

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras - Situações Comuns -

17 e 18 de junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha

Manifestações clínicas comuns Doença Hepática

Susana Nobre

Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica, Hospital pediátrico de Coimbra, CHUC
Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo do CHUC



Sumário

1. Introdução

Fígado e DHM

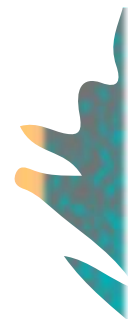
Quando suspeitar de DHM?

Quais são as DHM com manifestação hepática?

2. Formas de apresentação hepática

3. Pensar metabólico - Palavras-chave das DHM

4. Comentários Finais



Introdução

Fígado

- Envolvido em inúmeras vias metabólicas
- Erros do metabolismo \leftrightarrow Disfunção hepática
- Manifestações hepáticas de DHM indistinguíveis de outras causas de hepatopatia

Doenças Hereditárias do Metabolismo

Clínica inespecífica

Elevado índice de suspeição clínica

- Tratamento: manipulação dietética (restrições específicas, suplementos); terapêutica quelante
- Transplante hepático... *life saving*
- Evitar deterioração / complicações
- Aconselhamento genético

Quando suspeitar de DHM?

História pessoal

- < 2 anos
- RCIU, MPP, atraso crescimento
- Vômitos recorrentes
- Recusa /dificuldade alimentar
- Letargia, convulsões, irritabilidade, encefalopatia
- ADPM
- Envolvimento multiorgânico
- Recorrência em catabolismo (febre, exercício, jejum)
- Relação com alimentação (leite, aversão a doces/proteínas)

Exame objetivo

- Hipotonia, miopatia
- Baixa estatura
- Odor estranho
- Dismorfismos
- Icterícia, hepatomegalia
- Cataratas, oftalmoplegia

Antecedentes familiares

- Consanguinidade
- História familiar de DHM
- Abortos recorrentes
- Mortes neonatais
- Síndrome de morte súbita
- Doença “neuropsiquiátrica”

Introdução

Avaliação laboratorial

- Hipoglicemia
- Hiperamoniemia
- Hiperlactacidemia
- Hipofosfatemia
- ↑ α -fetoproteína
- Coagulopatia

Quais as DHM com manifestação hepática?

Introdução

Metabolismo

Doenças

Aminoácidos

Tirosinemia, Ciclo da ureia

Ácidos gordos

Doenças da β -oxidação dos AG

Hidratos de carbono

Galactosemia, Fructosemia, Glicogenoses, Doenças da neoglicogenese

Energético

Doenças mitocondriais

Esteróis

Defeito da síntese dos sais biliares

Lisossomas

Niemann Pick tipo C, D. de Wolman

Peroxisomas

S. de Zellweger

Metais

Hemocromatose, D. de Wilson

Glicosilação das proteínas

CDGs

Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

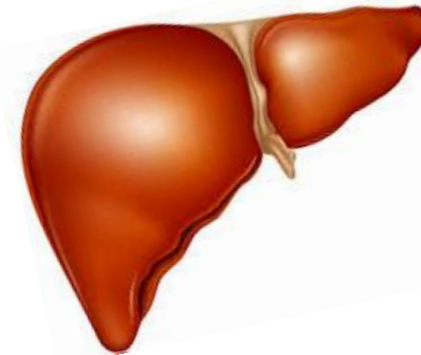
Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação assintomática das transaminases



Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação assintomática das transaminases

Tirosinémia

Galactosémia

Frutosémia

D. mitocondrial

Nieman Pick tipo C

Defeitos da síntese dos SB

D. dos peroxissomas

Redução do fluxo biliar ou da formação da bÍlis

→ retenção substâncias eliminadas na bÍlis

- Brb conjugada >20% da Brb total
- Brb conjugada >1 mg/dl (17,1 $\mu\text{mmol/L}$)
- Elevação dos sais biliares

Patológico!

Coolestase

Formas de
apresentação
hepática

Clínica:

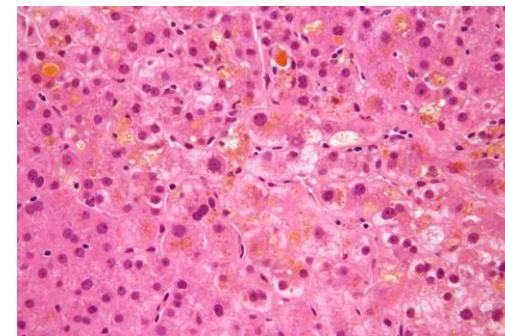
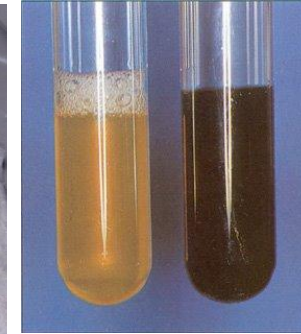
TrÍade clássica de coolestase

Laboratório:

↑ FA, GGt, colesterol, sais biliares
Défice de vit lipossolÍveis (ADEK)

Histologia:

Acumulação de pigmentos de Brb nos hepatócitos e canais biliares



Colestase

Formas de
apresentação
hepática

Visualizar sempre a cor das fezes

Para os pais a colíca pode ser normal
“Como só bebe leite as fezes são da cor do leite”

Fezes normais



Fezes suspeitas



Programas de rastreio de
colestase neonatal



Causas de colestase neonatal

Alterações dos ductos biliares extra-hepáticos	Atresia biliar Cisto de colédoco Coledocolitíase Perfuração espontânea das vias biliares extra-hepáticas Colangite esclerosante neonatal
Doenças hepatocelulares (colestases familiares)	Deficiência de alfa-1-antitripsina Alteração na síntese dos ácidos biliares Defeito na conjugação dos ácidos biliares Colestases intra-hepáticas familiares 1, 2, 3, 4 e 5 Colestase neonatal transitória
Doenças multissistêmicas	Síndrome de Alagille Síndrome da artrogripose-disfunção renal Distúrbio congênito da glicolisação Fibrose cística Doença mitocondrial Síndrome colangite esclerosante neonatal com icterícia Pan-hipopituitarismo Trissomia 21
Erros inatos do metabolismo	Defeito no ciclo da ureia: - Deficiência de citrina - Deficiência de ornitina transcarbamilase Alteração no metabolismo de carboidrato: - Galactosemia Alteração no metabolismo dos aminoácidos: - Tirosinemia Alteração no metabolismo dos lipídeos: - Niemann-Pick tipo C - Deficiência da lipase ácida lisossomal (doença de Wolman)
Causas infecciosas	Infecção do trato urinário Sífilis Toxoplasmose Rubéola Citomegalovírus Herpes vírus Vírus das hepatites A, B e C

Colestase

Formas de apresentação hepática

Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects



Lena E. Gottesman¹, Michael T. Del Vecchio² and Stephen C. Aronoff^{2*}

- Meta-análise
- 17 estudos (1976-2013)
- 1692 lactentes

DHM 4,3%

Colestase

Formas de apresentação hepática

Table 6 Metabolic disease as causes of conjugated hyperbilirubinemia in infancy

	Total number	% of total
Galactosemia	27	36.49 %
Glycogen Storage Disease	7	9.46 %
Tyrosinemia	6	8.11 %
Iron Storage Disease	6	8.11 %
Niemann-Pick	4	5.41 %
Zellweger	3	4.05 %
Fat storage disease	2	2.70 %
Hereditary fructose intolerance	2	2.70 %
HMG CoA lyase deficiency	1	1.35 %
Citrullinemia	1	1.35 %
Methyl-malonic acidemia	1	1.35 %
Gaucher disease	1	1.35 %
Unknown*	13	17.57 %
Total	74	100.00 %

Casuística do Hospital Pediátrico de Coimbra

Colestase Neonatal

- 1998-2018
- 79 casos
- 40M:39F

DHM
14/79 (17,7%)

AVBEH	29	37 %
Colestase transitória	15	19%
Panhipopituitarismo	5	6%
Défice α -1 antitripsina	5	6%
S. De Alagille	5	6%
Bílis Espessa	5	5%
Colestase intra-hepática familiar	3	4%
Depleção DNA mitocondrial	3	4%
Incompatibilidade RH	1	2,3%
Fistula portocava	1	2,3%
Infeção CMV	1	2,3%
Galactosémia	1	2,3%
S. Dubin Jonhson	1	2,3%
Déf Síntese Sais Biliares	1	4,5%
Sem diagnóstico	3	4,5%

Colestase

Formas de apresentação hepática

Colestase

Formas de apresentação hepática

Investigação

Estabelecer prioridades

1º

Diagnosticar causas mais frequentes e tratáveis
Identificar a gravidade do envolvimento hepático

2º

Completar avaliação dirigida
(discussão com Hepatologia / Metabólicas / Cirurgia)

AVBEH
Panhipopituitarismo
Hipotireoidismo
Galactosémia
Tirosinémia
Frutosémia
Def síntese dos SB
Doença de Wilson...

Coolestase

Formas de
apresentação
hepática



RN de termo
Bom PN
Vigoroso / Bonito
Hepatomegalia
Icterícia, acolia

AVBEH



RN termo
RCIU
Dismorfismos
Hipotónico, nistagmus
MPP
Icterícia, acolia
Consanguinidade

Depleção mitDNA (DQUOK)

Falência hepática aguda

Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação assintomática das transaminases

Galactosémia

Frutosémia

Tirosinémia

D. mitocondrial

D. ciclo ureia

Hemocromatose Neonatal

Defeito B-oxidação AG

Nieman Pick tipo C

CDGs

Doença aguda multissistémica, necrose hepatocelular, compromete função de síntese hepática

Critérios PALF (*Paediatric Acute Liver Failure Group*):

- 1) Coagulopatia não corrigida pela administração de vit K:**
TP \geq 15 seg ou INR \geq 1,5 associado a encefalopatia clínica ou
TP \geq 20 seg ou INR \geq 2,0 sem encefalopatia
- 2) Evidência bioquímica de lesão hepática aguda**
- 3) Ausência de evidência de doença hepática crónica (DHC)***

*Doentes podem ter vários graus de lesão hepática prévios á apresentação clínica e manifestar estigmas de DHC

Falência hepática aguda

Formas de apresentação hepática

Se INR alterado e ausência de CID

Vitamina K ev (1mg/Kg; 5-10mg/dose)

Repetir TP/INR 12 a 24h depois

Se coagulopatia = FHA

Contacto com centro de transplante hepático pediátrico

Encefalopatia Hepática

Na criança, FHA não requer a presença de encefalopatia
Nem sempre óbvia em lactentes
Difícil detetar nas crianças
Pode ser tardia (+++ DHM)

Falência hepática aguda

Formas de apresentação hepática



Grau	Clínica	EEG	Reflexos
I	Inversão padrão sono / vigília Sonolência , agitação, “birras”	N / alt ligeiras	N / hiperreflexia
II	Comportamento desadequado, desorientação, flutuações humor, agitação, fofobia, não reconhecer pais	Ritmo lento generalizado	Hiperreflexia Asterixis
III	Sonolência, estupor, confusão, discurso incoerente, agressividade	Ritmo lento alterado	Hiperreflexia rigidez, hipertonia
IV (coma)	Reacção à dor (Ia) → sem resposta (Ib) Descerebração / descorticação	Ondas δ ↓ amplitude	∅ reflexos, flacidez

Etiologia da FHA

- Idade
- Epidemiologia
- História clínica

- **DHM 13-43%** em crianças pequenas
5-20% em crianças maiores

- 30-50% sem etiologia definida
(...em muitas séries não foi feito o rastreio metabólico alargado)

Falência hepática aguda

Formas de apresentação hepática

0-6 mo	Galactosemia, Tyrosinemia type 1, Mitochondrial cytopathy and Wolman's disease
6 mo - 3 y	Tyrosinemia type I, FAOD, Mitochondrial cytopathy, Galactosemia, HFI, UCD and CDG
Older children	Wilson's disease, FAOD, Mitochondrial Cytopathy, HFI, UCD and CDG

FAOD: Fatty acid oxidation defect, HFI: Hereditary fructose intolerance, UCD: Urea cycle defect, CDG: Congenital disorders of glycosylation.

Casuística do Hospital Pediátrico de Coimbra

FHA por DHM
Idade ≤2 anos
27 anos (1989 a 2015)

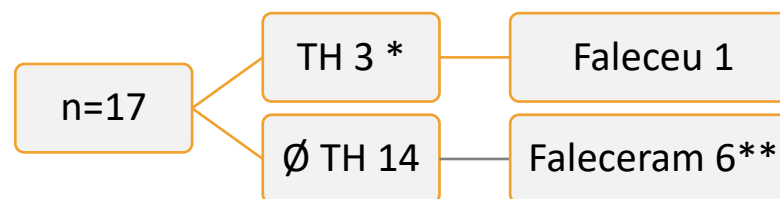
DHM	n
Galactosémia	4
Doença mitocondrial (2 DGOUK)	3
Doença Ciclo da Ureia (Déf OTC)	3
Defeito congénito glicosilação (CDG)	2
Tirosinémia tipo 1	2
Frutosémia	1
Defeito β-oxidação AG (LCHAD)	1
Defeito Síntese dos Sais Biliares	1

Falência hepática aguda

Formas de apresentação hepática

n=17/37 (45,9%)

5 diagnósticos *post mortem*



*TH: 1Def síntese SB; 1DGOUK (faleceu); 1Tirosinémia

**Ø TH faleceram: 1CDG, 1GALE, 2DGOUK, LCHAD, OTC

Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience

Robert Hegarty¹ · Nedim Hadzic¹ · Paul Gissen² · Anil Dhawan¹

Eur J Pediatr
DOI 10.1007/s00431-015-2540-6

ORIGINAL ARTICLE

Falência hepática aguda

Formas de apresentação hepática

127 FHA, < 5 anos
10 anos (2001 -2011)

Etiologia	n
Indeterminado	40 (32%)
DHM	36 (28%)

Table 1 Patient demographic and clinical data according to etiology

Diagnosis	Number of patients (number male)	Median age at presentation	Number of patients with presence of jaundice	Number of patients with presence of hepatomegaly	Number of patients with presence of splenomegaly	Number of patients with presence of HE
Galactosemia	17 (6)	7	17	16	2	3
MRCDD	7 (5)	5 months 3 weeks	6	4	0	1
OTC deficiency	4 (2)	1 year 5 months	0	1	1	2
Tyrosinemia	4 (2)	1 month	2	3	1	1
NPC	3 (2)	7	3	3	3	0
CDG 1b	1 (1)	14	1	0	1	0

MRCDD mitochondrial respiratory chain disorders, *OTC* ornithine transcarbamylase, *NPC* Niemann-Pick disease type C, *CDG* congenital disorder of glycosylation

Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação assintomática das transaminases

Glicogenose tipo 1, III
Dças da neoglicogenese
CDG

Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação assintomática das transaminases

D. de acumulação lisossomal
Glicogenose tipo IV
Tirosinemia tipo 1

Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação assintomática das transaminases

D. de Wilson
Hemocromatose
Def síntese SB
Tirosinémia tipo 1
Galactosémia
Frutosémia
Glicogenose tipo IV

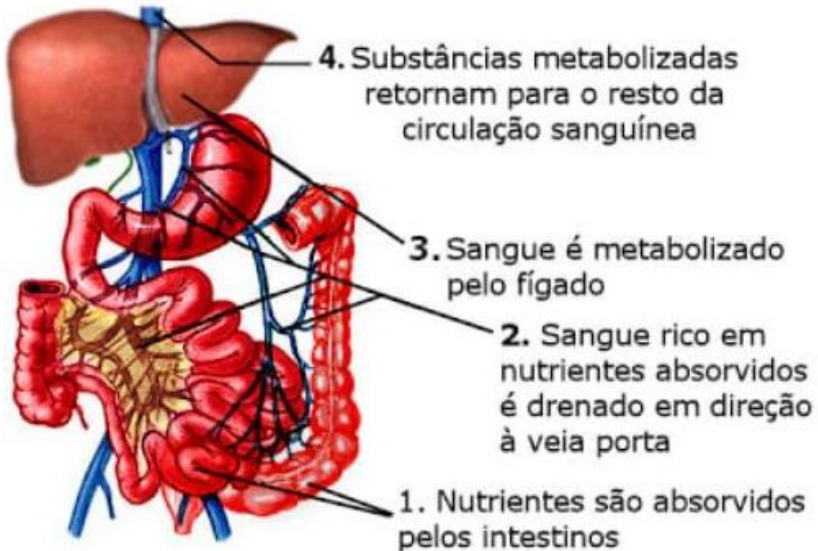
Definição:

Aumento da pressão no sistema porta
Gradiente de pressão > 5 mmHg

Hipertensão portal

Formas de apresentação hepática

Sistema porta hepático



Clínica:

- Varizes esofágicas → Hemorragia digestiva
- Esplenomegalia → Hiperesplenismo (trombocitopenia +++)
- Ascite → Aumento de peso, distensão abdominal

Formas de apresentação hepática

Quadros clínicos de apresentação hepática

Colestase

Falência hepática aguda

Hepatomegalia + hipoglicemia

Hepatoesplenomegalia

Cirrose (com ou sem HT portal)

Elevação das transaminases

D. de Wilson
Frutosémia
Glicogenose
Défice de citrina
Hemocromatose
CDG
Doenças mitocondriais

Elevação transaminases

Formas de apresentação hepática

Transaminases / aminotransferases

- Enzimas intracelulares (\uparrow [] = lesão celular)
- **AST:** Fígado > músculo esquelético > coração > rim > cérebro > pâncreas > pulmão > GV
- **ALT:** +++ Fígado (músculo esquelético e rim)

Elevação isolada das
transaminases
(*hepatite*)

Evidência laboratorial?

Transitório/Benigno

Doença hepática

Doença extra-hepática

Liver, Pancreas and Biliary Tract

Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit:
Relationship with NAFLD

V. Nobili^{a,*}, A. Reale^b, A. Alisi^a, G. Morino^c, I. Trenta^b, M. Pisani^b,
M. Marcellini^a, U. Raucci^b

^a Liver Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

^b Emergency Department, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

^c Clinical Nutrition, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

Disorders which were associated with hypertransaminasemia and liver damage in 158 children undergoing full diagnostic workup.

Disorders	No. of patients	%	Median age at diagnosis (years)
Obesity	87	55.07	9.5
Viral infection	52	32.91	11.4
Autoimmune Hepatitis type 1 and 2	4	2.53	12.4
Muscular dystrophy	3	1.89	4.2
Alpha-1-antitrypsin deficiency	2	1.27	5.1
Wilson disease	2	1.27	6.5
Alagille syndrome	2	1.27	4.4
Hereditary fructose intolerance	2	1.27	3.9
Haemochromatosis	1	0.63	8.3
Glycogen storage disease	1	0.63	3.2
Cystic fibrosis	1	0.63	3.8
Sclerosing cholangitis	1	0.63	5.4

Elevação transaminases

Formas de apresentação hepática

9/158 (5,7%)

Pensar metabólico

- Hepatopatia após introdução da frutose: frutosémia
- Hepatopatia após introdução do leite : galactosémia
- Doença renal: galactosémia, tirosinémia, frutosémia
- Doença neuromuscular: Doenças mitocondriais, CDG, Doença de Wilson
- Cataratas: galactosémia, Doenças dos peroxissomas
- Hipotonia: Doenças mitocondriais, Nieman Pick tipo C
- Malabsorção: Defeito síntese dos SB
- Hipoglicemia: Doenças da oxidação do AG, frutosémia, glicogenose tipo 1, Doenças da neoglicogénese
- Hiperamoniémia: Doenças do ciclo da ureia
- Anemia hemolítica: frutosémia, Doença de Wilson
- ↑ AFP: tirosinémia, hemocromatose NN
- Hiperlactacidemia: Doenças mitocondriais, Doenças da oxidação AG

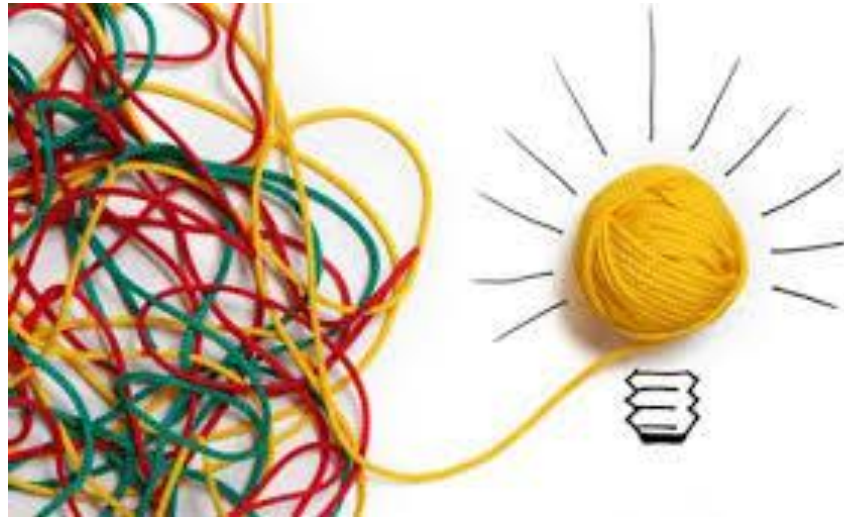
Palavras-chave das DHM

Comentários finais

- Manifestações hepáticas de DHM ~ às de outras hepatopatias (↑suspeição)
- Evidência clínica (colestase, FHA, HTportal...) ou alteração laboratorial em criança assintomática
- *Red flags* para DHM
(história clínica, antecedentes familiares, EO, dados laboratoriais)
- Palavras-chave das DHM
- Contacto precoce com Unidade de Hepatologia / Metabólicas

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras - Situações Comuns -



Susana Nobre

Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, CHUC

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo do CHUC