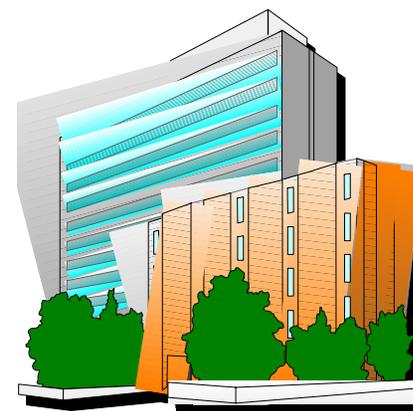


Atresia Biliar

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*

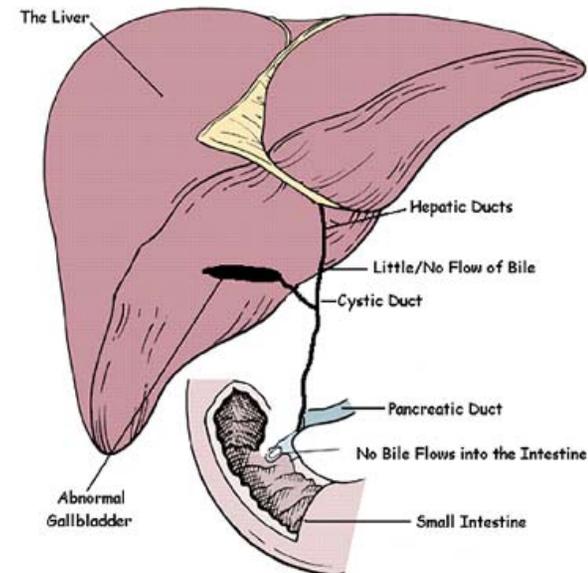
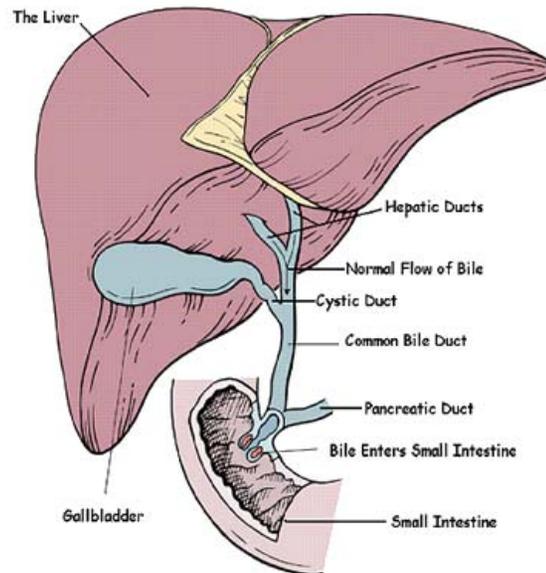
Momento de revisar esses conceitos

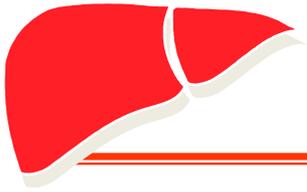




Atresia Biliar

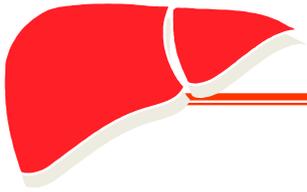
Desordem infantil caracterizada por obstrução completa da via biliar extra-hepática, causada por um processo fibroinflamatório, que interrompe o fluxo de bile do fígado para o duodeno





Clínica



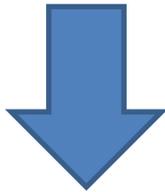


Atresia biliar

Formas clínicas

Forma congênita

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



Pior prognóstico?

Forma perinatal

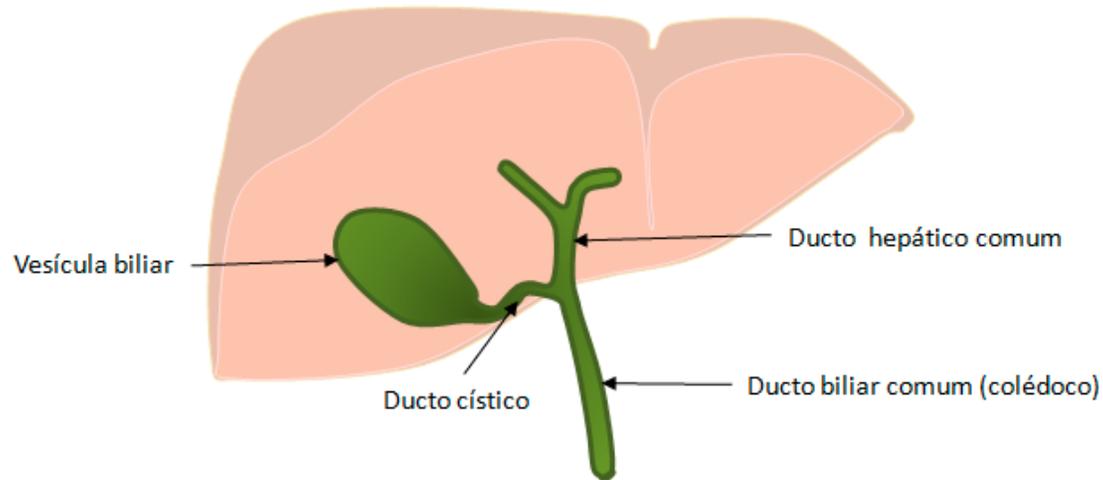
- Sinais de colestase após ou na segunda semana
- Sem anomalias congênicas



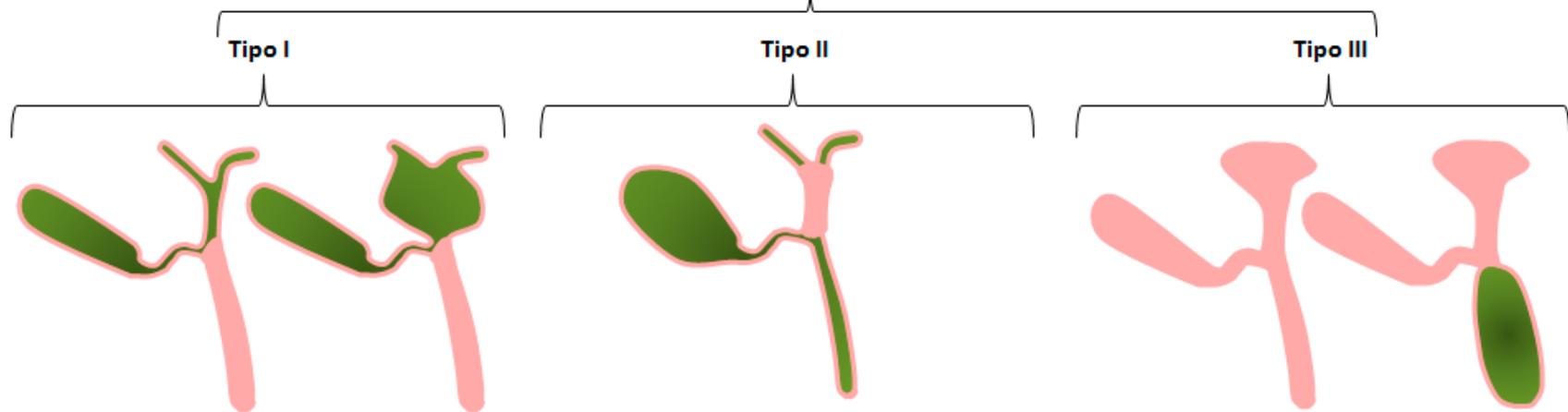
Fenótipo clínico distinto ?

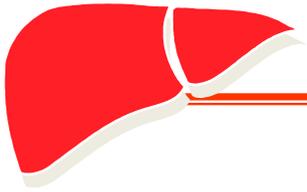
Atresia Biliar

Estruturas normais



Atresia biliar





type I
16 (11.3%)



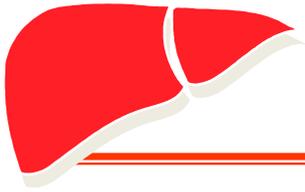
type II
14 (10.0 %)



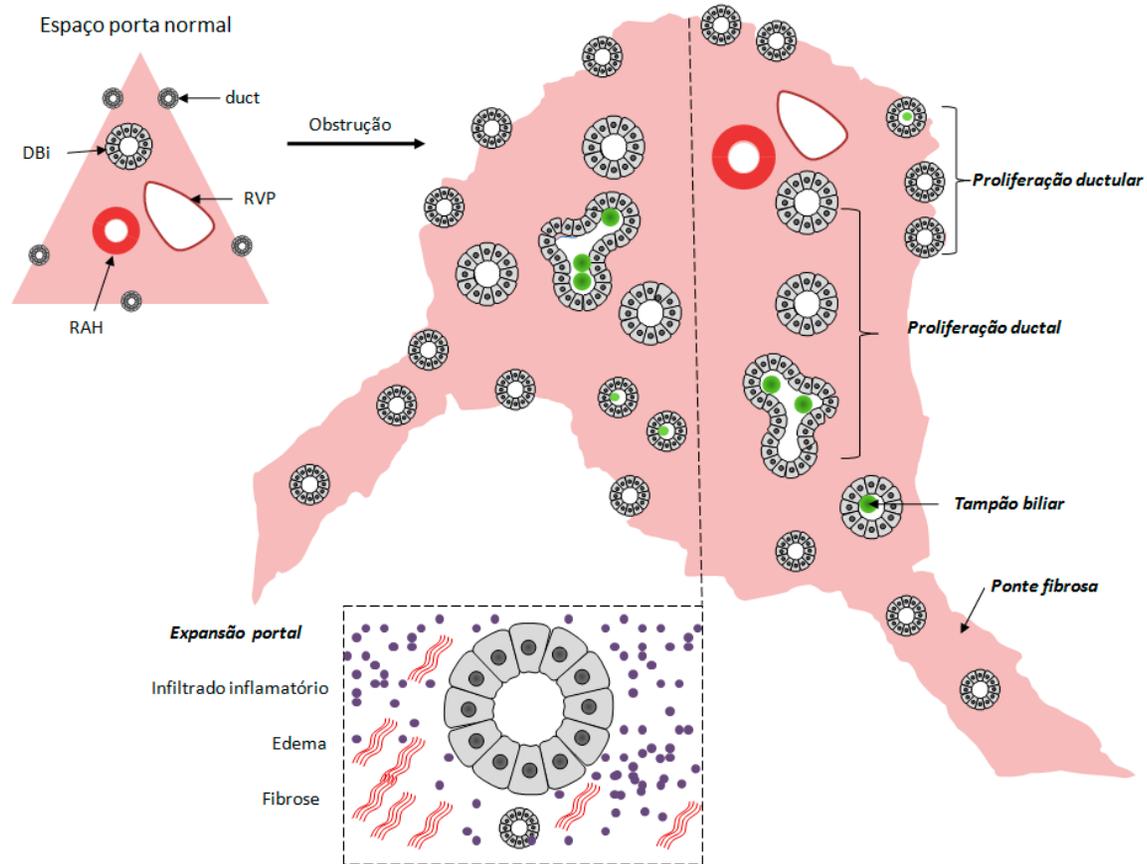
type III
111 (78.7 %)

Formas corrigíveis e não corrigíveis ??

Tamanho dos remanescentes biliares no porta hepatis



Histopatologia



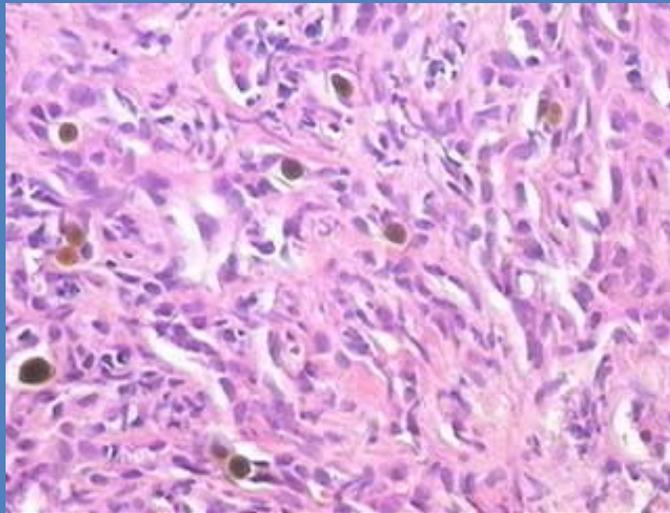
- Espaço Porta alargado, edema, proliferação dos ductos biliares, com *plugs*, **fibrose**, **inflamação**



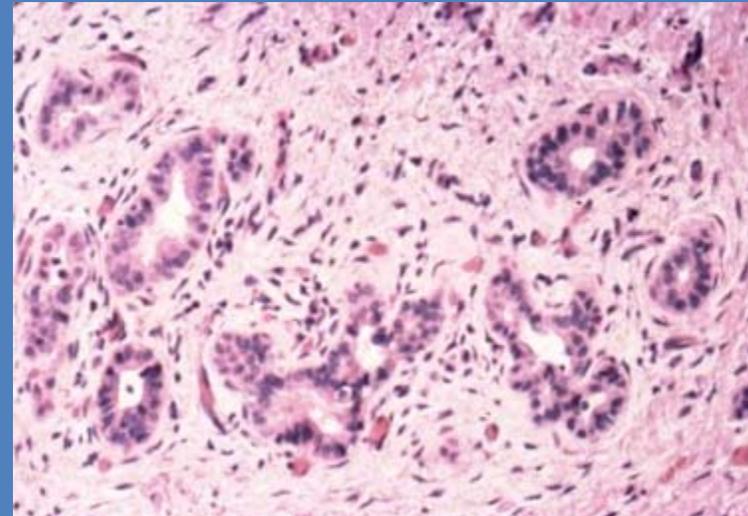
Estágio da doença ou fenótipo da AB ?

AB - Histopatologia

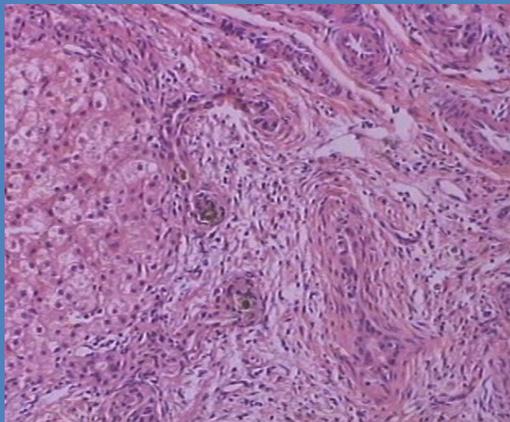
Carvalho E, Santos JL. J Ped 2010



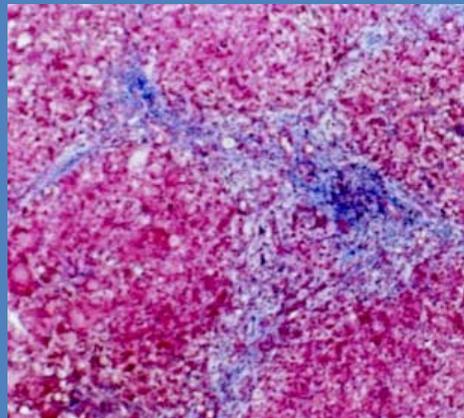
Plugs: 93,8%



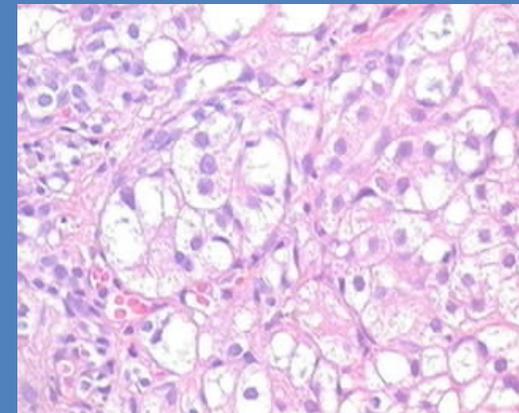
Proliferação ductular: 93,8%



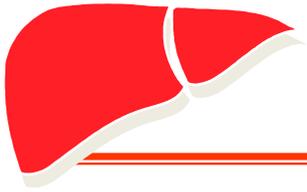
Fibrose: 93,5%



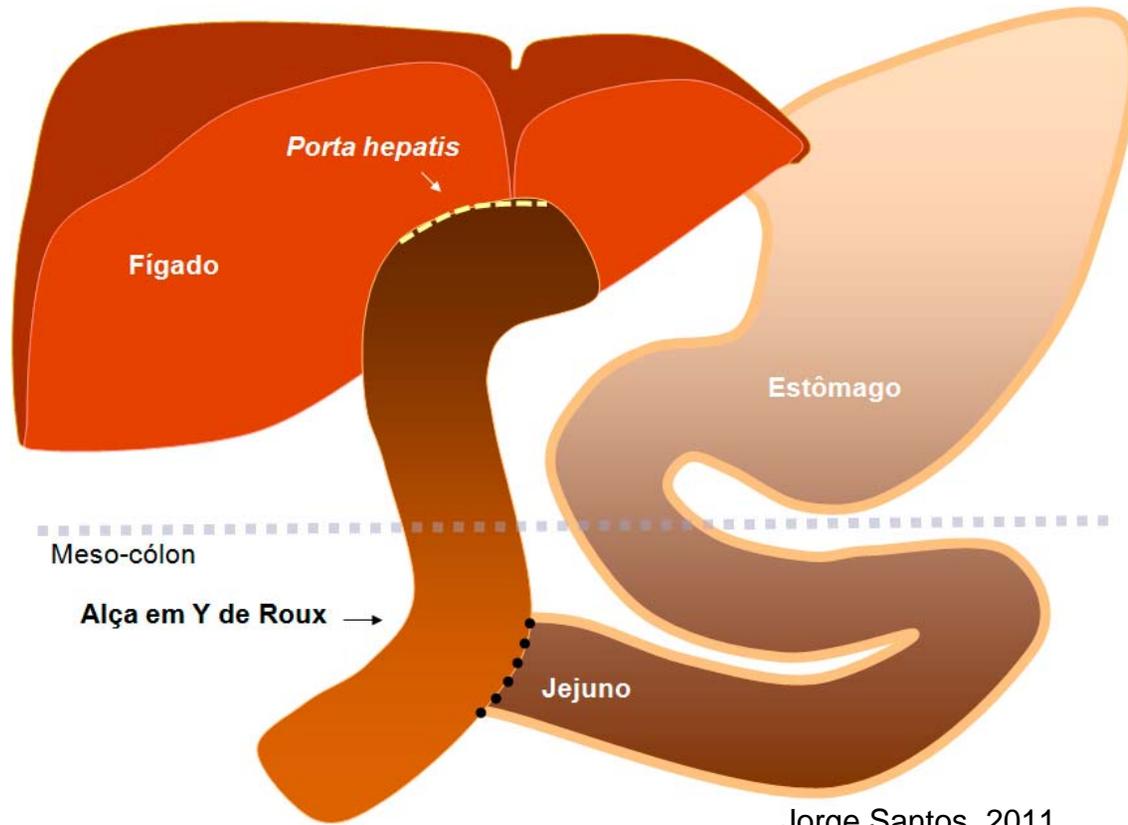
Cirrose: 33,5%



Transf. gigantocitária: 10,2%

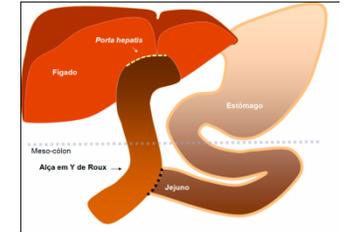


Tratamento



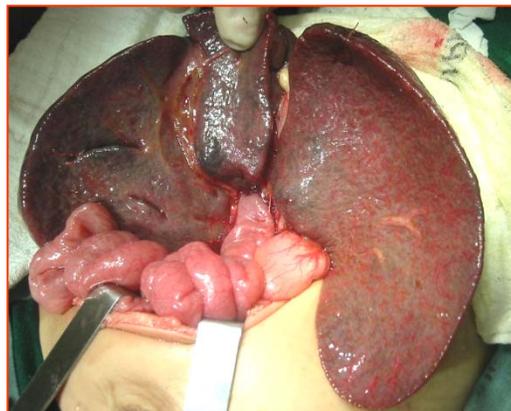
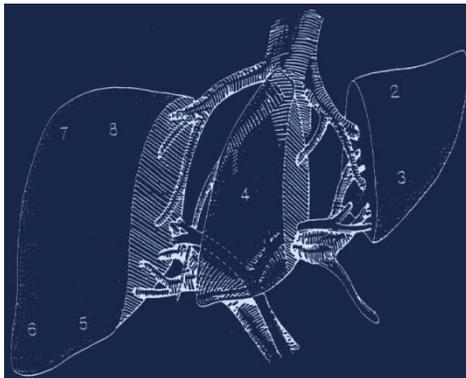
Jorge Santos, 2011

Kasai M, 1958

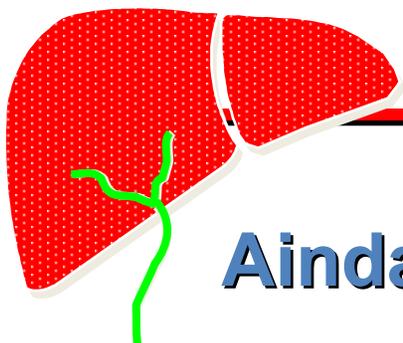


Transplante Hepático

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?

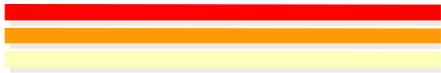
Ainda não é possível:

- 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

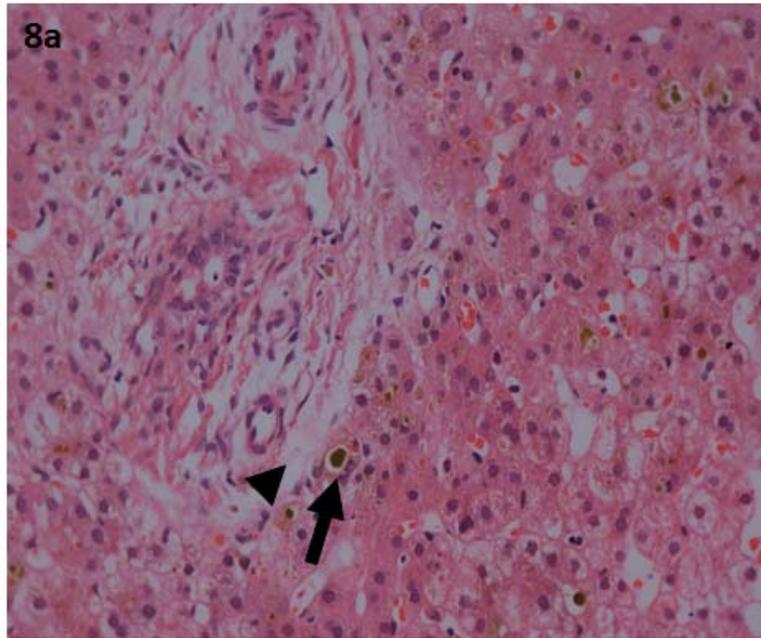


Etiopatogenia

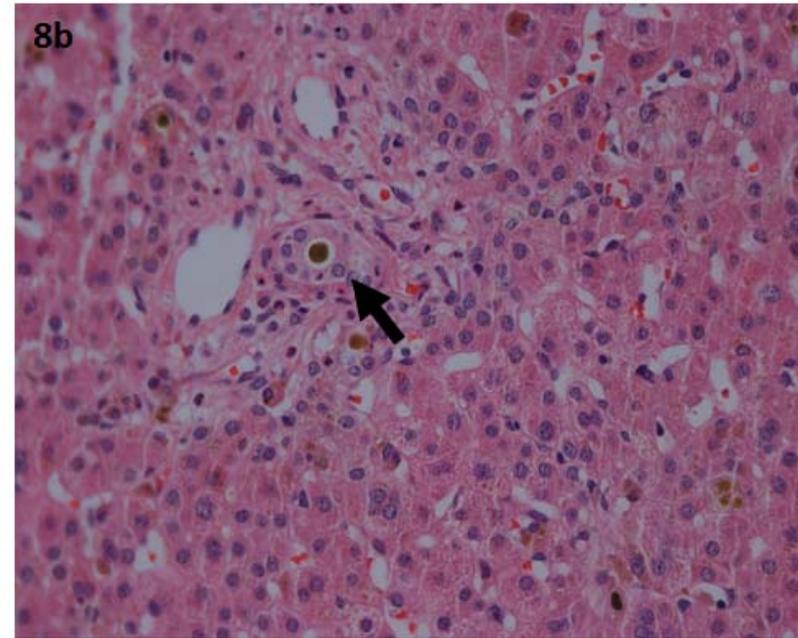
- **Processo malformativo ?**
- **Lesão inflamatória adquirida ?**



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

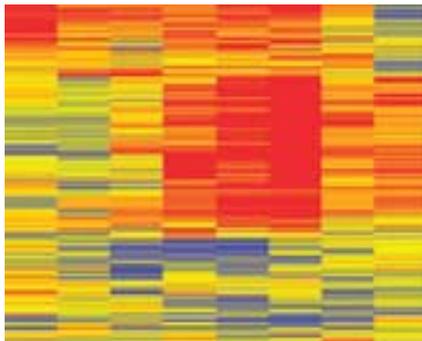
Petersen C et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 712-719.



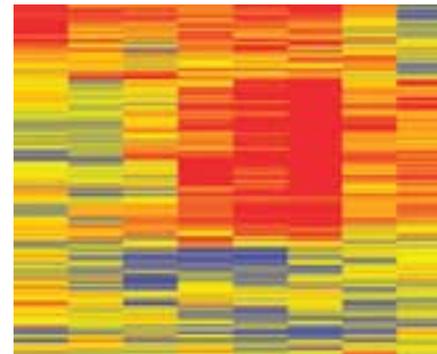
Fenótipos específicos responderiam ??

BA: will blocking inflammation tame the disease ?

Gene expression:
Inflammation



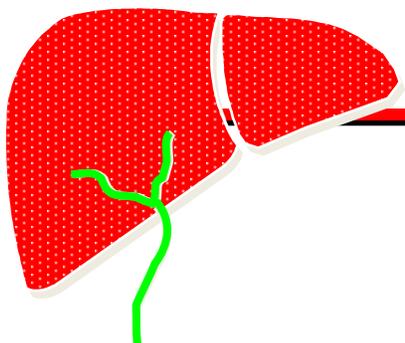
Gene expression:
Fibrosis



Progression?

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



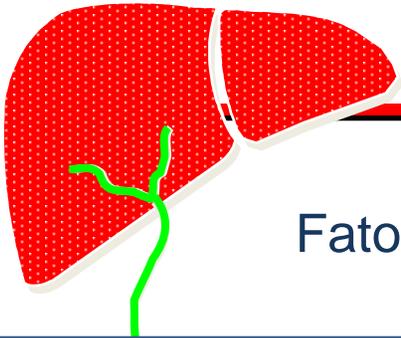
Predisposição genética ?

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

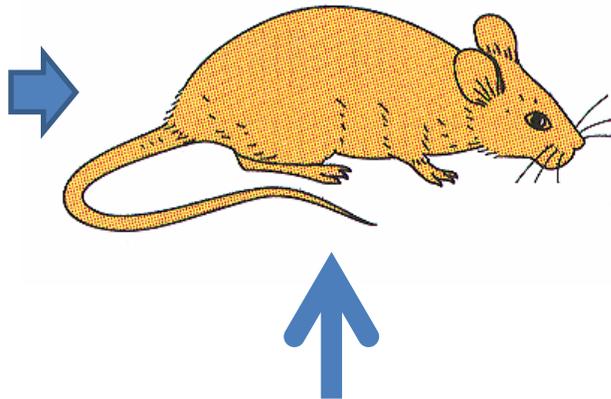


Atresia Biliar

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

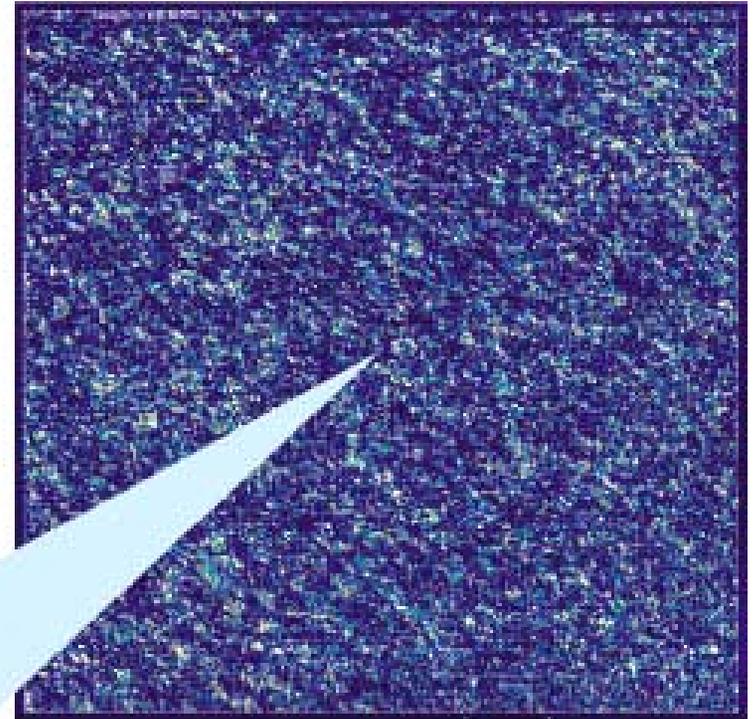
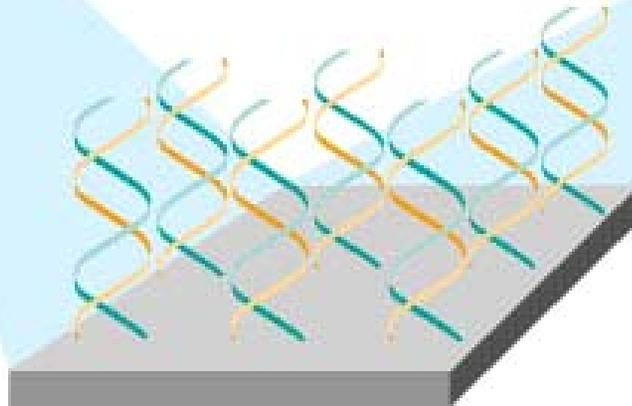
Matthews RT et al. Hepatology 2011; 53(3): 905-14

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

Gene Chip[®] Technology



- Genes novos
- Relacionamento genético
- Transcriptoma (mRNA)



J. BEZERRA

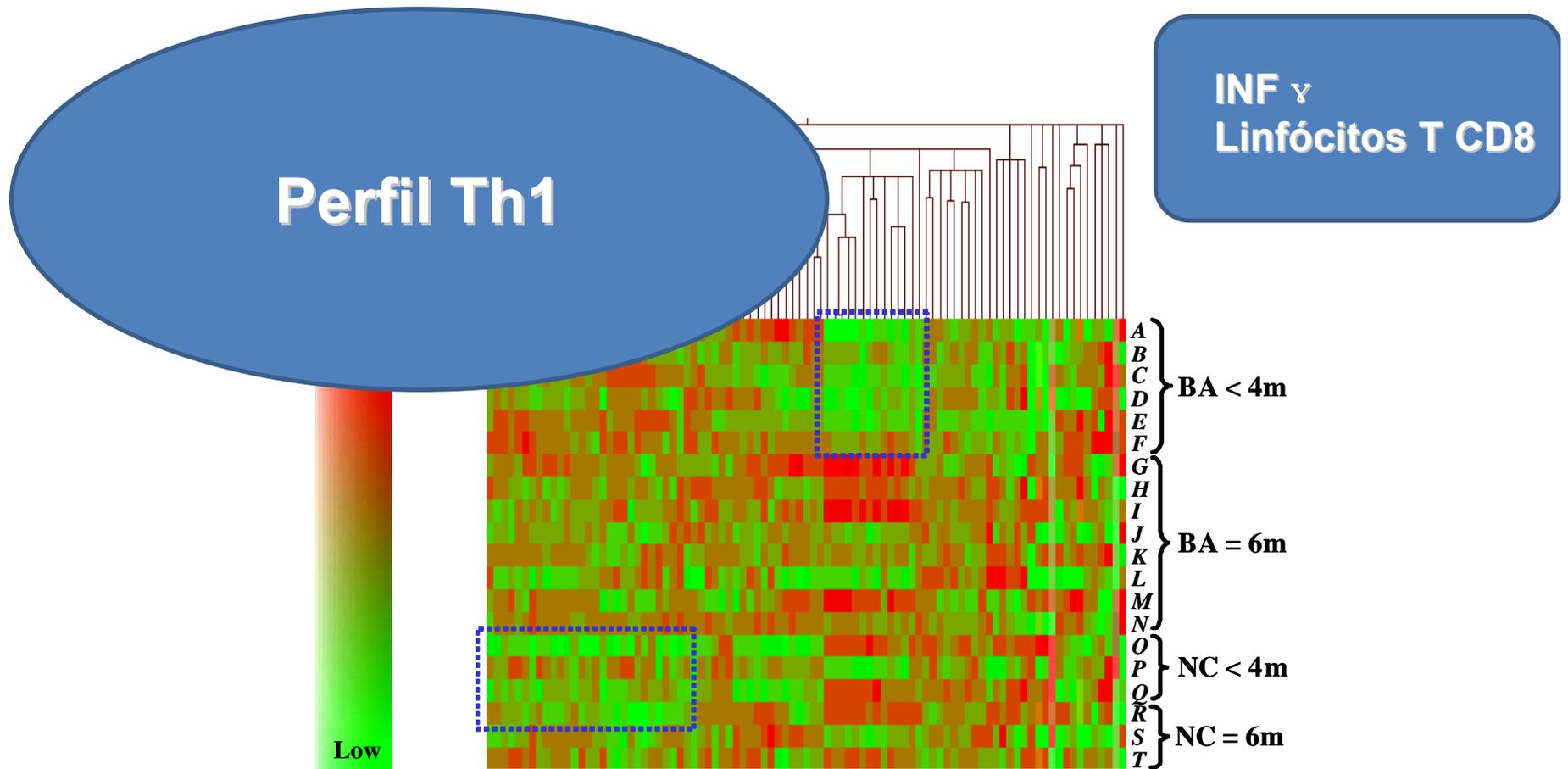
Bezerra J et al., Lancet 2002

Carvalho E, Bezerra J. Gastro 2005

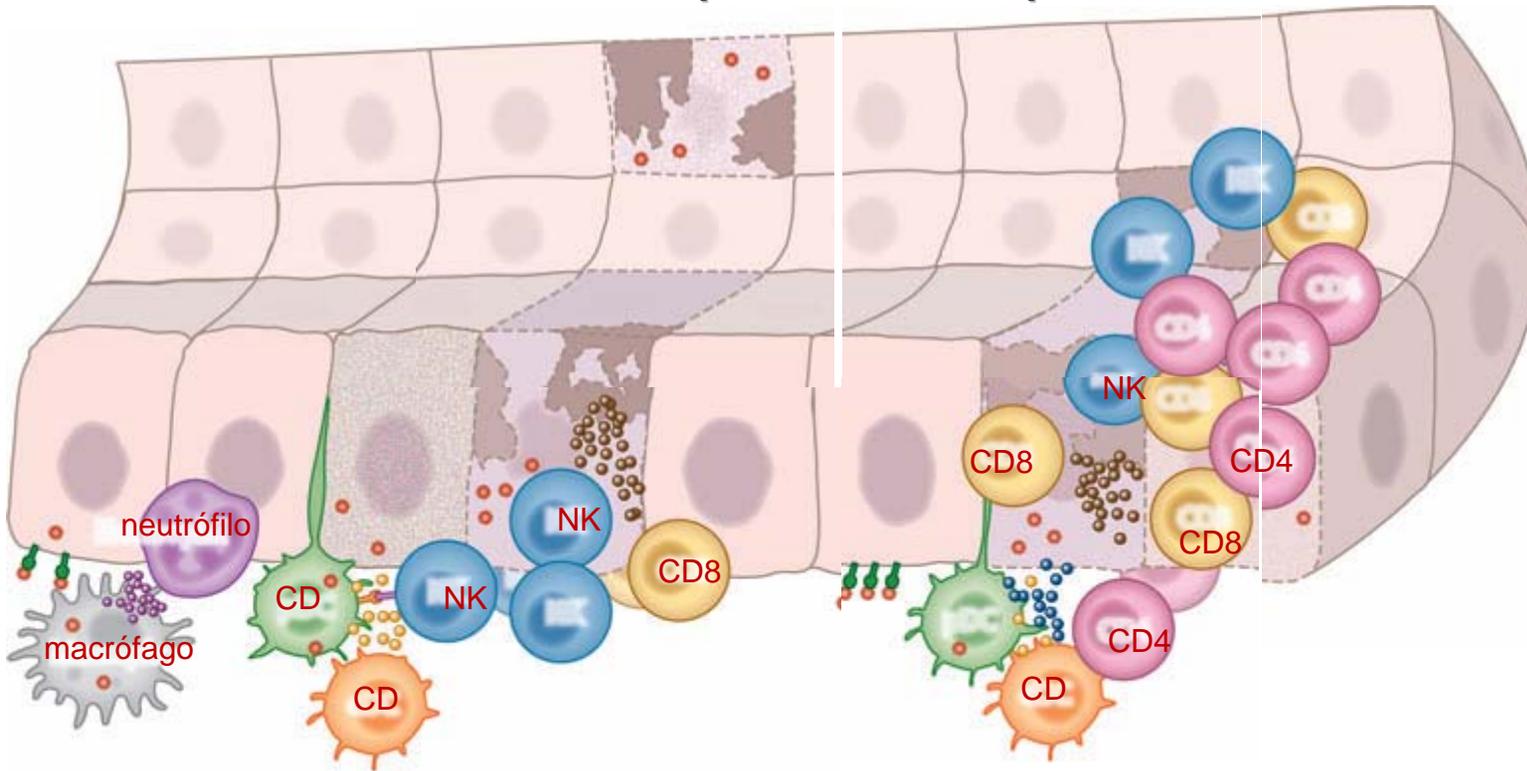
Perfil Genético

Transcriptoma Biliar

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



Mecanismos de lesão epitelial na AB experimental



Eventos desencadeadores

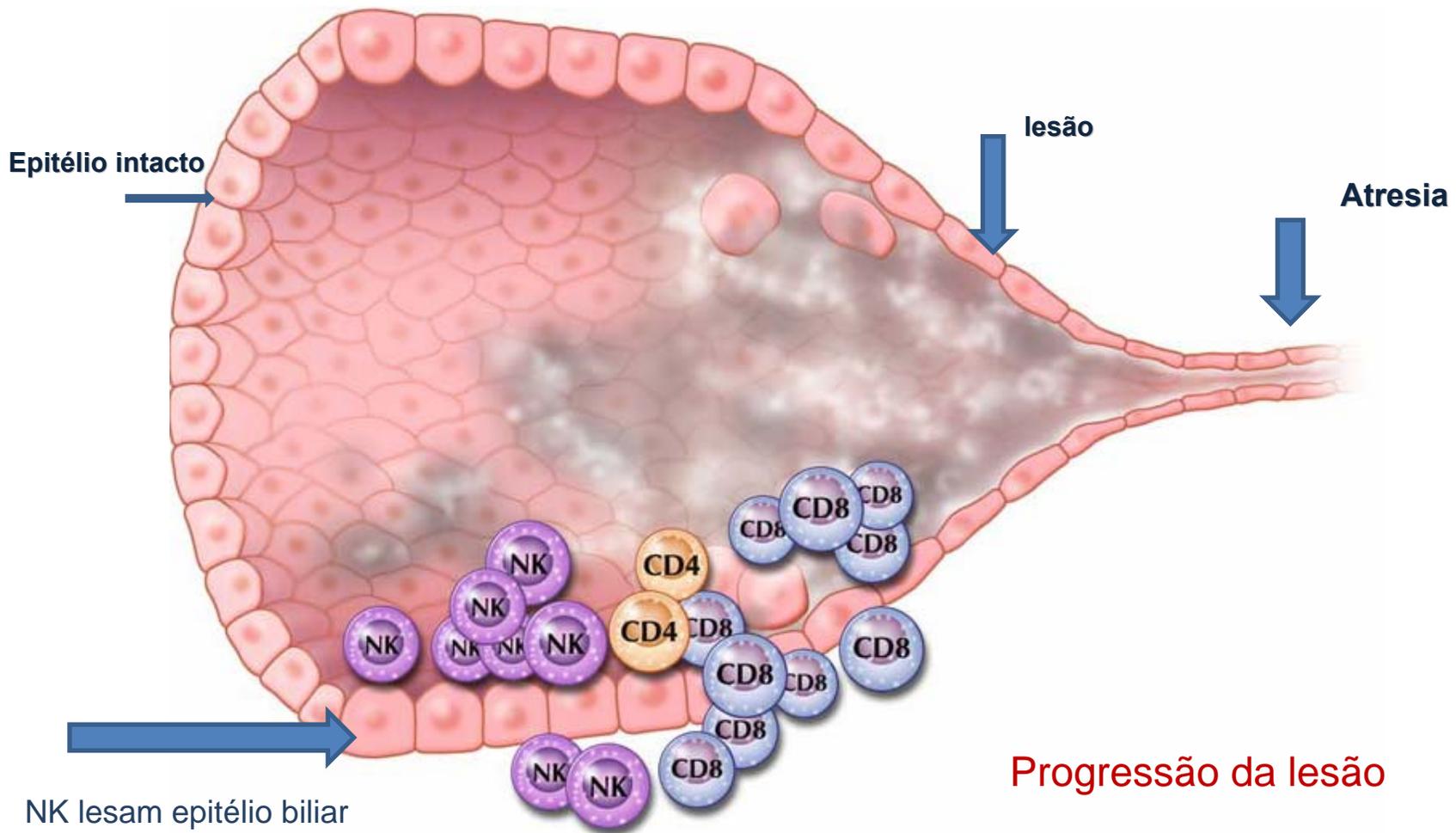


Progressão da lesão

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

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

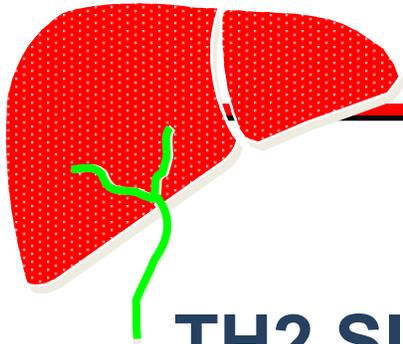


NK lesam epitélio biliar e ativam CD4 e CD8 que destroem o DB

Fase precoce da lesão
Imunidade inata

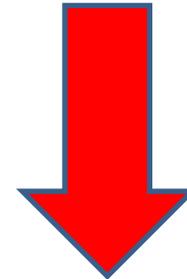
Progressão da lesão

oclusão do lúmen
desaparecimento epitélio biliar
Atresia
Imunidade adaptativa

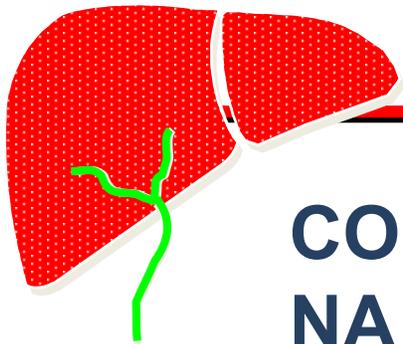


Envolvimento Th2 ?

**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 ?

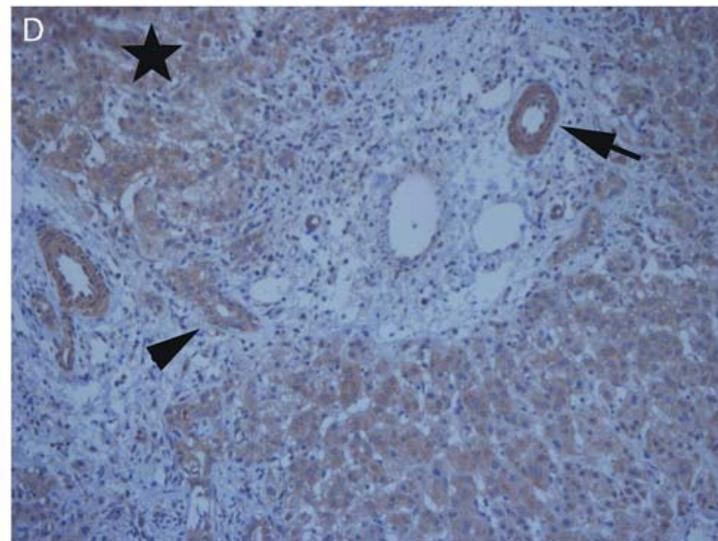
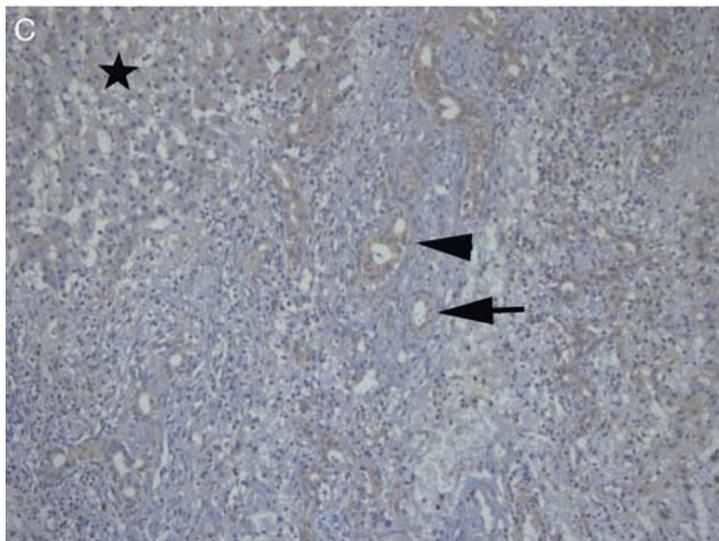
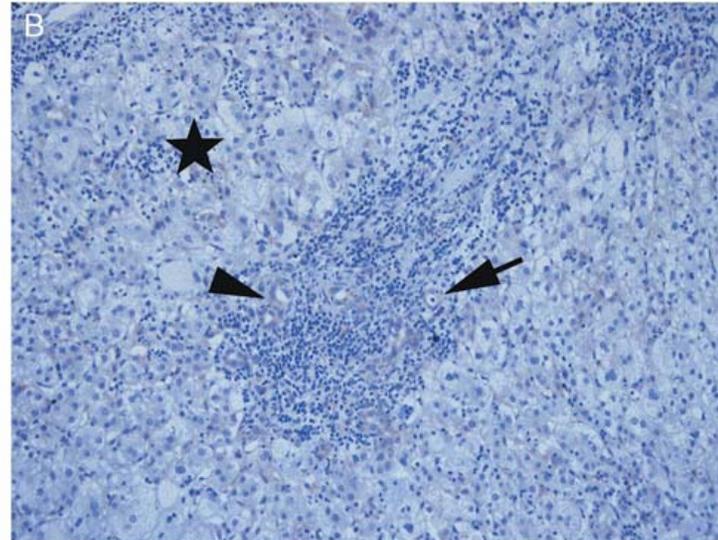
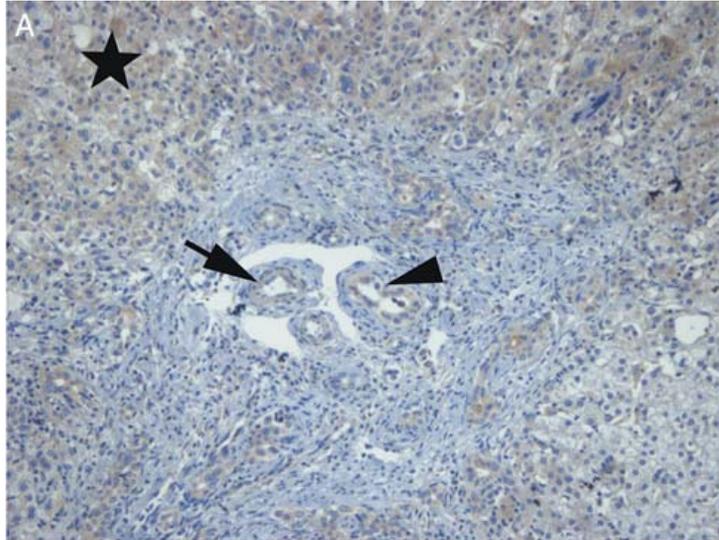
COLANGIOPATIA ISQUÊMICA NA AB



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

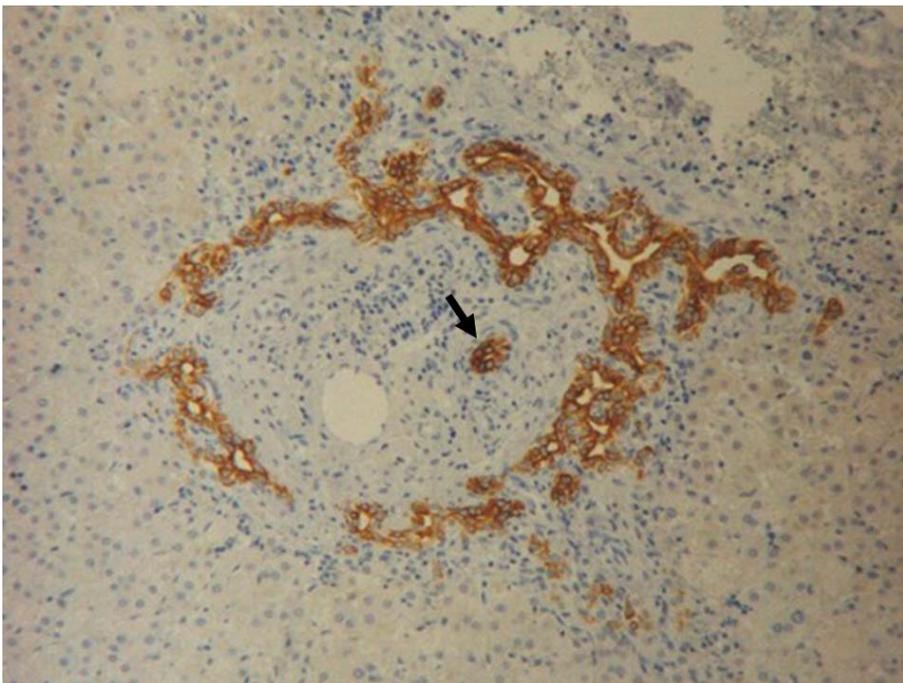
Immunolocalization of VEGF A and Its Receptors, VEGFR1 and VEGFR2, in the Liver From Patients With Biliary Atresia

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



Existe mal formação de placa ductal na AB ?

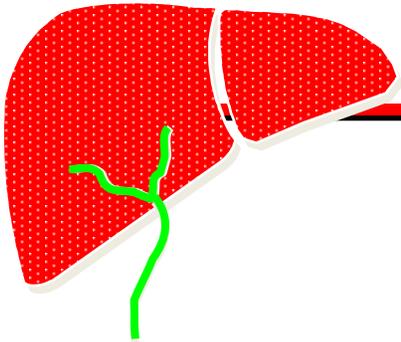
Não é uma MPD, mas um tipo de RD ou proliferação biliar, em resposta a lesão causada por colestase ou hipóxia!



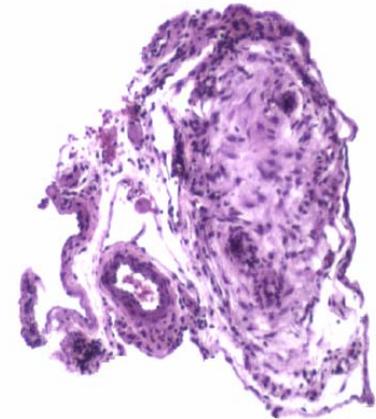
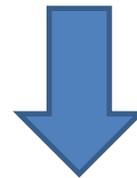
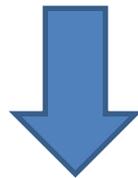
Estrutura biliar semelhante à malformação de placa ductal em paciente com atresia biliar
ducto biliar interlobular (seta). Imuno-histoquímica com CK7

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

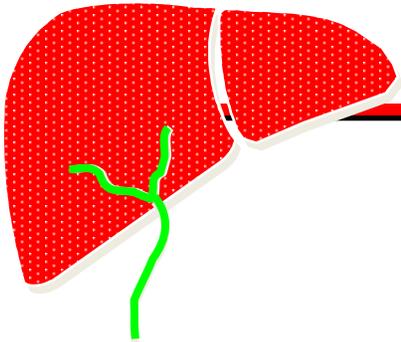
Atresia Biliar



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

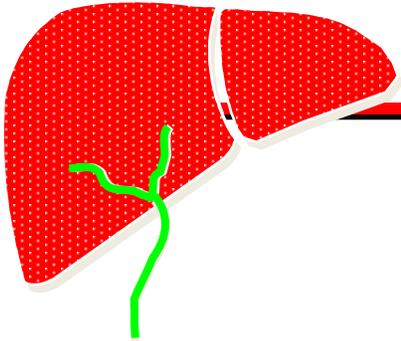
Diagnóstico pré-natal = 41%

Idade na cirurgia se correlacionou com fibrose e prognóstico

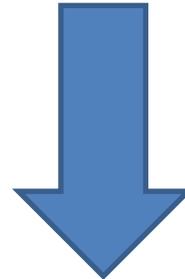
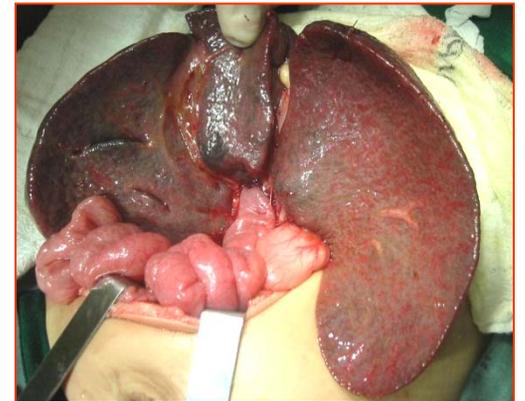
Davenport M et al. Ann Surg 2008; 247(4): 694 - 8.

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

Atresia Biliar



Novidades cirúrgicas



Cirurgia convencional aberta ?

Cirurgia laparoscópica ?

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

Jorge dos Santos

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

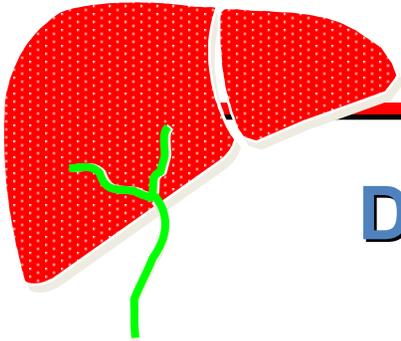
[Ure BM](#), [Kuebler JF](#), [Schukfeh N](#), [Engelmann C](#), [Dingemann J](#), [Petersen C](#). Hannover, AI

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

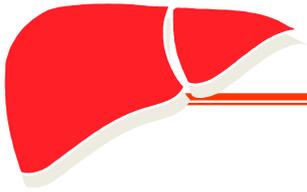


Desafio do diagnóstico precoce

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



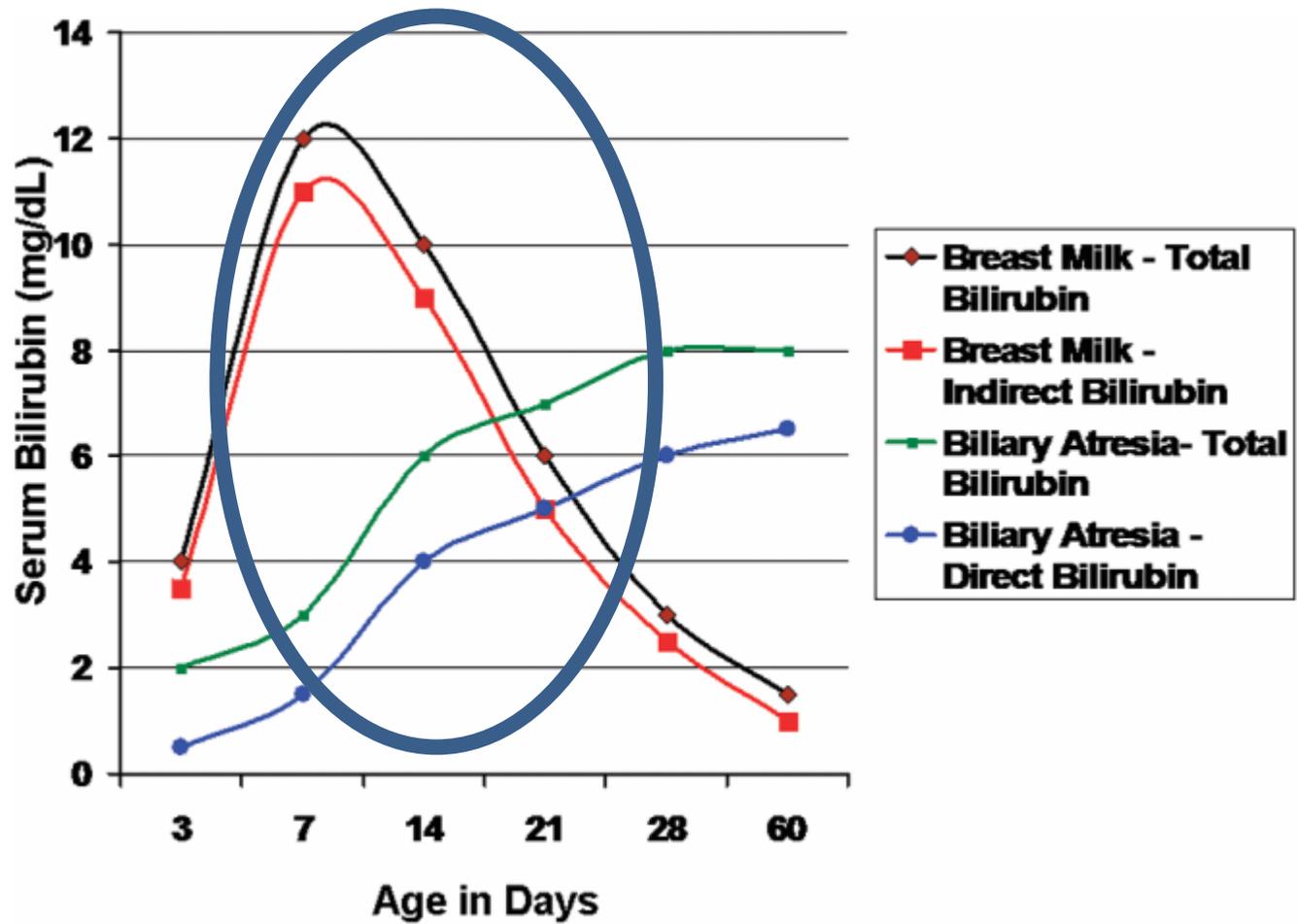
Atraso no encaminhamento e na PE



Recém-nascido icterico com > 14 dias de vida

- ▶ Não atribuir automaticamente ao leite materno**

o diagnóstico precoce da colestase é essencial





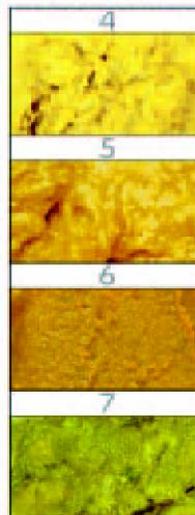
Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan

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 _____

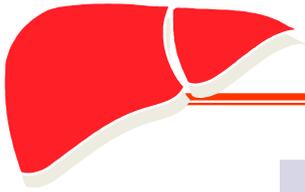
Name of the mother _____ Tel. _____

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.

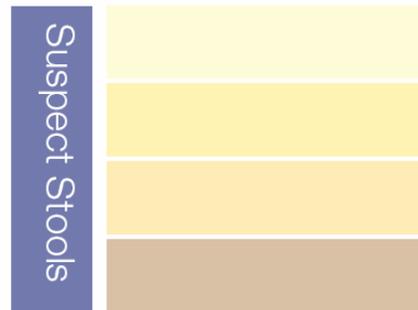
- Breast-fed babies – often the stool colour is daffodil yellow
- Bottle-fed babies – often the stool colour is English mustard yellow



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.

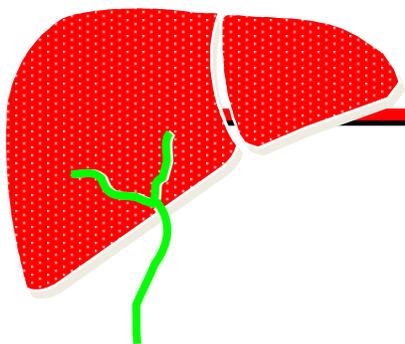


Note: Digital printing or photocopying of these colours will alter them. Use only items supplied by CLDF.



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

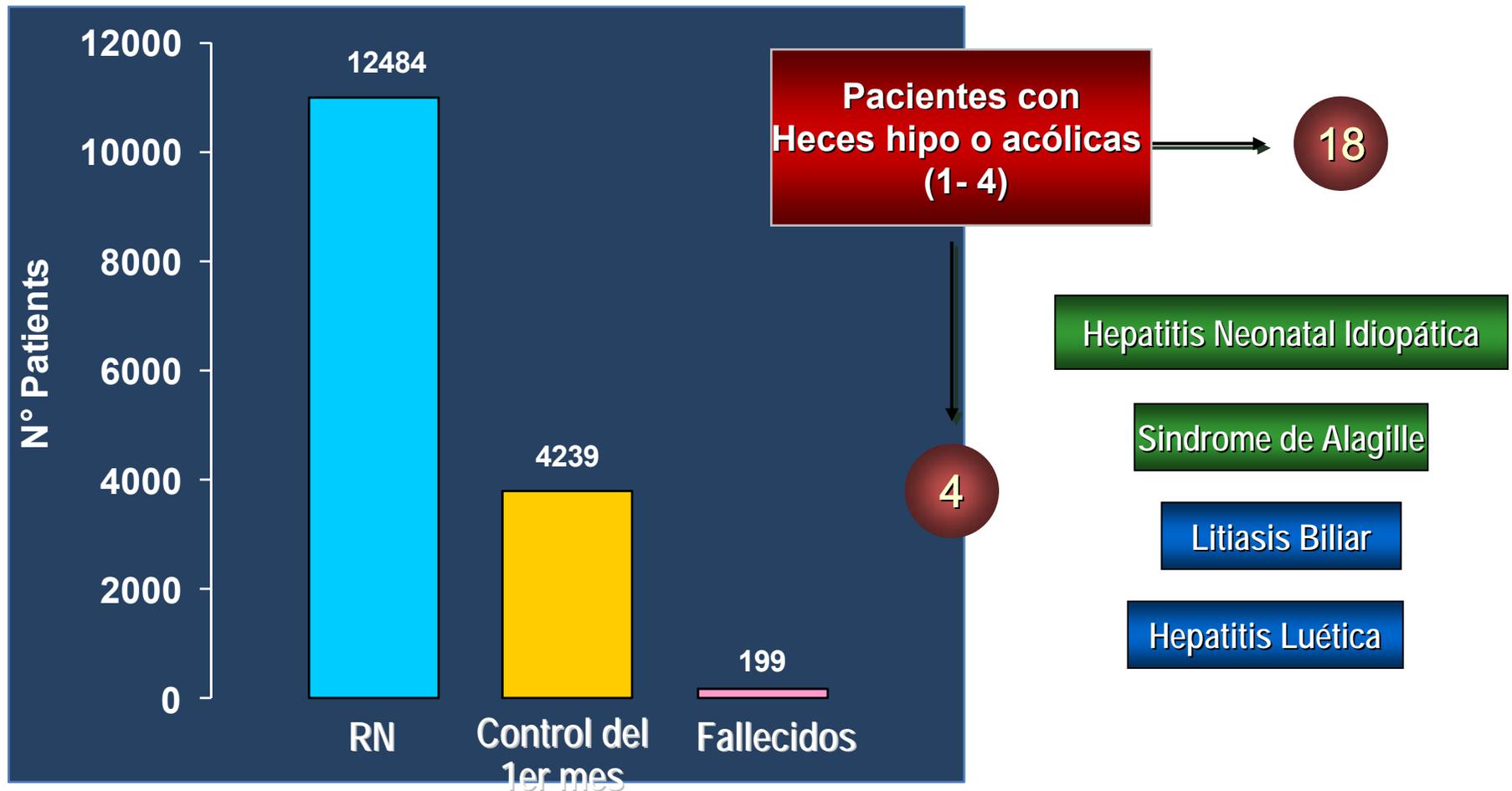
	1	<p>Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1er mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.</p> <p>El color de la materia fecal de mi hijo se parece al N° _____ Fecha ____/____/____</p>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

**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

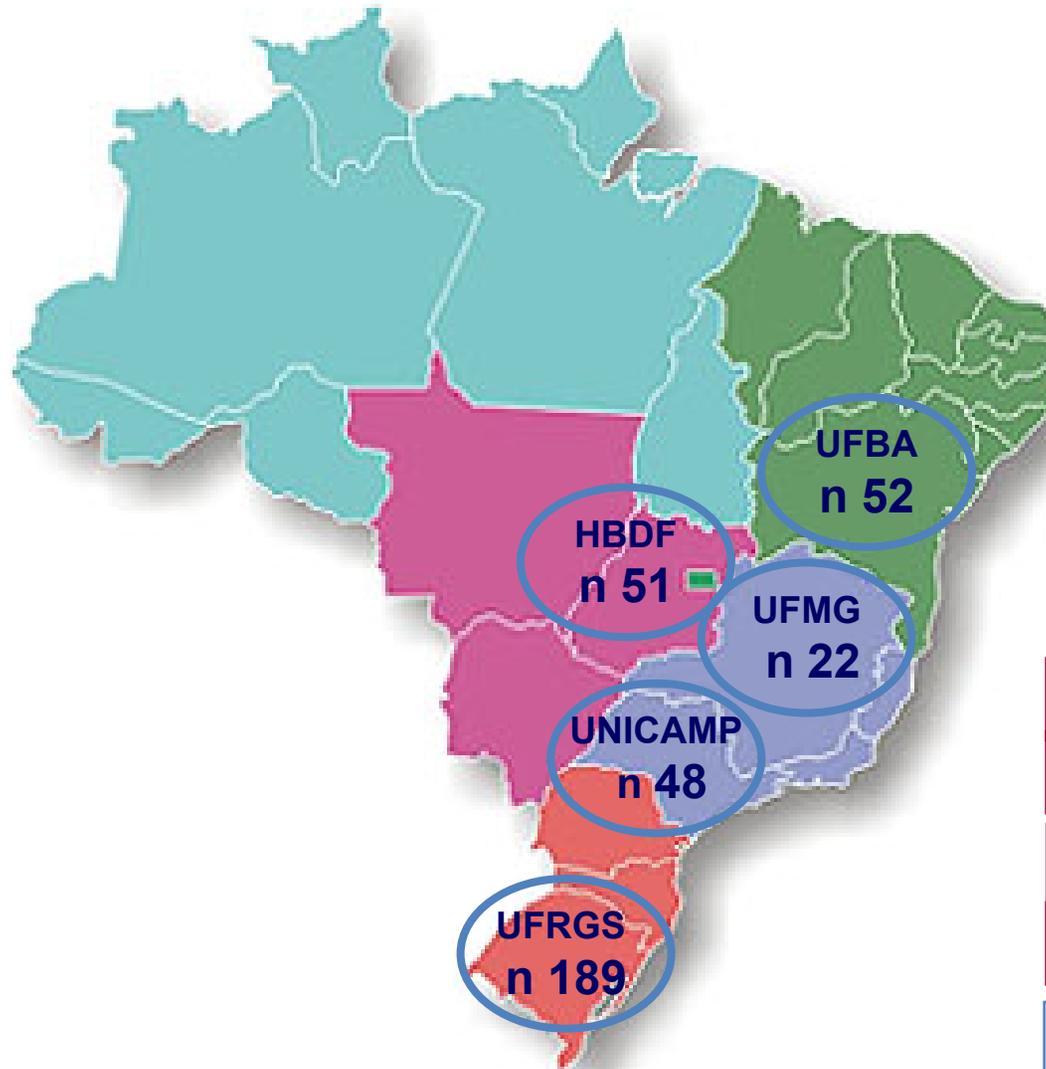
Atresia das vias biliares extra-hepáticas: Experiência Brasileira



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.

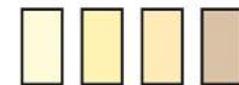
Crianças com menos de 2 meses

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:

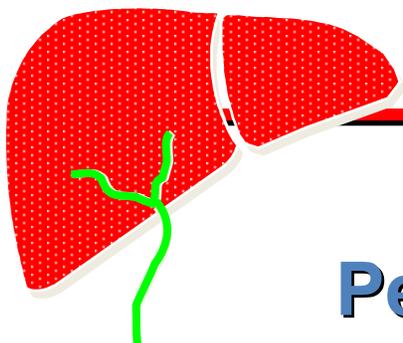
- Está muito „molinha“ e „caidinha“ – movimentando-se menos que o normal.
- Está muito sonolenta, com dificuldade para acordar.
- Convulsão (ataque) ou perda de consciência.
- Dificuldade ou cansaço para respirar ou respiração rápida.
- Não consegue mamar.
- Vomita tudo o que ingere.
- Umbigo com vermelhidão 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?**

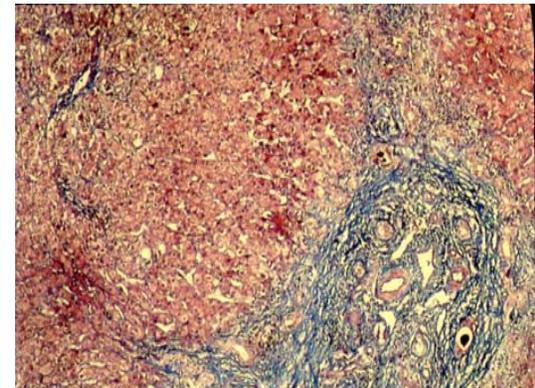
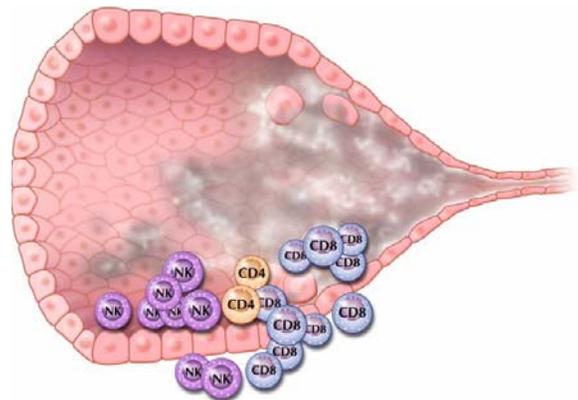
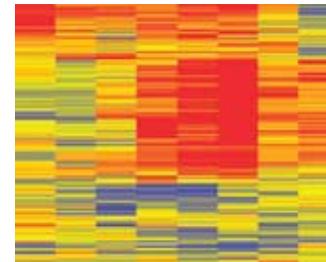
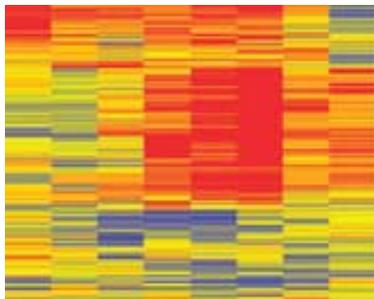
Novas terapias:

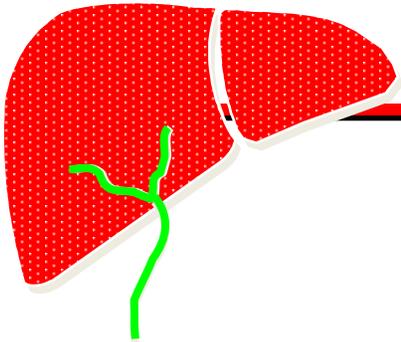
- parar a progressão da doença**
- talvez prevenir a doença**

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

Felicitaciones !

Sociedad Argentina de Pediatría

