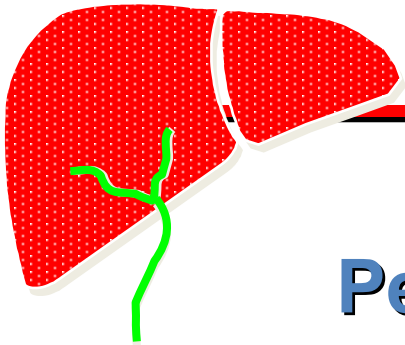
- Está muito „molinha“ e „caidinha“ – movimentando-se menos que o normal.
- Está muito sonolenta, com dificuldade para acordar.
- Convulsão (ataque) ou perda de consciência.
- Dificuldade ou cansaço para respirar ou respiração rápida.
- Não consegue mamar.
- Vomita tudo o que ingere.
- Umbigo com vermelhidão ao redor ou com secreção malcheirosa.
- Temperatura do corpo baixa, menor ou igual a 35,5 ºC.
- Febre – temperatura maior ou igual a 37,8 ºC.
- Pus saindo da orelha.
- Cor amarelada da pele (icterícia), atingindo os braços e as pernas do bebê.
- Cor amarelada da pele em crianças com mais de 2 semanas.
- Urina escura.
- Fezes claras. Observe a cor das fezes da criança usando a escala de cores abaixo. Se a cor das fezes for suspeita, procure com urgência o serviço de saúde.



Fezes normais



Fezes suspeitas



# Atresia Biliar

**Permanece um desafio:**

- o que inicia a lesão biliar?**
- o que promove a obstrução?**
- o que facilita a progressão?**

**Novas terapias:**

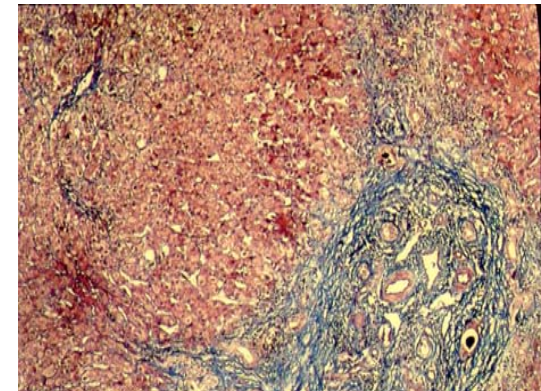
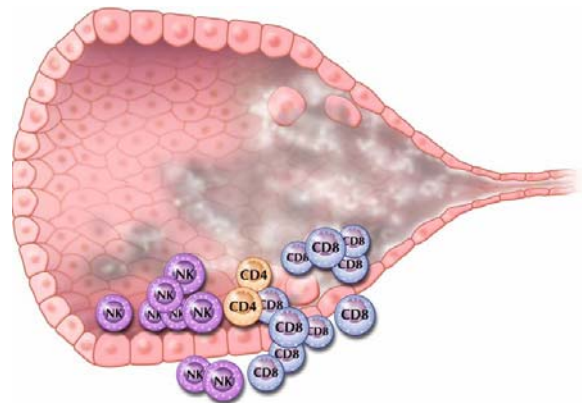
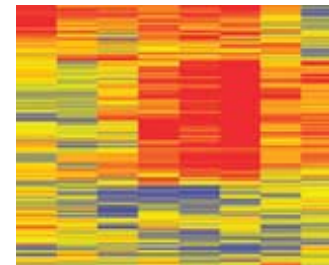
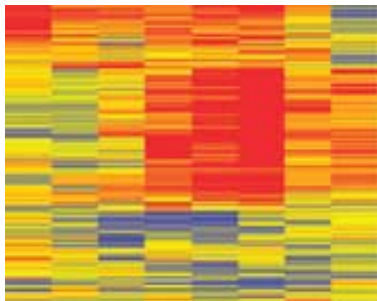
- parar a progressão da doença**
- talvez prevenir a doença**

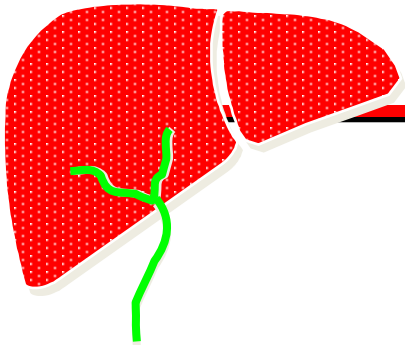


# Considerações para futuros *clinical trials*

Entendimento de fenótipos clínicos e mecanismos patogênicos:

- Variante clínica
- Estágio da doença hepática
- Tipo de intervenção



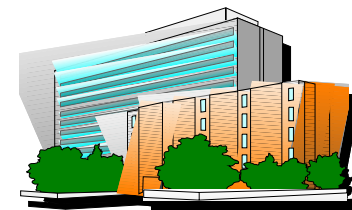


# **Atresia Biliar**

## **que hay de nuevo ?**

**Agradecimiento: Dr Jorge Luiz Santos**  
**Dra Elisa Carvalho**

**Cristina Targa Ferreira**  
**Março 2011**  
**Mendoza - Argentina**



**HCPA**



# IV CONGRESSO GAÚCHO DE ATUALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

II Simpósio Sul  
Americano  
de Pediatria

Encontro Anual da



# SRS

Porto Alegre,  
Centro de  
Eventos da PUCRS  
7 a 9 de julho  
de 2011

[www.pediatria2011.com.br](http://www.pediatria2011.com.br)

# Felicitaciones !

## Sociedad Argentina de Pediatría

