

A criança com hepatopatia crônica: abordagem diagnóstica inicial

The child with chronic liver disease: initial diagnostic approach

Eleonora Druve Tavares Fagundes¹, Alexandre Rodrigues Ferreira², Mariza Leitão Valadares Roquete³, Francisco J. Penna⁴

RESUMO

Um amplo espectro de doenças hepáticas crônicas pode se manifestar na faixa etária pediátrica, seja ao nascimento, nos primeiros anos de vida ou mais tardiamente. As hepatopatias crônicas acarretam impacto importante na morbimortalidade, o que enfatiza a necessidade de diagnóstico precoce. Este artigo aborda a conduta diagnóstica inicial frente a uma criança com quadro sugestivo de hepatopatia crônica.

Palavras-chave: Hepatopatias; Cirrose Hepática/diagnóstico; Criança. Saúde da Criança.

ABSTRACT

A wide spectrum of chronic liver disease can manifest in childhood: either at birth, in the first few years of life, or later. Chronic Liver disease mean significant impact on mortality and morbidity, thus early diagnosis is very important. This article discusses the initial diagnostic approach of a child with chronic liver disease.

Key words: Liver Diseases; Liver Cirrhosis/diagnosis; Child; Child Health.

INTRODUÇÃO

Um amplo espectro de doenças hepáticas crônicas pode se manifestar na faixa etária pediátrica, seja ao nascimento, nos primeiros anos de vida ou mais tardiamente.¹ As hepatopatias crônicas acarretam importante impacto na morbimortalidade, nos custos da saúde e na dinâmica familiar. Pode haver progressão para cirrose e falência hepática, com todas as suas complicações.

Algumas doenças continuam sem tratamento específico (deficiência de α 1-antitripsina), de forma que o transplante hepático é a única opção acessível no estágio final da doença. Outras têm seu curso totalmente modificado pelo tratamento precoce e adequado (galactosemia, hepatite autoimune e doença de Wilson).¹ Nestes casos, a falta de alerta para a variedade de manifestações das hepatopatias aliada ao curso, muitas vezes, assintomático leva a atraso diagnóstico, com aumento da morbimortalidade. Esses aspectos enfatizam a importância do pediatra, uma vez que estes são responsáveis pelo primeiro atendimento à criança hepatopata.

O diagnóstico diferencial das hepatopatias crônicas na faixa etária pediátrica envolve uma longa e heterogênea lista de doenças, de diferentes etiologias (infecção-

Instituição:

Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

Endereço para correspondência:

Alexandre Rodrigues Ferreira
Av. Alfredo Balena 190/4º andar
Departamento de Pediatria
Santa Efigênia – Belo Horizonte
Minas Gerais – CEP 30130.100

E-mails: eleonoradruve@uol.com.br; alexfer@uai.com.br; roquetemlv@uol.com.br

Quadro 1 - Principais hepatopatias crônicas em lactentes

Causas intra-hepáticas
Infecções congênitas
Doenças metabólicas: galactosemia, frutosemia, deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose cística
Doenças de depósito: glicogenoses, doença de Niemann-Pick tipo C, doença de Gaucher
Síndromes genéticas: síndrome de Alagille
Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC)
Drogas: colestase associada à nutrição parenteral
Outras: síndrome da bile espessa, doença de Caroli, hepatite neonatal idiopática, ductopenia não-sindrômica
Causas extra-hepáticas
Atresia biliar
Cisto de colédoco

Quadro 2 - Principais hepatopatias crônicas em crianças e adolescentes

Hepatites virais crônicas B e C
Doenças metabólicas: deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose cística, doença de Wilson
Doenças de depósito: glicogenoses, doença de Niemann-Pick tipo C, doença de Gaucher
Síndromes genéticas: síndrome de Alagille
Hepatite autoimune
Colangite esclerosante
Cisto de colédoco
Outros: fibrose hepática congênita, doença de Caroli, síndrome de Budd-Chiari, cirrose criptogenética

sas, alterações anatômicas, genéticas ou metabólicas), idade de início dos sintomas e com diferentes prognósticos (Quadros 1 e 2).

As hepatopatias crônicas podem se apresentar de diversas maneiras. Alguns pacientes com quadro sugestivo de hepatite aguda podem exibir sinais de cronicidade ou manter anormalidades nos testes de função hepática após um aparente quadro agudo. Outros podem ser reconhecidos apenas após complicações como ascite ou hemorragia digestiva. Também é comum a identificação da hepatopatia, quando testes de função hepática são realizados como parte do exame médico de rotina em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos ou devido a queixas não relacionadas ao fígado.²

A colestase neonatal já foi discutida mais detalhadamente em artigo anterior.³ Neste, iremos abordar a exploração diagnóstica nas crianças e adolescentes.

O diagnóstico sindrômico de hepatopatia crônica deve ser sempre suspeitado nos seguintes casos:

- Relato recorrente ou persistente de icterícia associada à colúria: a colúria está associada à hiperbilirrubinemia direta, que é sempre patogênica. No entanto, a icterícia não é sinal clínico indispensável para a caracterização de colestase ou hepatopatia crônica;
- recaída após aparente quadro de hepatite aguda ou persistência das manifestações clínicas por mais de três meses²;
- prurido generalizado, frequentemente intenso, sem lesão dermatológica primária que o justifique. Ocorre devido à colestase e ao aumento dos níveis de ácidos biliares, embora sua patogênese ainda não esteja totalmente esclarecida;
- palpação de hepatoesplenomegalia, fígado diminuído de tamanho ou aumento do lobo esquerdo do fígado, de consistência aumentada;
- complicações: hemorragia digestiva alta, hiperesplenismo;
- exames laboratoriais alterados relacionados ao fígado: pode ser a única indicação de disfunção hepática, pois a grande reserva funcional do fígado pode retardar o início dos sintomas clínicos.⁴;
- história familiar de hepatopatia crônica.

QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS?

As hepatopatias crônicas podem cursar de forma silenciosa até que ocorra descompensação. As manifestações clínicas incluem:

- Sintomas inespecíficos: fraqueza, fadiga, anorexia, mal-estar, dor abdominal, perda de peso, náuseas.
- início súbito simulando quadro de hepatite aguda viral: icterícia, colúria, prurido, náuseas;
- crônico: história de icterícia persistente ou recorrente, prurido, distensão abdominal;
- apresentação através das complicações: hemorragia digestiva, ascite, encefalopatia;
- exame físico alterado: palpação de hepatomegalia de consistência aumentada, esplenomegalia, estigmas de hepatopatia crônica durante consulta de rotina.

O QUE INVESTIGAR NA HISTÓRIA PREGRESSA?

QUANDO SUSPEITAR? _____

- Passado de colestase neonatal, icterícia;
- recidiva de quadro de “hepatite”;
- hemotransfusão, uso de drogas, exposição a toxinas;
- doença inflamatória intestinal (associação com colangite esclerosante primária);
- procedência do paciente (áreas endêmicas de hepatite B, esquistossomose).

O QUE INVESTIGAR NA HISTÓRIA FAMILIAR?

- Doenças hereditárias, hepatopatias na família;
- doenças autoimunes;
- hepatite B e C;
- consanguinidade entre os pais (doenças genéticas e metabólicas).

O QUE INVESTIGAR NO EXAME FÍSICO? —

- Fígado: tamanho (aumentado ou diminuído), hepatimetria, aumento do lobo esquerdo, borda (nodular), consistência (endurecida);
- esplenomegalia;
- ascite, edema;
- icterícia;
- circulação colateral porto-sistêmica;
- telangiectasias;
- eritema palmar;
- aranhas vasculares;
- manifestações extra-hepáticas de autoimunidade;
- anel de Kayser-Fleischer, ao exame oftalmológico;
- baqueteamento digital;
- hálito hepático.

Algumas doenças têm como principal sinal clínico a icterícia colestatia (atresia biliar), enquanto em outras destacam-se o prurido (colestase intra-hepática familiar progressiva – PFIC), ascite (síndrome de Budd-Chiari), aumento de consistência e do volume do lobo hepático esquerdo (fibrose hepática congênita), manifestações autoimunes (hepatite autoimune) e hipoglicemia, acidose e convulsões (erros inatos do metabolismo).

O QUE CONSIDERAR COMO “HEPATOMEGALIA”? _____

Os conceitos de tamanho normal do fígado baseiam-se em índices clínicos relacionados à idade, como (1) o grau de extensão da borda hepática abaixo do rebordo costal ou (2) a extensão da maciez à percussão (hepatimetria). Em crianças, palpa-se a borda hepática normal até 2 cm abaixo do rebordo costal direito. No recém-nascido, a extensão da borda hepática por mais de 3,5 cm abaixo do rebordo costal na linha hemiclavicular direita sugere hepatomegalia.⁵

A hepatimetria é determinada pela medida da distância entre a margem superior do fígado (estabelecida pela percussão do tórax até o encontro de maciez) e a borda inferior (por palpação) na linha hemiclavicular direita. A hepatimetria é mais fidedigna do que a medida da extensão da borda, especialmente nos casos de afecções que causam aumento da pressão intratorácica e, conseqüentemente, deslocamento do fígado para baixo pelo diafragma, criando equivocada impressão de hepatomegalia. No exame do fígado, deve-se pesquisar ainda sua consistência e contorno (nodular ou liso). Um fígado apenas rebaixado por hiperinsuflação pulmonar deve ser macio e com borda fina. Por outro lado, a palpação de fígado de consistência endurecida e borda nodular é sempre anormal, independentemente do tamanho. Deve-se também valorizar o aumento do lobo direito.

É importante ressaltar, no entanto, que pacientes cirróticos podem, por sua vez, apresentar hepatimetria reduzida.

Quadro 3 - Valores médios de hepatimetria de lactentes e crianças⁶

Idade	Dimensões (cm)
Nascimento	5,6-5,9
2 meses	5
1 ano	6
2 anos	6,5
3 anos	7
4 anos	7,5
5 anos	8
12 anos	9

Os valores de hepatimetria considerados normais são apresentados no Quadro 3.

QUAL A FINALIDADE DOS EXAMES LABORATORIAIS? _____

- Avaliar a lesão hepática: pode ser o único indicativo de hepatopatia;
- dirigir investigação laboratorial adicional, no caso dos testes iniciais;
- diferenciação de lesões predominantemente colestáticas ou obstrutivas de lesões predominantemente hepatocelulares;
- avaliar o estado funcional dos hepatócitos (prognóstico);
- determinar a etiologia da doença;
- seguimento e resposta terapêutica¹.

QUAIS EXAMES SOLICITAR? _____

Apesar de nenhum teste laboratorial poder diagnosticar cirrose de forma precisa, os testes hepáticos, hemograma com plaquetas e tempo de protrombina devem ser solicitados se existe a suspeita de alteração hepática. O termo “testes de função hepática” é errôneo porque, na verdade, nem sempre esses testes determinam a função do fígado. Consistem de testes bioquímicos, como a dosagem de AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanino aminotransferase), GGT (gama-glutamilttransferase), FA (fosfatase alcalina), bilirrubinas (total e frações) e albumina. A ALT é mais específica do fígado, mas apresenta limitações na estimação do grau de inflamação hepática e da gravidade da cirrose. A albumina, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial (TTP) medem a função de síntese do fígado. Outros testes avaliam apenas indiretamente a disfunção hepática.⁴ Muitos testes são inespecíficos. A hipoalbuminemia pode estar presente na doença inflamatória intestinal, na síndrome nefrótica e em outras condições. As aminotransferases podem estar elevadas nas doenças neuromusculares e cardíacas. Os testes de função hepática não permitem o diagnóstico específico ou etiológico. Isoladamente, apresentam baixa sensibilidade para detectar a hepatopatia. Desta forma, é importante que sejam utilizados em conjunto, o que aumenta sua especificidade e sensibilidade.⁷

Deve constar na avaliação laboratorial inicial:

- Hemograma completo;
- aminotransferases: ALT/AST, anteriormente designadas TGP (transaminase glutâmico-pirúvica) e TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), respectivamente. São enzimas intracelulares sensíveis para avaliar a necrose hepatocelular. A AST está presente no fígado, nos músculos cardíaco

e esquelético, nos rins, no cérebro, no pâncreas, nos pulmões, nos leucócitos e nas hemácias, em ordem decrescente de concentração. Seus níveis podem aumentar quando ocorre trauma, isquemia, toxicidade por drogas, hemólise e rabdomiólise. A ALT está presente principalmente no fígado e, em segundo lugar, nos músculos; a concentração em outros tecidos é baixa. Portanto, seu nível sérico é mais específico para a existência de doença hepática que o nível sérico de AST. Os níveis das aminotransferases nem sempre se correlacionam com o prognóstico ou com a extensão da necrose hepatocelular. Aumento importante das aminotransferases (>20 vezes o normal) ocorre precocemente nas hepatites virais (uma semana antes da icterícia). Pode haver doença hepática significativa, com níveis normais de AST e ALT, como na cirrose inativa e na evolução de hepatite fulminante.⁴ Níveis flutuantes podem estar associados à hepatite pelo vírus C e na fibrose cística, daí a importância de dosagens seriadas⁷;

- fosfatase alcalina: indicador de colestase; está presente nos canalículos hepáticos, no osso e nos enterócitos. Pode estar aumentada nas crianças e adolescentes em crescimento, o que torna difícil sua interpretação nessa faixa etária. Verificandose elevação isolada, sem alteração dos demais testes, é importante a confirmação da origem hepática, o que pode ser feito pela dosagem da GGT. Há relato de casos de aumento de FA de caráter familiar, com herança autossômica dominante⁷;
- GGT: é um dos indicadores mais sensíveis de doença hepatobiliar, confirmando a origem hepática da FA. No entanto, não auxilia na diferenciação das colestases intra e extra-hepáticas. O recém-nascido apresenta níveis mais elevados de GGT, cerca de cinco a oito vezes o limite superior dos adultos. As crianças atingem os valores do adulto por volta de 12 meses de idade. A GGT não aumenta durante doença óssea ou crescimento. Está presente no epitélio de pequenos ductos biliares e nos hepatócitos, nos túbulos renais, no pâncreas, no baço, no cérebro, nas mamas e no intestino delgado. Pode aumentar com o uso de anticonvulsivantes, como fenobarbital, fenitoína, ácido valproico.⁷ Os níveis de GGT são úteis na diferenciação de síndromes colestáticas familiares: estão normais na colestase familiar intra-hepática progressiva tipos 1 e 2, nos pacientes portadores de erros inatos do

metabolismo dos ácidos biliares e na colestase recorrente benigna⁴;

- bilirrubinas: importante a distinção entre hiperbilirrubinemia direta e indireta. A primeira é caracterizada por aumento da bilirrubina superior a 2 mg/dL ou 20% da bilirrubina total e sempre indica doença hepatobiliar. A icterícia é detectada no exame clínico quando atinge valores de 2 a 2,5 mg/dL. A bilirrubina direta é sensível e específica como indicador de doença hepática, no entanto, nem sempre se pode correlacionar intensidade e duração da hiperbilirrubinemia com gravidade e prognóstico⁷;
- tempo de protrombina: avalia a capacidade de síntese hepática. O alargamento ≥ 2 segundos é considerado anormal e valores ≥ 4 segundos indicam risco de sangramento. Não é específico de doença hepática, podendo ocorrer nas deficiências congênitas dos fatores de coagulação, nas doenças que cursam com consumo aumentado e uso de drogas. Nas doenças hepatobiliares, o TP pode estar prolongado devido à deficiência de vitamina K, que se verifica nas obstruções intra e extra-hepáticas. Neste caso, a terapia com vitamina K parenteral levará à normalização ou ao aumento, em 30%, do TP, significando que a função parenquimatosa hepática é boa. Ausência de resposta à vitamina K indica lesão parenquimatosa extensa e prognóstico ruim a longo prazo⁴;
- albumina: hipoalbuminemia pode resultar da diminuição da produção hepática devido à doença parenquimatosa significativa. O nível sérico é um dos principais indicadores da capacidade sintética residual do fígado lesado, quando excluídas outras possíveis causas;
- lípides: na doença colestática pode ocorrer aumento de colesterol e triglicérides. Na cirrose hepática, o colesterol geralmente é normal; níveis baixos indicam desnutrição ou descompensação;
- eletroforese de proteínas: aumento da fração gama ocorre na hepatite autoimune; e diminuição da fração alfa-1, na deficiência de alfa-1-antitripsina;
- exame parasitológico de fezes (EPF): na pesquisa de esquistossomose, principalmente em pacientes de áreas endêmicas;
- ultrassonografia: avalia tamanho do fígado, parênquima, sinais de cirrose e de hipertensão porta, esplenomegalia, ascite, vias biliares. Associada ao doppler, pode demonstrar trombose de veia hepática ou anormalidades de fluxo nas veias he-

páticas (síndrome de Budd-Chiari). É um exame específico, acessível, não-invasivo, custo-efetivo e deve ser solicitado como exame de imagem de primeira linha. Nodularidade, irregularidade, aumento da ecogenicidade e atrofia são sinais sensíveis de cirrose. Na doença avançada, o fígado pode ser multinodular e com tamanho reduzido.

UMA VEZ COMPROVADAS AS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS, QUAIS EXAMES SOLICITAR? _

Os seguintes exames devem ser solicitados na tentativa de se estabelecer a etiologia da hepatopatia:

- Sorologia para vírus B e C;
- autoanticorpos: FAN (fator antinuclear), AML (antimúsculo liso), antiLKM1 (antimicrosomal de fígado e rim): hepatite autoimune;
- pANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilo): colangite esclerosante primária;
- ceruloplasmina, cobre sérico e urinário (urina de 24 horas): doença de Wilson;
- α -1-antitripsina: deficiência de α -1-antitripsina;
- triagem metabólica, quando a clínica for sugestiva;
- sorologia para doença celíaca.

QUAL O PAPEL DA BIÓPSIA HEPÁTICA? ____

A biópsia hepática é um dos principais recursos propedêuticos da hepatologia pediátrica e tem como primordiais objetivos o diagnóstico e a determinação do prognóstico, por meio da avaliação da gravidade e da progressão da doença hepática e da resposta às intervenções terapêuticas.

Permite determinar grau de acometimento (fibrose, cirrose) e, em alguns casos, a etiologia. Deve ser sempre considerada quando os exames laboratoriais e de imagem falharem na determinação da etiologia da hepatopatia crônica. No caso de doença de Wilson e hepatite autoimune, a biópsia pode ser atrasada até as anormalidades na coagulação melhorarem com a terapia específica.

OBSERVAÇÕES _____

1. A possibilidade de miopatia, e não hepatopatia, deve ser investigada na vigência de aumento de

aminotransferases e nenhum sinal de hepatopatia. ALT e principalmente AST são enzimas também presentes nos músculos. Nestes casos, a dosagem de creatinofosfoquinase (CK) deve ser solicitada.

2. A **esquistossomose** é endêmica em Minas Gerais. Pacientes com o quadro agudo geralmente não representam dificuldade diagnóstica, especialmente após contato com águas naturais. A forma hepatoesplênica, mais prevalente em adultos jovens, em geral, não cursa com aumento de aminotransferases e GGT. Deve-se, nessa situação, considerar extensão de propedêutica para hepatopatias crônicas com biópsia hepática.
3. A hepatoesplenomegalia com aumento predominante do lobo hepático esquerdo associado a aminotransferases normais deve levantar a possibilidade de **fibrose hepática congênita**. É comum a associação com doença renal policística. Neste caso, a biópsia hepática é diagnóstica.

4. No diagnóstico diferencial de esplenomegalia afebril, sem hepatomegalia, cursando com bioquímica hepática normal, deve ser considerada a possibilidade de **trombose de veia porta**. Levantar na história pregressa uso de cateter umbilical no período neonatal, passado de sepse de foco abdominal e onfalite. O exame ultrassonográfico com doppler confirma o diagnóstico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hepatopatias crônicas manifestam-se de diversas maneiras, muitas vezes de forma oligossintomática. O estabelecimento de um protocolo de conduta, conforme Figura 1, pode ser útil na tomada de decisões, objetivando o encaminhamento correto de cada caso. O pediatra, contato precoce e rotineiro das crianças com o serviço de saúde, representa ponto-chave no reconhecimento das alterações clínicas e laboratoriais, na conduta inicial e no encaminhamento dos pacientes para um serviço de referência, caso seja necessário.

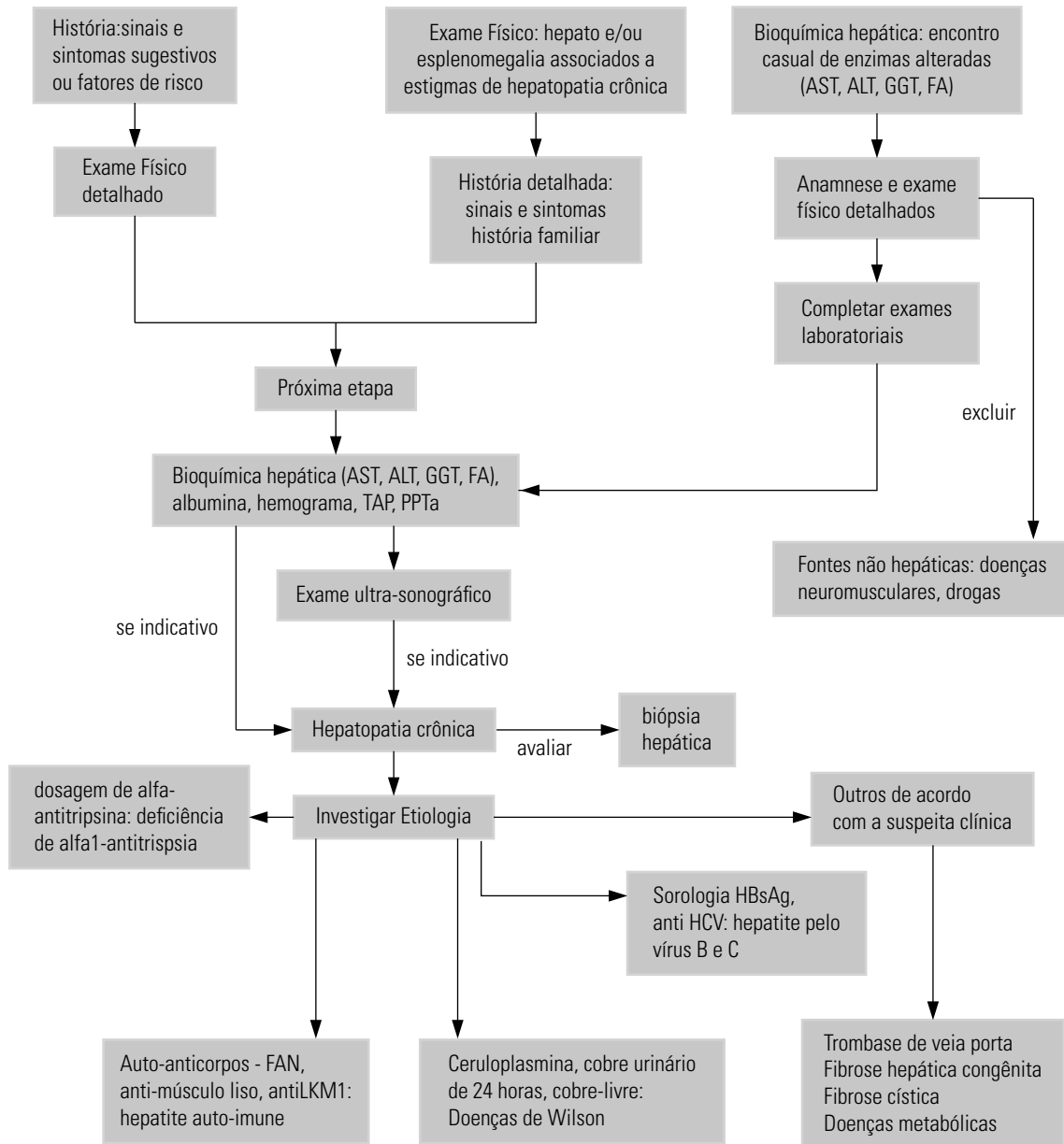


Figura 1 - @@@@

REFERÊNCIAS

1. Sokol RJ. Introduction to the pediatric liver research agenda: a blueprint for the future. *JPGN*. 2002; 35:S2-S3.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Approach to a child with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19:S377-8.
3. Ferreira AR, Fagundes EDTF, Roquete MLV, Penna FJ. Colestase neonatal. *Rev Med Minas Gerais*. 2005; 15(S1):S14-S20.
4. Miura IK. Hepatopatias: exploração diagnóstica. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria*. Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.467-78.
5. Balistreri W. Manifestações das doença hepáticas. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson tratado de pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.1182-3.
6. Naveh Y, Berant M. Assessment of liver size in normal infants and children. *JPGN*. 1984; 3:346-8.
7. Cabral EDL. O laboratório nas doenças do fígado. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, editores. *Doenças do fígado e das vias biliares na infância*. Parte 1. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p.7-43.