

pediatria **atualize-se**



Colestase neonatal • Página 4

Alerta amarelo e transplante hepático na criança • Página 8

Doença de Wilson e doença metabólica: quando pensar? • Página 10

Temas em Hepatologia Pediátrica: o que o pediatra deve saber



SPSP educa

PORTAL DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Faça sua inscrição para
os cursos da SPSP

Acesse as aulas gravadas dos
eventos da SPSP



www.spspeduca.org.br

Expediente

**Diretoria da Sociedade
de Pediatria de São Paulo**
Triênio 2022-2025

Diretoria Executiva

Presidente
Renata Dejtjar Waksman
1º Vice-presidente
Sulim Abramovici
2º Vice-presidente
Claudio Barsanti
Secretária-geral
Maria Fernanda B. de Almeida
1º Secretário
Ana Cristina Ribeiro Zollner
2º Secretário
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck
1º Tesoureiro
Aderbal Tadeu Mariotti
2º Tesoureiro
Paulo Tadeu Falanghe

Diretoria de Publicações

Diretora
Cléa R. Leone
Coordenadores do *Pediatra
Atualize-se*
Antonio Carlos Pastorino
Mário Cícero Falcão

Departamento colaborador:
Hepatologia

Informações Técnicas

Produção editorial
Sociedade de Pediatria
de São Paulo
Jornalista responsável
Paloma Ferraz (MTB 46219)
Revisão
Lucia Fontes
Projeto gráfico e diagramação
Lucia Fontes

Foto de capa
© zinkevych
istockphoto.com

Periodicidade: bimestral
Versão eletrônica: www.spsp.org.br

Contato comercial
Karina Aparecida Ribeiro Dias:
karina.dias@apm.org.br
Malu Ferreira:
malu.ferreira@apm.org.br

Contato produção
Paloma Ferraz:
paloma@spsp.org.br

ISSN 2448-4466

• *editorial*

Colestase neonatal e doença metabólica hepática: desafios no diagnóstico

Encerrando mais um ano do *Pediatra Atualize-se*, quero agradecer a todos os Departamentos Científicos (DCs) da SPSP que têm colaborado para manter esse formato de atualização tão estimado e proveitoso aos seus leitores e, em especial, aos pediatras.

Nesta última edição de 2024, o DC de Hepatologia nos apresenta os aspectos mais importantes na abordagem das doenças hepáticas em neonatos e crianças, que representam desafios diagnósticos e terapêuticos únicos, especialmente quando falamos de colestases. A colestase neonatal, muito bem definida no primeiro texto, pode ter diversas causas e manifestações, exigindo uma abordagem multidisciplinar e alto grau de suspeição. Dentro desse espectro são abordadas as causas intra e extra-hepáticas, um algoritmo de investigação e as etiologias mais comuns de colestase neonatal.

Na sequência, o “alerta amarelo”, uma campanha que auxilia na detecção mais precoce da colestase por meio das cores das fezes, com destaque para a atresia das vias biliares, uma das causas mais graves de colestase neonatal, resultando em obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos. Essa condição requer intervenção cirúrgica urgente para restaurar o fluxo biliar que, quando realizada nos primeiros meses de vida, tem maior taxa de sucesso, reduzindo a necessidade de transplante hepático em curto prazo.

No último texto, são apresentados os aspectos genéticos e metabólicos da doença de Wilson e outros erros inatos do metabolismo nos quais o fígado tem sua maior participação. Apesar de raras, essas alterações podem ser graves e seu reconhecimento precoce também auxilia no tratamento, reduzindo ou retardando a progressão para cirrose e/ou envolvimento de múltiplos órgãos.

O cuidado das colestases neonatais e hepáticas demanda um esforço contínuo na pesquisa de novas abordagens terapêuticas e diagnósticas. A implementação de programas de triagem neonatal para identificação precoce, aliada a novas opções terapêuticas, como o desenvolvimento de terapias gênicas e inibidores do transporte dos ácidos biliares, são avanços que prometem melhorar o manejo dessas doenças.

A compreensão dessas condições e suas complexidades requer uma visão ampla e um acompanhamento contínuo, com a esperança de que, no futuro, possamos oferecer melhores soluções para essas crianças e suas famílias.

Novamente agradecendo a todos os colaboradores e leitores do *Pediatra Atualize-se*, desejo um final de ano cheio de esperança e boas novas para 2025!

Antônio Carlos Pastorino
Editor da Diretoria de Publicações



Arquivo pessoal

• *sumário*

Colestase neonatal

por Regina Sawamura

4

Alerta amarelo e transplante hepático na criança

por Adriana Maria Alves de Tommaso

8

Doença de Wilson e doença metabólica: quando pensar?

por Nancy Therezinha Barbagallo Cordovani

10

Colestase neonatal

Regina Sawamura

Professora doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica. Vice-presidente do Departamento Científico de Hepatologia da SPSP.

A colestase é definida como um bloqueio anatômico ou funcional do fluxo biliar independentemente da causa e do local da obstrução, resultando no acúmulo de produtos biliares no fígado, sangue e outros tecidos. Isso pode ser causado por defeitos na produção de bile, transporte transmembrana ou por obstrução mecânica ao fluxo biliar. Os principais sinais clínicos são icterícia e acolia/hipocolia fecal, entretanto, outras manifestações podem aparecer, como colúria, prurido, sangramento (incluindo de sistema nervoso central) e esteatorreia. O principal marcador bioquímico de colestase é a hiperbilirrubinemia conjugada, podendo ocorrer aumento dos níveis séricos de gama-glutamiltanspeptidase (gama GT), fosfatase alcalina e ácidos biliares de jejum.^{1,2}

Quando a colestase inicia nos primeiros três meses de vida, é denominada colestase neonatal e tem etiologia sempre patológica. Para que haja identificação precoce, recomenda-se que qualquer recém-nascido que apresente icterícia além de duas a três semanas de vida seja sub-

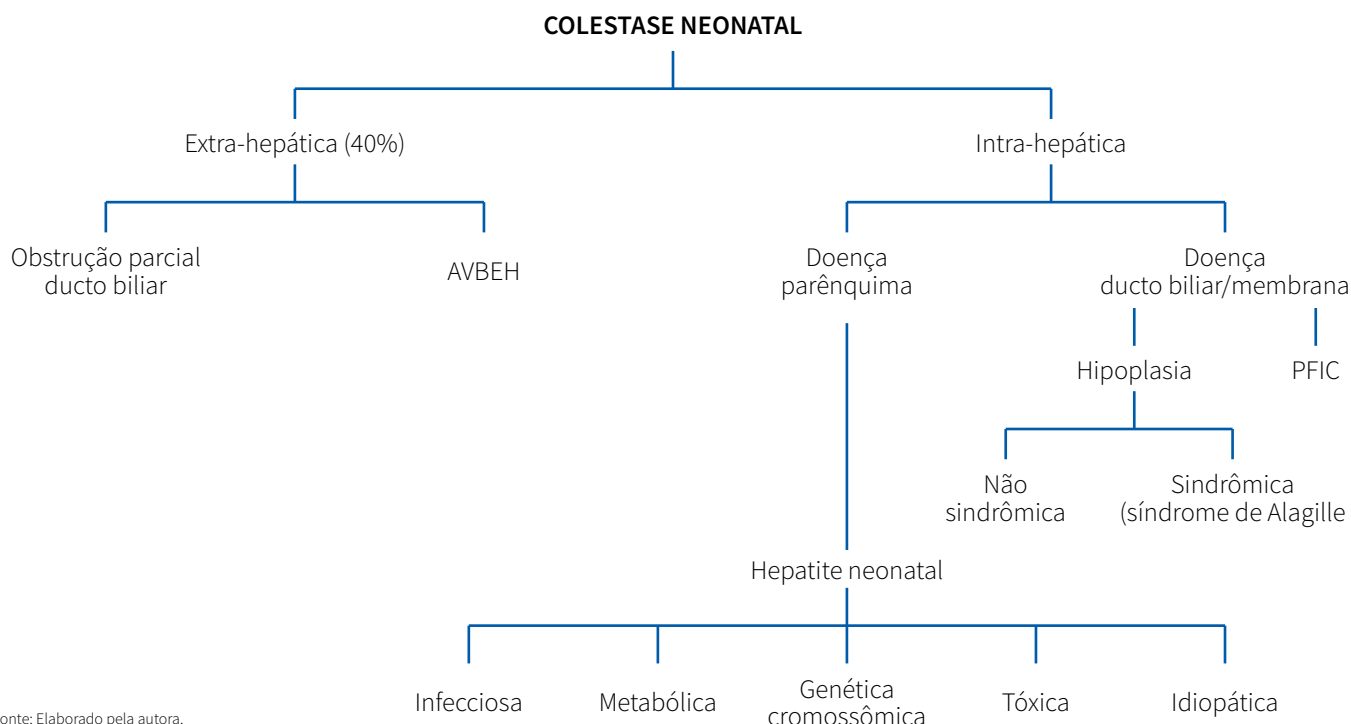
metido à dosagem sérica de bilirrubinas. Nível elevado de bilirrubina direta >1,0 mg/dL deve ser considerado como colestase. Ressalta-se que, nos primeiros dias de vida, nível de bilirrubina conjugada/direta >0,3-0,5mg/dL ou >10% da bilirrubina total pode ser sugestivo de colestase.^{2,3}

Uma vez estabelecido o diagnóstico sindrômico de colestase, uma investigação laboratorial deve ser realizada com foco na rápida identificação de alterações tratáveis. É crucial identificar os distúrbios que possam se beneficiar com terapia médica ou intervenção cirúrgica precoce, melhorando assim o desfecho e o prognóstico da criança.⁴

Investigação diagnóstica

A icterícia colestática no recém-nascido e lactente engloba grande número de possibilidades diagnósticas que podem ser divididos em duas categorias: extra-hepática e intra-hepática (Figura 1). O algoritmo de investigação diagnóstica para colestase neonatal pode ser visualizado na Figura 2 (página 5).

Figura 1 — Causas de colestase neonatal segundo as grandes categorias



Fonte: Elaborado pela autora.

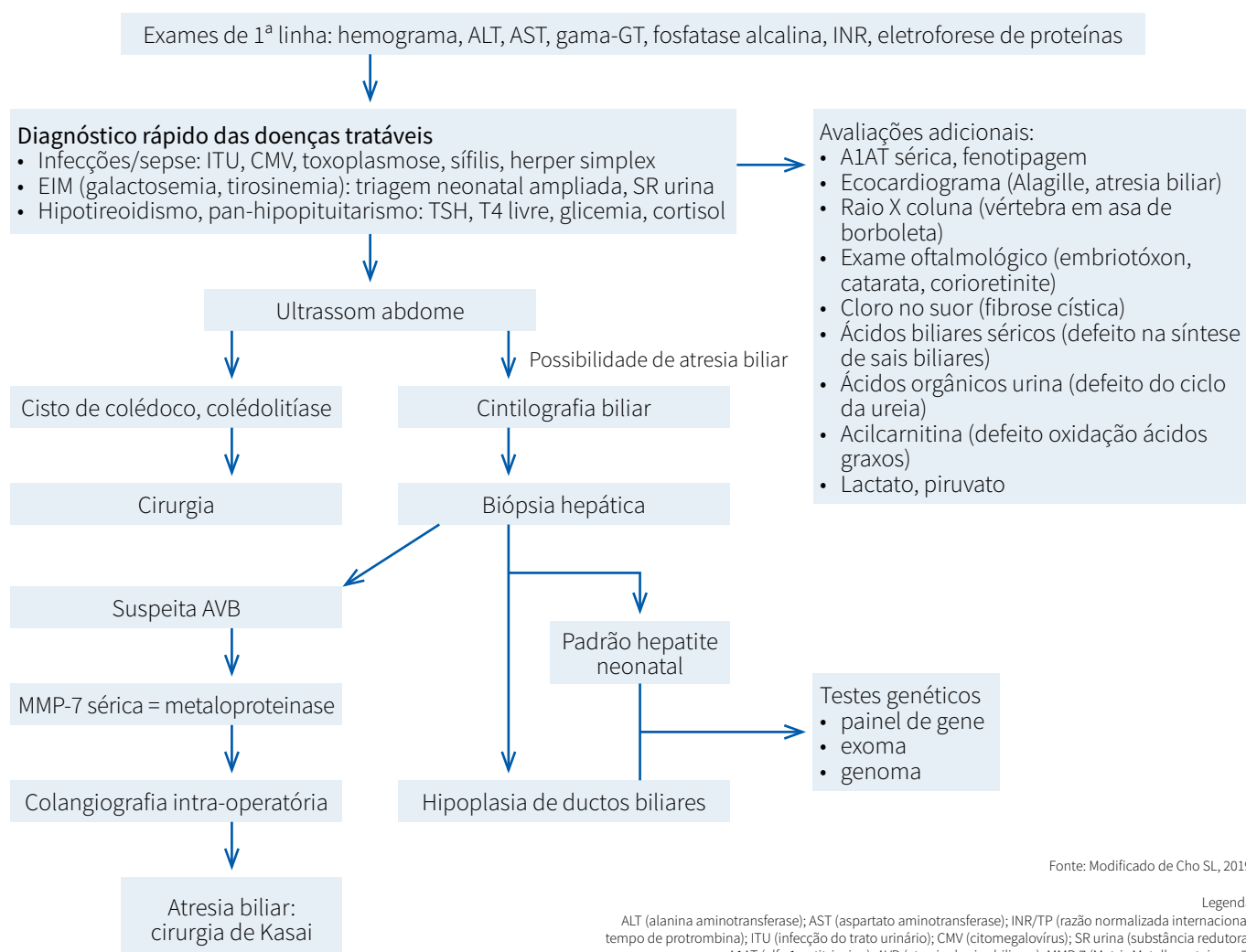
A avaliação inicial deve incluir aminotransferases sérica (TGO/TGP), fosfatase alcalina, gama GT e albumina, embora esses exames raramente discriminem entre as etiologias. No entanto, gama GT significativamente elevada é sugestiva de atresia biliar (AB), obstrução mecânica do ducto biliar, hipoplasia de ductos biliares intra-hepáticos, deficiência de alfa-1-antitripsina (A1AT), fibrose cística, colangite esclerosante neonatal ou colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) tipo 3. Por outro lado, gama GT normal ou baixa sugere PFIC tipo 1, 2, 4, 5 e 6, distúrbios da síntese ou metabolismo do ácido biliar ou pan-hipopituitarismo. Tempo de protrombina elevado (INR) sugere deficiência de vitamina K ou insuficiência hepática (particularmente se não responder à administração parenteral de vitamina K), doença metabólica ou sepse. Albumina sérica baixa pode indicar desnutrição ou disfunção de síntese hepática. Nível sérico de α -fetoproteína pode estar elevado na tirosinemia tipo 1 e outras condições.

O ultrassom é um instrumento útil na investigação diagnóstica. Pode ser realizado para avaliar o tamanho e posição do fígado, o número/tamanho do baço, ascite, presença de cisto de colédoco, massa, lama/cálculo biliar. Vários achados ultrassonográficos estão associados à AB,

incluindo vesícula biliar ausente ou anormal, sinal do cordão triangular, achados de heterotaxia e defeitos de lateralidade. A biópsia hepática percutânea pode auxiliar na diferenciação da AB de outras etiologias e é utilizada no início da avaliação da colestase para indicar laparotomia exploradora com colangiografia intraoperatória. As características histológicas da AB incluem proliferação ductular, plugue biliar e fibrose portal. Outras causas de colestase podem simular a histologia da AB, incluindo deficiência de A1AT, colestase associada à nutrição parenteral, PFIC 3, colangite esclerosante neonatal e fibrose cística. A colangiografia intraoperatória continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico definitivo de AB na maioria dos centros. Entretanto, em até 20% dos casos, pode sugerir um diagnóstico incorreto, principalmente aqueles com hipoplasia de vias biliares intra-hepáticas, síndrome de Alagille e fibrose cística.^{3,6}

Das várias etiologias, a AB representa o diagnóstico mais prevalente, representando 35-41% das causas, seguido pela colestase intra-hepática familiar progressiva (10%), colestase do pré-termo (10%), desordens metabólicas e endócrinas (9-17%), síndrome de Alagille (2-6%), doenças infecciosas (1-9%), mitocondriopatias (2%), bile espessa (2%) e, finalmente, as causas idiopáticas (13-30%).⁷ Na Tabela 1

Figura 2 — Algoritmo para investigação laboratorial de colestase neonatal



podem ser vistas as etiologias mais comum de colestase neonatal e os principais exames para seu diagnóstico.

O sequenciamento de última geração (NGS), incluindo painéis multigênicos e sequenciamento completo do exoma e do genoma, atualmente tem permitido que muitos diagnósticos possam ser elucidados.² Entretanto, pelo custo desses procedimentos, ainda não é uma realidade disponível para muitas crianças em nosso meio.

Manejo da colestase neonatal

O tratamento depende da etiologia e é focado em três pilares:

1. Doenças com terapia específica: condições como infecções, hipotireoidismo, erros inatos do metabolismo (ex: galactosemia, frutosemia, tirosinemia tipo 1) e pan-hipopituitarismo devem ser tratados prontamente para evitar a progressão da doença sistêmica.

2. Doenças como atresia biliar e cisto de colédoco: necessitam de intervenção cirúrgica precoce – a realização da portoenterostomia em Y de Houx (cirurgia de Kasai) com 30–45 dias de vida ou hepaticojejunostomia, respectivamente, determina melhores resultados a longo prazo.

3. Tratamento suporte direcionada para as complicações da colestase crônica:

- Prurido: o ácido ursodesoxicólico (UDCA) é prescrito na dose de 15-20mg/kg/dia, apesar da escassez de dados de eficácia na maioria das doenças colestáticas. O UDCA é geralmente bem tolerado e não apresenta efeitos colaterais significativos. Se o prurido não responder ao UDCA, anti-histamínicos (hidroxizina 0,7mg/Kg/dia), rifampicina (10mg/kg/dia, máximo 600mg/dia), naltrexona (1-2mg/kg/dia, máximo 50mg/dia), sertralina (1-4mg/kg/dia), resinas de ligação de ácidos biliares

Tabela 1 — Algumas das etiologias mais comuns de colestase neonatal e modo diagnóstico

Doença	Diagnóstico
Obstrução anatômica: <ul style="list-style-type: none">• Atresia biliar• Cisto de colédoco• Litíase/lama biliar/bile espessa	<ul style="list-style-type: none">• US, biópsia, MMP7, Colangiografia intraoperatória• US/CRM• US/CRM
Infecçiosa: <ul style="list-style-type: none">• Congênitas: sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes simplex• Infecção do trato urinário	<ul style="list-style-type: none">• Suspeita clínica• Sorologias, culturas
Drogas/toxinas: <ul style="list-style-type: none">• Lesão hepática induzida por drogas (DILI)• Nutrição parenteral total	<ul style="list-style-type: none">• História clínica• Melhora com a retirada, histologia
Endócrinas: <ul style="list-style-type: none">• Hipotireoidismo• Panhipopituitarismo	<ul style="list-style-type: none">• Triagem neonatal, TSH, T4 livre• Cortisol basal
Genéticas/erros inatos metabolismo: <ul style="list-style-type: none">• Deficiência de alfa-1-antitripsina• Tirosinemia tipo 1• Galactosemia• Colestase intra-hepática familiar progressiva• Intolerância hereditária a frutose• Síndrome de Alagille• Artrogripose - disfunção renal -colestase (ARC)• Fibrose cística• <i>Niemann-Pick disease</i> tipo C (NPC 1, 2)• Distúrbios da síntese/conjugação de ácidos biliares• Transtornos peroxissômicos - Zellweger/outros• Distúrbio da cadeia respiratória mitocondrial	<ul style="list-style-type: none">• Dosagem A1AT, fenotipagem/genotipagem• Succinilacetona urinário e plasmático, pesquisa gene FAH• Substância redutora (urina), dosagem GALT (eritrócito), pesquisa gene GALT• Gama-GT normal/baixa (PFIC 1, 2 e 4), painel gene para colestase crônica• Substância redutora (urina), pesquisa gene ALDO B• Investigação (cardíaca, vértebras, oftalmológica), genes JAGGED 1, NOTCH2• Pesquisa gene (VPS33B, VIPAS39)• Cloro no suor, gene (CFTR, variante DF508)• Teste de Filipina, quitotriosidase, análise genética NPC1 e NPC2• Ácidos biliares sangue, espectrometria massa urina, CYP7A1, CYP27A1, BAAT, SLC27A5• Alterações dismórficas, genes PEX• Genes DGUOK, MPV17, POLG
Desordens imunes: <ul style="list-style-type: none">• Doença hepática aloimune gestacional (GALD) SBP (201	<ul style="list-style-type: none">• Alfafetoproteína >300.000ng/m; ferritina >1000µg/L, biópsia mucosa oral e biópsia hepática (depósito de ferro), RM (depósito de ferro extra-hepático)

Legenda: US (ultrassom), MMP-7 (Matrix Metaloproteinase 7), CRM (colangiressonangia magnética), HFE (regulador homeostático de ferro), GALT (galactose-1-fosfato uridililtransferase), RM (ressonância magnética)

Fonte: Modificado de Sharma S, 2024.⁴

(colestiramina 240mg/kg/dia, máximo 8g/dia) e outras medidas são frequentemente usadas *off-label*, muitas vezes em combinação, para reduzir o prurido e melhorar a qualidade de vida do paciente e sua família;

- Tratamento nutricional: maximizar a nutrição é componente essencial no manejo dos lactentes colestáticos, visto que apresentam alto risco de má absorção de gordura e de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). No estágio inicial da colestase, o leite materno ou as fórmulas infantis padrão podem ser adequadamente absorvidos nos graus leves de colestase ou após drenagem biliar bem sucedida para AB. No entanto, a colestase mais grave exigirá fórmulas infantis contendo maiores quantidades de triglicerídeos de cadeia média (TCM) e quantidades adequadas de ácidos graxos essenciais. Desde o estágio inicial, é essencial a suplementação de vitaminas lipossolúveis e monitoramento cuidadoso do estado vitamínico para prevenir e tratar deficiências;
- Tratamentos emergentes: os inibidores do transportador ileal de ácido biliar (IBAT), são novas terapias que bloqueiam entrada de ácidos biliares nos enterócitos por meio da ligação seletiva desses transportadores, melhorando os sintomas de prurido. Ensaios pediátricos realizados em pacientes com síndrome de Alagille e PFIC resultaram na redução de prurido, ácidos biliares séricos e xantomas. Melhorias clinicamente significativas no crescimento e na qualidade de vida também foram observadas. Atualmente, existem dois inibidores de IBAT aprovados para uso em crianças: odevixibat e maralixibat. Embora haja dados emergentes que sugiram que essas terapias podem atrasar a progressão da doença hepática e prolongar a sobrevida livre de transplante, dados de longo prazo e maior exploração dessas descobertas são necessárias.^{4,6,8}

Mensagem final da autora

Todo recém-nascido icterico além de 2-3 semanas de vida deve ser submetido à dosagem sérica de bilirrubina fracionada. Nível de bilirrubina direta >1,0mg/dL justifica avaliação diagnóstica aprofundada para colestase neonatal. Toda colestase neonatal é patológica e deve ser considerada uma urgência em Medicina. Sua investigação deve ser sistematizada para diagnóstico rápido, priorizando: a) diagnosticar patologias que tenham tratamento clínico curativo; b) diagnóstico precoce de cisto de colédoco e atresia biliar para rápida indicação de hepático/portoenterostomia em Y-de-Roux; c) pronta instituição de tratamento suporte para colestase para as patologias sem tratamento curativo no intuito de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Referências

1. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014;38:263-7.
 2. Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira J, Carvalho E, Santos J. Protocols of investigation of neonatal cholestasis-A critical appraisal. Healthcare (Basel). 2022;10:2012.
 3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64:154-68.
 4. Sharma S, Thomas K, Bertino F, Vittorio J. Neonatal cholestasis: Timely triumph. Clinical Liver Disease. 2024;23:e0135.
 5. Cho SJ, Kim GE. A practical approach to the pathology of neonatal cholestatic liver disease. Semin Diagn Pathol. 2019;36:375-88.
 6. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. Seminars in Pediatric Surgery. 2020;29:150945.
 7. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. Front Pediatr. 2015;17:343.
 8. Heinz N, Vittorio J. Treatment of cholestasis in infants and young children. Current Gastroenterology Reports. 2023;25:344-54.
- Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.



Alerta amarelo e transplante hepático na criança

Adriana Maria Alves de Tommaso

Médica assistente do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp. Presidente do Departamento Científico de Hepatologia da SPSP. Membro do Departamento de Hepatologia da SBP.

Colestase é definida como redução ou ausência do fluxo biliar para o duodeno por alterações anatômicas e/ou funcionais. Em um recém-nascido ou lactente icterício, algumas alterações podem indicar que a icterícia é colestática, como presença de colúria (coloração escurecida da urina), hipocolia ou acolia fecal (alteração de coloração das fezes) e hepatomegalia. A recomendação oficial da Sociedade Europeia e Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição é de que qualquer recém-nascido que apresente icterícia com duas semanas de vida seja avaliado quanto à presença de colestase por meio da mensuração do nível sérico das bilirrubinas total e direta. O diagnóstico laboratorial de colestase é efetuado quando a bilirrubina direta é maior que 1mg/dl, independentemente do valor da bilirrubina total.¹

As colestases podem ser de causa extra ou intra-hepática, sendo a atresia biliar a principal causa de colestase extra-hepática, bem como a principal causa de transplante hepático. Trata-se de doença rara, porém potencialmente devastadora.

A atresia biliar pode ser encontrada em todas as etnias, mas existe uma variação acentuada na incidência entre os diferentes países. Pode ser subclassificada em pelo menos quatro variantes principais: isolada, sindrômica, cística e associada ao citomegalovírus. A forma isolada representa 80% a 90% de todos os casos. Um diagnóstico precoce é importante, pois acredita-se que o prognóstico esteja correlacionado com o momento da cirurgia (portoenterostomia Kasai). Infelizmente, a detecção da icterícia, às vezes, é difícil e a ocorrência frequente de icterícia fisiológica é outra razão para o diagnóstico incorreto de atresia biliar. Além disso, atresia biliar leva à fibrose, hipertensão portal e insuficiência hepática em muitos casos. Em última análise, o transplante de fígado é frequentemente necessário, exigindo imunossupressão, que afeta a qualidade de vida dos pacientes.^{2,3}

A presença de fezes acólicas é, talvez, uma das características mais fáceis de detectar, mas muitos pais não estão cientes do seu significado. Alguns países adotaram o rastreio universal por meio da distribuição de tabelas coloridas de fezes. Alguns grandes centros que defendem a triagem da cor das fezes relataram resultados promissores relacionados à cirurgia precoce. O Japão foi um dos primeiros países a iniciar essa política, em 1994. Em 2012, tornou-

-se política nacional e resultou numa redução significativa no atraso no diagnóstico de atresia biliar no país. Em Taiwan, um sistema de triagem utilizando tabela de cores de fezes foi estabelecido em 2002, com bons resultados.² No entanto, Reyes-Cerecedo e colaboradores, no México, não evidenciaram alterações no diagnóstico precoce da AB após a introdução da escala colorimétrica.⁴

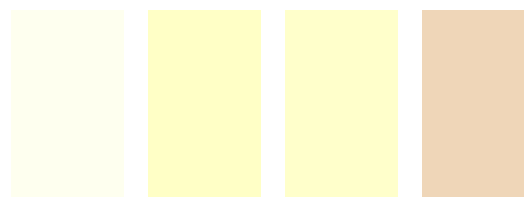
Alerta amarelo

Em 2010, Carvalho e colaboradores publicaram a experiência brasileira em atresia biliar, um estudo multicêntrico com 513 pacientes demonstrando que o encaminhamento de crianças portadoras de atresia biliar ainda é tardio em nosso meio, influenciando a sobrevida desses pacientes. Dentre as estratégias propostas para proporcionar o encaminhamento precoce foi desenvolvida a campanha Alerta Amarelo, com a inclusão da escala cromática das cores das fezes na caderneta de saúde da criança (Figura 1). A campa-

Figura 1 — Escala colorimétrica das fezes na caderneta da criança



Fezes normais



Fezes suspeitas

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2024.⁶

nha recomenda que todo recém-nascido que persista com icterícia com mais de 14 dias, ou que apresente acolia, seja investigado.⁵

Cirurgia de Kasai

A cirurgia de Kasai restaura o fluxo biliar em apenas 50-75% dos pacientes, dos quais muitos desenvolvem, subseqüentemente, colangite, hipertensão portal e fibrose progressiva. Cerca de 60-75% dos pacientes vão necessitar de transplante de fígado aos 18 anos de idade.⁷

O objetivo do transplante hepático em crianças é aumentar a expectativa e/ou qualidade de vida. As indicações incluem doença hepática terminal (aguda ou crônica), sendo a atresia biliar a principal indicação de transplante em crianças.

O estudo brasileiro evidenciou que a sobrevida global dos pacientes com atresia biliar ainda é menor que a desejável e já alcançada por outros centros, mas a sobrevida pós-transplante hepático é semelhante à dos países industrializados. Portanto, é necessário promover parcerias que facilitem o acesso das crianças ao transplante hepático.

Referências

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:154.

2. Chung PH, Zheng S, Tam PK. Biliary atresia: East versus West. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29:150950.

3. Lendahl U, Lui VC, Chung PH, Tam PK. Biliary Atresia _ emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine.* 2021;74:103689.

4. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Á. Villasis-Keever M, Chávez-Barrera JA, Delgado-González EE. Uso de la tarjeta colorimétrica visual para la detección oportuna de atresia de vías biliares. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75:160.

5. Carvalho Ed, Santos JL, Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G, et al. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:473-9.

6. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento Científico SBP Colestase em lactentes: um tema do Pediatra. Rio de Janeiro: SBP; 2024.

7. Tam PK, Wells RG, Tang CS, Lui VC, Hukkinen M, Luque DC, et al. Biliary Atresia. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10:47.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Mensagem final da autora

A atresia biliar é uma doença rara de início no período neonatal. Existem distintas variantes clínicas cujas causas estão em estudo. Mas, devido ser potencialmente devastadora, é de suma importância o diagnóstico precoce, por meio de orientação aos pais com relação à icterícia e coloração das fezes, assim como capacitação dos profissionais. Lembrando que todo recém-nascido que persista com icterícia com mais de 14 dias, ou que apresente acolia, seja investigado com aferição de bilirrubinas e pronto encaminhamento ao especialista se bilirrubina direta acima de 1mg/dl.



Doença de Wilson e doença metabólica: quando pensar?

Nancy T. Barbagallo Cordovani

Professora e médica assistente aposentada da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, do Departamento de Pediatria e Puericultura, do Setor de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica e do Programa de Transplante de Órgãos da Santa Casa de São Paulo. Membro do Departamento Científico de Gastroenterologia e secretária do Departamento Científico de Hepatologia da SPSP.

Inúmeras reações bioquímicas ocorrem no organismo para a manutenção da homeostase entre síntese e catabolismo de substâncias, a maioria delas no fígado. Doenças metabólicas decorrem de alterações nas vias metabólicas habituais do organismo, causadas por mutações genéticas. Um erro ou defeito em qualquer fase desse processo metabólico pode levar a um desequilíbrio em vários órgãos e sistemas, com consequências por vezes catastróficas. Esses erros inatos do metabolismo muitas vezes têm o diagnóstico e tratamento retardados e isso se deve, em parte, pela grande variabilidade de manifestações clínicas.

Doença de Wilson

A doença de Wilson (DW) é um erro inato do metabolismo do cobre (ONIM 277900), de transmissão autossômica recessiva. Caracteriza-se pelo acúmulo de cobre em órgãos e tecidos, principalmente no fígado e no sistema nervoso central, secundário a alterações em seu transporte intracelular e redução em sua excreção.¹ Foi descrita em 1912 pelo neurologista Samuel Alexander Kinnier Wilson, com o nome de degeneração lenticular progressiva, uma doença familiar letal, com comprometimento principalmente hepático e neurológico.²

Etiologia

É causada por mutações no gene ATP7B (adenosina trifosfato 7 beta), identificado em 1993, localizado no braço longo do cromossoma 13, *locus* 13q14.3. Esse gene codifica a proteína transportadora de cobre ATPase7B, cuja maior expressão ocorre em hepatócitos. Age no transporte intracelular de cobre e na sua eliminação para a circulação sanguínea e vias biliares.³

Epidemiologia

A doença de Wilson é considerada rara. Ocorre mundialmente, em todas as raças, nacionalidades, etnias e, principalmente, em populações com alta consanguinidade. Atinge igualmente mulheres e homens. Foram descritas 11.520 variantes do gene ATP7B.

Estima-se que a prevalência global do alelo mutante ao nascimento seja de 13,9 a 15,4 por 100.000.⁴ No Brasil, foram identificadas 25 mutações, 12 das quais reportadas pela primeira vez.⁵

Fisiopatologia

O cobre atua como cofator em importantes reações enzimáticas do metabolismo.⁶ A ingestão oral diária de cobre é de 1,5 a 5mg, dos quais, 1 a 2mg são absorvidos pelas células intestinais. Nos enterócitos, é armazenado ligado à proteína metalotioneína. Sob a ação da enzima transportadora ATPase7A, localizada na membrana dos enterócitos, é levado à corrente sanguínea, onde circula ligado à albumina e à histidina. Dessa forma, alcança o fígado e outros órgãos e tecidos e parte é eliminada pela urina. Na DW, a absorção intestinal de cobre e seu transporte até as células hepáticas estão preservados. Dentro dos hepatócitos, o cobre é conduzido a seus locais de destino pela proteína ATOX1 (chaperone). Sob a ação da ATPase7B, localizada no complexo trans-Golgi, seis átomos desse metal ligam-se a uma molécula de apoceruloplasmina, transformando-a em ceruloplasmina, uma ferroxidase responsável por 90% do transporte de cobre no fígado.³⁻⁷ O cobre ligado à ceruloplasmina é liberado para a circulação sanguínea, o não ligado a ela é eliminado pelos canalículos biliares e parte permanece estocada dentro da célula, numa forma não tóxica. Portanto, a enzima ATPase7B age no transporte intracelular do cobre, tanto para sua incorporação à apoceruloplasmina, como para sua excreção.

Mutações genéticas causam codificação alterada dessa enzima, que passa a ser funcionalmente ineficaz. Consequentemente, há aumento na degradação e redução na vida média da apoceruloplasmina, redução na biossíntese hepatocelular da ceruloplasmina⁸ e na incorporação do cobre a ela, diminuição na excreção do cobre, também para os canalículos biliares, levando ao acúmulo intracelular progressivo desse metal. Dessa forma, os níveis séricos da ceruloplasmina e do cobre ligado a ela diminuem e os níveis séricos do cobre livre, não ligado à ceruloplasmina, aumentam. O cobre participa de reações enzimáticas de importantes vias metabólicas, como remoção de radicais livres (superóxido dismutase), neurotransmissão (monoamino oxidase, dopamina beta-hidroxilase), formação de tecido conectivo (lisil oxidase), transferência de elétrons (citocromo c-oxidase) e produção de pigmentos (tirosinase).³

O excesso de cobre leva à formação de radicais livres, oxidação de proteínas e lipídios, alterações no metabolismo da metionina, hipometilação do DNA, com consequentes alterações epigenéticas.⁹⁻¹⁰⁻¹¹ O mecanismo de lesão ce-

lular atinge mitocôndrias, retículo endoplasmático, peroxissomos e núcleo, culminando com necrose celular e aceleração de apoptose. A lesão celular hepática provoca liberação de cobre para a circulação, levando a acúmulo e posterior citotoxicidade também em outros órgãos e tecidos, como cérebro (gânglios da base, globo pálido, putâmen e tálamo), rins (túbulos proximais), olhos (córnea e cristalino), hemácias, miocárdio, esqueleto, etc.³

Quando pensar em doença de Wilson?

Apesar da apresentação clínica ser mais frequente entre quatro e 40 anos, pode ocorrer em qualquer idade. A evolução pode ser silenciosa. A DW tem sido diagnosticada em crianças menores de um ano de idade e em adultos com mais de 70 anos.¹¹ O comprometimento multisistêmico pode ser um dos responsáveis pela ampla variabilidade clínica. Pessoas com a mesma mutação genética podem apresentar quadros clínicos diferentes. Essa diversidade poderia estar relacionada a fatores genéticos, ambientais, nutricionais e à ação de genes modificadores.¹²

As manifestações clínicas podem ser:

- **Hepáticas:** elevações de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) podem ser identificadas mesmo em pessoas assintomáticas, em rastreamento familiar de pacientes afetados ou em exames realizados por outros motivos. Sintomas inespecíficos, como fadiga e anorexia, podem preceder o aparecimento de icterícia. A apresentação do quadro pode simular uma hepatite aguda e, em 3 a 5% dos casos, ocorre na forma de insuficiência hepática “aguda”.¹¹ Trata-se, na realidade, de agudização de hepatopatia crônica de evolução silenciosa, não diagnosticada anteriormente. Nesses casos, a cirrose hepática pode já estar estabelecida, com hipertensão portal e ascite presentes. A apresentação na forma de insuficiência hepática costuma cursar com icterícia importante, anemia hemolítica com teste de Coombs negativo, coagulopatia, ascite, encefalopatia, relação de fosfatase alcalina e bilirrubina inferior a 1:4, relação entre AST e ALT superior a 2,2 e comprometimento renal.¹¹ A mortalidade é elevada sem o transplante hepático. Portanto, mesmo quando a primeira manifestação ocorre na forma de insuficiência hepática que parece aguda, costuma haver doença crônica do fígado, que evoluiu de maneira assintomática ou oligossintomática. Esse fato pode ser comprovado em fígados explantados de pacientes submetidos a transplante.
- **Neuropsiquiátricas:** habitualmente são posteriores às hepáticas. Ocorrem principalmente em adolescentes e adultos jovens. Formas neurológicas e hepatoneurológicas, apesar de raras antes de 10 anos de idade, já foram descritas em crianças de seis anos ou mais.³⁻¹¹ Muitos pacientes já possuem fígado cirrótico, porém, o comprometimento hepático pode ser silencioso ou não diagnosticado. Os sintomas neurológicos são: dislalia; disartria; disfonia; dificuldade para deglutição, inclusive de saliva; caretas; retração do

lábio superior; fâcies de máscara ou “*vacuous smile*” (Figura 1), aspecto de sorriso vago, com boca mantida aberta por distonia da musculatura facial e mandibular; distúrbios de marcha, equilíbrio e coordenação (ataxia); tremores; contraturas em flexão e movimentos involuntários, principalmente de membros superiores, simulando quadro de coreia; flexão e extensão dos punhos; distonia; espasticidade; rigidez; crises convulsivas, etc.

As manifestações psiquiátricas incluem distúrbios de conduta e de humor, como comportamento antisocial, agressividade, desinibição, compulsão, fobia, instabilidade emocional, depressão, deterioração intelectual, dificuldades na memória, redução do rendimento escolar, alterações de escrita, demência e esquizofrenia. Em adolescentes, os sintomas podem ser erroneamente atribuídos a distúrbios emocionais e “rebeldia” da idade, o que poderia retardar o diagnóstico. Em adultos, sintomas iniciais predominantemente psiquiátricos foram descritos em um terço dos pacientes e internações psiquiátricas antes do diagnóstico em cerca de metade dos casos.³

- **Hematológicas:** anemia hemolítica, reticulocitose, coagulopatia, trombocitopenia, epistaxe, etc.
- **Renais:** nefrolitíase, hipercalciúria, aminoacidúria, proteinúria, hematúria microscópica, síndrome de Fanconi (acidose tubular renal).
- **Ósteo-articulares:** condrocalcinose, osteoartrite, osteocondrite dissecante, doença óssea metabólica, raquitismo, osteoporose, poliartrite juvenil, dores articulares, espasticidade, fraturas recorrentes e deslocamentos.
- **Oculares:** anel de Kayser-Fleischer (Figura 2), um halo de coloração castanha, na córnea, causado por depósito de cobre na membrana de Descemet. Está presente em 90% dos pacientes com manifestações neurológicas e ausente em cerca de 60% dos casos com manifestações hepáticas.⁴⁻¹¹ Cataratas em girassol aparecem em 1,2% dos pacientes recentemente diagnosticados, não afetam a acuidade visual e desaparecem após o tratamento.
- **Cardiovasculares:** cardiomiopatia, hipertrofia ventricular esquerda, alterações de condutividade, bloqueio sinoatrial, fibrilação atrial, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, etc.
- **Dermatológicas:** hiperpigmentação de pele similar à doença de Addison.
- **Ginecológicas/obstétricas:** amenorreia primária ou



Figura 1:
“*Vacuous smile*”



Figura 2: Anel de
Kaiser Fleischer

secundária e abortos espontâneos recorrentes e inexplicados.

- **Endocrinológicas:** hipoparatiroidismo, atrofia testicular, amenorreia.
- **Outras:** rabdomiólise, sintomas semelhantes à febre reumática, coloração azulada da lúnula das unhas, etc.

Diagnóstico

Baseia-se no quadro clínico e laboratorial, métodos de imagem e de biologia molecular (estudo genético). Importante haver elevado grau de suspeição da doença. A grande diversidade de manifestações clínicas pode dificultar e/ou retardar o diagnóstico. Sempre considerar a doença de Wilson no diagnóstico diferencial de hepatopatias crônicas ou agudas, sem etiologia definida, em crianças e adultos de qualquer idade,¹¹ mesmo em menores de um ano e até em idosos. Deve ser investigada também em pacientes que apresentem apenas discretas elevações de enzimas hepáticas.

O comprometimento hepático pode ser silencioso. Plaquetopenia, leucopenia, coagulopatia, atraso puberal e amenorreia podem ser sinais de hepatopatia crônica. A doença de Wilson deve ser investigada, também, em pacientes portadores de quadros neurológicos e/ou psiquiátricos, anemias hemolíticas, litíase biliar e em todas as manifestações clínicas anteriormente descritas.

O anel de Kayser-Fleischer, apesar de sugestivo, não é patognomônico de doença de Wilson. Já foi descrito em portadores de hepatopatias colestáticas de outras etiologias. Nem sempre está presente nos pacientes pediátricos, ocorrendo em cerca de 50% das crianças afetadas. Sua investigação deve ser feita pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda. Eventualmente, pode ser visualizado a olho nu, principalmente em pessoas com íris de coloração clara.

Os principais exames que podem ser utilizados para diagnóstico de DW são:

- **Dosagem de cobre em tecido hepático:** na DW esperam-se valores acima de 250µg/g de tecido seco. Apesar de importante, é um método invasivo, que requer biópsia hepática e não está disponível em vários países e locais. Como a distribuição tecidual de cobre não é homogênea, o resultado depende do local da biópsia e do tamanho do fragmento obtido para análise.
- **Dosagem de cobre em urina de 24h:** na DW esperam-se valores superiores a 100µg/24h. Se a cupriúria de 24h for normal, pode-se repetir a dosagem após estímulo com D-penicilamina. Há laboratórios que realizam esse exame protocolarmente com administração prévia de D-penicilamina.
- **Dosagem de cobre sérico livre, não ligado à ceruloplasmina:** na DW esperam-se valores acima de 25mg/dl. O cobre ligado à ceruloplasmina encontra-se diminuído.
- **Dosagem de ceruloplasmina sérica:** abaixo de 20mg/dl em 95% dos pacientes com DW. Ressaltamos que o valor pode estar dentro do limite de normalidade, principalmente em vigência de infecção e/ou inflama-

ção, por ser enzima que reage em fase aguda. Mesmo deficiente, pode aumentar nessas situações, atingindo valores dentro da normalidade, geralmente próximos ao limite inferior. Isso pode ocorrer também durante uso de contraceptivos e na gestação. A ceruloplasmina pode estar baixa em insuficiência hepática aguda de outras etiologias em decorrência do comprometimento de síntese pela lesão hepatocelular.

- **Outros exames laboratoriais:** alterações na função hepática, renal, tempo de protrombina/RNI (relação normatizada internacional), fator V, plaquetopenia, leucopenia, anemia, reticulocitose, etc. podem estar presentes.

Em pacientes cuja apresentação clínica foi na forma de insuficiência hepática aguda, geralmente há elevação significativa nos níveis de bilirrubinas, a total podendo atingir valores superiores a 30mg/dl. Paradoxalmente, a elevação da enzima canicular fosfatase alcalina não é tão pronunciada. Na fase inicial da lesão hepatocelular, ocorre aumento da bilirrubina direta. No entanto, quando há necrose hepática extensa, pode haver inversão, passando a ter predomínio da bilirrubina indireta, o que denota perda da capacidade de conjugação da bilirrubina pelo hepatócito lesado. Esse fato, que pode ocorrer em casos de insuficiência hepática aguda de qualquer etiologia, torna-se ainda mais evidente na doença de Wilson pela presença de hemólise associada à insuficiência hepatocelular.

Histologia hepática: não é patognomônica. Pode haver depósito nuclear de glicogênio, esteatose micro e macroscópica moderada, fibrose, inflamação portal e periportal. Na insuficiência hepática aguda podem ser identificadas áreas extensas de necrose e corpúsculos de Mallory. A coloração do cobre tecidual com rodanina é pouco sensível e sujeita a artefatos de técnica e à distribuição heterogênea do cobre tecidual.

Biologia molecular: estão disponíveis painéis genéticos que conseguem identificar a mutação genética. São importantes no diagnóstico precoce dos pacientes e de familiares oligossintomáticos e assintomáticos.

Métodos de imagem: Tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética de cérebro podem mostrar dilatação do terceiro ventrículo, lesões focais no tálamo, putâmen, globo pálido e alterações cerebelares. A ressonância magnética é mais sensível na detecção precoce de lesões do que a tomografia. Imagem sugestiva de “panda gigante” (Figura 3) pode ser vista na ressonância magnética, em T2, no mesencéfalo.³⁻¹¹ Tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan, *positron emission tomography scan*) pode evidenciar alterações relacionadas à diminuição do consumo de glicose no cerebelo, núcleo estriado, córtex, tálamo.

Existem escores prognósticos e parâmetros utilizados para o diagnóstico da doença de Wilson, como a escala

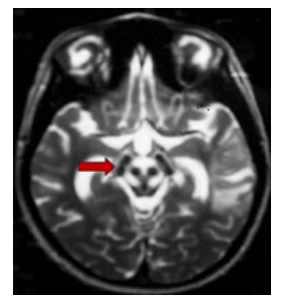


Figura 3: “Panda gigante” T2 no mesencéfalo - RMI

de Leipzig.¹¹ O escore total é calculado como resultado da soma das pontuações obtidas de acordo com os graus das manifestações clínicas listadas.

Outras doenças metabólicas: quando pensar?

Doenças metabólicas constituem-se na segunda causa de indicação de transplante de fígado. Geralmente, são de comprometimento multisistêmico, levando a uma ampla variedade de manifestações clínicas, o que pode mascarar ou retardar o diagnóstico. Pensar em doença metabólica na presença de sinais de alerta, como icterícia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, insuficiência hepática, odor anormal em respiração, suor, urina e cerume, alteração na coloração da urina, sonolência, letargia, crises convulsivas, hipoglicemia, taquipneia sem causa aparente, acidose metabólica, anorexia, vômitos, alterações neurológicas e psiquiátricas, miopatias, miocardiopatias, neuropatia periférica, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit pondero estatural, *fascies* característica, adenomas hepáticos, processos infecciosos de repetição, etc. Sempre verificar presença de consanguinidade e histórico familiar de doenças. Parte dessas doenças pode ser detectada por testes do pezinho. Os painéis genéticos constituem-se em ferramentas fundamentais para o diagnóstico. Como a gama de doenças metabólicas é muito extensa, mereceria um capítulo para cada uma. Citaremos aqui, brevemente, apenas alguns exemplos.

Glicogenoses: erros inatos do metabolismo do glicogênio. Há vários tipos e subtipos descritos, com diferentes deficiências enzimáticas, que levam ao acúmulo de glicogênio principalmente em células hepáticas, musculares e cardíacas. A tipo 1 (deficiência de glicose 6 fosfatase) é a mais comum. Pensar em glicogenose em pacientes que apresentam: hepatomegalia, hipoglicemia, *fascies* de boneca, baixa estatura, acidose metabólica, intolerância ao exercício, fraqueza muscular, mialgia, elevação de lactato, triglicerídeos, colesterol e ácido úrico. As glicogenoses 0, III, VI e IX cursam com cetose. No tipo 0 pode não haver hepatomegalia. O subtipo 1b cursa com neutropenia, infecções recorrentes e pode haver doença inflamatória intestinal. No tipo III pode ocorrer cardiomiopatia, morte súbita, miopatia (hipotonia, fraqueza muscular, rabdomiólise). A esplenomegalia pode estar presente nas formas que evoluem para cirrose e hipertensão portal, como no tipo IV e no subtipo IXc.

Galactosemia: erro inato do metabolismo da galactose. Há quatro tipos descritos. O mais frequente é o tipo 1, causado por mutações no gene GALT, levando a deficiência da enzima galactose 1 fosfato uridil transferase (GALT). Pensar em galactosemia tipo 1 em crianças com catarata congênita, colestase, acidose metabólica, anorexia, vômitos, hepatoesplenomegalia, pouco ganho ponderal, distúrbios de aprendizado, etc. Os sintomas geralmente aparecem nos primeiros dias de vida, após o início da ingestão de leite.

Doença de Gaucher: deficiência da enzima beta-glicosidase. Há acúmulo de cerebrosídeos em lisossomas de macrófagos. De comprometimento multisistêmico, manifesta-se em qualquer idade, da infância à idade adulta. Há três tipos. O tipo 1 cursa com hepatoesplenomegalia,

plaquetopenia, sangramentos, fraturas patológicas, elevação de enzimas hepáticas. Os tipos 2 e 3 apresentam comprometimento neurológico e geralmente se manifestam na infância.

Doença da urina de xarope de bordo (Maple syrup urine disease - MSUD): é uma leucinoze, causada por defeito no metabolismo de aminoácidos por deficiência de desidrogenase alfa-cetoácida de cadeia ramificada. Manifesta-se, geralmente, no período neonatal, com letargia, irritabilidade, dificuldade para alimentação, edema cerebral, convulsões, insuficiência respiratória, coma e morte se o tratamento não for instituído precocemente. Caracteristicamente, há odor adocicado de xarope de bordo em urina e cerume.

Mensagem final da autora

É fundamental haver elevado grau de suspeição para o diagnóstico de doença de Wilson (DW) e de outras doenças metabólicas. Estudos genéticos são essenciais, porém nem sempre disponíveis. Pensar em DW em pacientes de todas as idades, mesmo menores de um ano, que apresentem qualquer grau de comprometimento hepático, ainda que só elevação de aminotransferases, associada ou não a outras manifestações clínicas. Atenção a alterações de humor, de conduta e de escrita, principalmente em adolescentes e crianças maiores de seis anos, pois podem ser manifestações neuropsiquiátricas da DW. Lembrar que a escola pode auxiliar na percepção dessas alterações. É imprescindível o rastreamento em familiares de pacientes com diagnóstico de DW.

Referências

1. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) Brain 1912; 34: 295-509. Brain. 2009;132:1997-2001.
2. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain. 1912;34:295-507.
3. Cordovani, NTB. DOENÇA DE WILSON. In Tommaso A, Porta G. Eds. Manual de hepatologia pediátrica. São Paulo: Atheneu. p 87 - 99, 2009.
4. Gao J, Brackley S, Mann JP. The global prevalence of Wilson disease from next sequencing data. Genet Med. 2019;21(5):1155-63.
5. Deguti MM, Genschel J, Cançado EL, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, et al. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. Hum Mutat. (2004) 23:398. 10.1002/humu.9227 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Catalani S, Paganelli M, Gilberti ME, Rozzini L, Lanfranchi F, Padovani A, et al. Free copper in serum: an analytical challenge and its possible applications. J Trace Elem Med Biol. 2018;45: 176-80
7. Lopez MJ, Royer A, Shah NJ. Biochemistry, Ceruloplasmin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Accessed October 25, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554422/>
8. Linder MC. Apoceruloplasmin: abundance, detection, formation, and metabolism. Biomedicines. 2021;9:233
9. Mordaunt CE, Kieffer DA, Shibata NM, Czlonkowska A, Litwin T, Weiss KH, et al. Epigenomic signatures in liver and blood of Wilson disease patients include hypermethylation of liver-specific enhancers. Epigenetics Chromatin. 2019; 12:10
10. Medici V, Shibata NM, Kharbanda KK, LaSalle JM, Woods R, Liu S, et al. Wilson's disease: changes in methionine metabolism and inflammation affect global DNA methylation in early liver disease. Hepatology. 2013;57:555-65.
11. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. Hepatol Commun. 2023 May 15;7(6):e0150. doi: 10.1097/HCG.000000000000150. PMID: 37184530; PMCID: PMC10187853.
12. Roy S, Ganguly K, Pal P, Ghosh S, Das SK, Gangopadhyay PK, Bavdekar A, Ray K, Sengupta M, Ray J. Influence of Apolipoprotein E polymorphism on susceptibility of Wilson disease. Ann Hum Genet. 2018 Mar;82(2):53-59. doi: 10.1111/ahg.12223. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29059476.
13. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:334-44.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.



PREVENÇÃO DE ACIDENTES

na infância e adolescência

DEZEMBRO VERMELHO

Sociedade de Pediatria de São Paulo



anatalis / depositphotos.com

DEZEMBRO VERMELHO | PREVENÇÃO DE ACIDENTES

Campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo pela prevenção de acidentes e proteção de nossas crianças e adolescentes.



sermovik | depositphotos.com

A proteção vale para todos! Prevenção agora para uma pele saudável no futuro



cuidados com as
crianças no verão!

JANEIRO BRONZE

A campanha Janeiro Bronze, da Sociedade de Pediatria de São Paulo, é um alerta à população sobre todos os cuidados importantes na época mais quente e alegre do ano: o verão.

