

Differential diagnosis of neonatal cholestasis: clinical and laboratory parameters

Diagnóstico diferencial de colestase neonatal: parâmetros clínicos e laboratoriais

Maria Angela Bellomo-Brandao¹, Luciana Tonussi Arnaut²,
Adriana M. A. De Tommaso¹, Gabriel Hessel¹

Resumo

Objetivo: Avaliar se os parâmetros clínicos e laboratoriais poderiam auxiliar no diagnóstico diferencial da colestase neonatal (CN) intra- e extra-hepática.

Métodos: Estudo retrospectivo de pacientes com CN hospitalizados na Clínica de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas (SP), entre dezembro de 1980 e março de 2005. A abordagem para o diagnóstico da CN foi padronizada. De acordo com o diagnóstico, os pacientes foram classificados em dois grupos: I (colestase neonatal intra-hepática) e II (colestase neonatal extra-hepática). Para verificar se havia associação com a variável categórica, os testes de qui-quadrado e Mann-Whitney foram utilizados com correções para idade para a análise de covariância (ANCOVA). A determinação da precisão das variáveis clínicas e laboratoriais para a diferenciação dos grupos foi realizada através da análise da curva ROC.

Resultados: Cento e sessenta e oito pacientes foram avaliados (grupo I = 54,8% e grupo II = 45,2%). Nos pacientes com menos de 60 dias de vida, houve predominância de causas intra-hepáticas, enquanto que naqueles com mais de 60 dias, houve predominância de etiologia extra-hepática ($p < 0,001$). A mediana de peso ao nascer foi mais baixa no grupo I ($p = 0,003$), assim como o comprimento ao nascer ($p = 0,007$). Os valores da mediana de bilirrubina direta foram mais altos no grupo II ($p = 0,006$). Os valores de gama glutamil transferase (GGT) (10 vezes mais altos do que o limite de normalidade) apresentaram sensibilidade de 56,3%, especificidade de 91,5% e acurácia de 75,7% para o diagnóstico de colestase extra-hepática.

Conclusão: No presente estudo, a CN extra-hepática apresentou maior peso e comprimento ao nascer, hipocolia/acolia fecal, colúria, hepatomegalia, aumento de GGT (10,8 vezes mais alto do que o limite de normalidade) e um atraso no encaminhamento para a investigação no hospital terciário.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(1):40-44: Colestase neonatal, crianças, hepatite.

Introdução

A colestase neonatal (CN) é uma síndrome que oferece um grande desafio diagnóstico para os médicos do ponto de vista anatômico. Uma rápida investigação da patologia sempre é considerada necessária¹⁻³.

Abstract

Objective: To evaluate if clinical and laboratory parameters could assist in the differential diagnosis of intra and extra-hepatic neonatal cholestasis (NC).

Methods: Retrospective study of NC patients admitted at the Pediatric Hepatology Outpatient Clinic of the teaching hospital of Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil, between December 1980 and March 2005. The approach to the diagnosis of NC was standardized. According to diagnosis, patients were classified into two groups: I (intra-hepatic neonatal cholestasis) and II (extra-hepatic neonatal cholestasis). In order to verify if there was association with the categorical variable, the chi-square and Mann-Whitney tests were used, with corrections for age for the covariance analysis (ANCOVA). The determination of accuracy of the clinical and laboratory variables for differentiation of the groups was made using the analysis of the ROC curve.

Results: One hundred and sixty-eight patients were evaluated (group I = 54.8% and group II = 45.2%). In the patients with less than 60 days of life there was predominance of intra-hepatic causes, whereas, in those older than 60 days, there was predominance of extra-hepatic etiology ($p < 0.001$). Median birth weight was lower in group I ($p = 0.003$), as well as length at birth ($p = 0.007$). Median values of direct bilirubin were higher in group II ($p = 0.006$). Values of gamma-glutamyltransferase (GGT) (10 times higher than the limit of normality) presented sensitivity of 56.3%, specificity of 91.5%, and accuracy of 75.7% for the diagnosis of extra-hepatic cholestasis.

Conclusion: In the present study, extra-hepatic NC presented greater weight and length at birth, fecal hypocholia/acholia, choloria, hepatomegaly, increase in GGT (10.8 times higher than the limit of normality), and a delay for investigation in the tertiary center.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(1):40-44: Neonatal cholestasis, children, hepatitis.

A frequência da CN na população é de difícil avaliação. Taxas de incidência de 1/2.500⁴, 1/5.000⁵ e 1/9.000⁶ nascidos vivos foram registradas na literatura. O foco da abordagem inicial é a diferenciação entre a colestase intra-hepática (CIH)

1. MD, PhD. Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
2. MD. Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP, Campinas, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Bellomo-Brandao MA, Arnaut LT, Tommaso AM, Hessel G. Differential diagnosis of neonatal cholestasis: clinical and laboratory parameters. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):40-44.

Artigo submetido em 19.10.09, aceito em 08.12.09.

doi:10.2223/JPED.1970

e a colestase extra-hepática (CEH). A diferenciação entre CIH e CEH pode apresentar uma taxa de sucesso de 90 a 95% quando vários métodos diagnósticos são utilizados².

A CIH representa aproximadamente 2/3 de todos os casos de CN^{4,7-9}. Uma vez que a CIH é estabelecida, o novo desafio é o de determinar o diagnóstico etiológico. Em uma classificação proposta por Dellert & Balistreri⁸, há aproximadamente 40 causas possíveis para a CIH. Apesar disso, há casos em que a etiologia é desconhecida. As causas da CEH são menos numerosas e incluem atresia biliar (AB), cisto de colédoco, barro biliar e estenose biliar^{1,10}.

De acordo com a diretriz da Sociedade Norte-Americana para Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition - NASPGHAN), qualquer bebê com icterícia às 2 semanas de idade (ou às 3 semanas de idade naqueles em aleitamento materno) deveria ser investigado para colestase através da mensuração dos níveis de bilirrubina sérica².

As disfunções tratáveis, como sepse, hipotireoidismo, pan-hipopituitarismo e erros inatos do metabolismo (por exemplo: galactosemia), devem ser reconhecidas e tratadas rapidamente para evitar a evolução significativa da doença. Na AB, a urgência do diagnóstico está associada à realização da portojejunosomia de Kasai antes que o latente tenha 60 dias de idade, estando diretamente relacionada ao sucesso do tratamento^{2,9,12,13}.

Os achados mais importantes na AB são icterícia e fezes acólicas começando entre 4 e 8 semanas nos bebês que aparentemente gozam de boa saúde¹⁴.

Para a identificação precoce de casos de AB, o uso de um cartão colorido contendo a graduação das cores das fezes^{3,15}, a ultrassonografia para detectar a presença do sinal do cordão triangular^{16,17}, além da correlação de achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos tem sido sugeridos^{3,14,18-20}.

Este estudo tem o objetivo de avaliar se os parâmetros clínicos e laboratoriais podem ajudar a estabelecer a diferenciação entre a CIH e a CEH.

Métodos

Um estudo retrospectivo foi realizado de dezembro de 1980 a março de 2005 para revisar os prontuários médicos dos pacientes encaminhados ao centro de atendimento terciário [Clínica de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas (SP)] para investigação de CN. Os critérios de inclusão foram: icterícia colestática com início dentro dos 3 primeiros meses de vida e realização de biópsia de fígado durante o primeiro ano de vida.

O protocolo para coleta de dados continha as seguintes informações: sofrimento fetal, amamentação, gênero, idade, peso ao nascer, comprimento ao nascer, urina escura, histórico de icterícia ao nascer ou após 1 mês de idade, fezes pálidas ou acólicas, vômito, edema, ascite, hepatomegalia e esplenomegalia.

Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos em números absolutos e no número de vezes acima do limite máximo normal [alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT)], além de albumina, Razão Normalizada Internacional (RNI) e bilirrubina direta (BD). Para determinar a etiologia, os seguintes exames foram revisados: biópsia de fígado, resultados de exame sorológico para citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), vírus de Epstein-Barr (VEB), rubéola, toxoplasmose e sífilis. Sempre que necessário, os dados também foram coletados de outros exames realizados, tais como medida do nível de alfa-1-antitripsina, medida das concentrações de sódio e cloro no suor, estudo de erros inatos do metabolismo, níveis hormonais, estudo de reação em cadeia da polimerase para CMV (PCR-CMV) no sangue e antigenemia.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I com CIH e grupo II com CEH.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UNICAMP.

Análise estatística

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos de pacientes com colestase, o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados sempre que necessário. Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Devido à diferença de idade entre os grupos, as comparações foram repetidas e corrigidas por idade utilizando-se a análise de covariância (ANCOVA).

A análise da curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi realizada para se obter os pontos de corte para GGT (valores absolutos e número de vezes acima do limite máximo normal) para distinguir entre CIH e CEH, utilizando-se o diagnóstico final como padrão-ouro.

Resultados

Cento e sessenta e oito pacientes foram avaliados (grupo I = 54,8% e grupo II = 45,2%). Uma diferença significativa foi observada entre os grupos com relação às seguintes variáveis: gênero, idade, peso ao nascer, comprimento ao nascer, urina escura, fezes acólicas, hepatomegalia, bilirrubina direta, valor absoluto e número de vezes acima do limite máximo normal para GGT.

O gênero predominante foi o masculino (62,64%) no grupo I e o feminino no grupo II (55,26%), com $p = 0,026$.

Nos bebês investigados antes dos 60 dias de idade, as causas intra-hepáticas predominaram, enquanto que naqueles investigados após os 60 dias de idade, as causas extra-hepáticas predominaram ($p < 0,001$).

Peso e comprimento ao nascer foram mais baixos no grupo I. O número de pacientes com peso ao nascer mais baixo do que 2.500 g foi mais alto no grupo I. Hepatomegalia, fezes pálidas/acólicas e urina escura predominaram nos casos de

CEH. Os resultados são mostrados na Tabela 1. A mediana do nível sérico da bilirrubina direta foi maior no grupo II ($p = 0,006$). O mesmo ocorreu com o nível de GGT, que foi mostrado como o número de vezes acima do limite máximo normal ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Para o diagnóstico de CEH, os níveis séricos de gama glutamil transferase $\geq 429,5$ U/L ou $> 10,8$ vezes acima do limite máximo normal tiveram uma sensibilidade de 56,3%, uma especificidade de 91,5% e uma acurácia de 75,7% (Figuras 1 e 2).

Não houve diferenças significativas entre os grupos I e II com relação a histórico de sofrimento fetal, amamentação, histórico de icterícia ao nascer ou após o primeiro mês de vida, vômito, esplenomegalia, presença de edema e ascite.

Discussão

Na investigação de colestase neonatal, o principal objetivo é o de estabelecer um diagnóstico precoce e implementar rapidamente o tratamento mais apropriado. Por exemplo, os

casos de sepse, hipotireoidismo e doença metabólica requerem diagnóstico e tratamento precoce para evitar a evolução da doença e sua consequente exacerbação. A AB deve ser diagnosticada rapidamente porque a realização precoce do procedimento de Kasai (antes dos 2 meses de idade) está diretamente relacionada a um tratamento bem-sucedido². A biopsia de fígado é um excelente exame diagnóstico, desde que contenha de cinco a sete tratos portais e seja realizado por um patologista experiente com especialização em hepatopatologia pediátrica. Contudo, o padrão-ouro do diagnóstico é a laparotomia exploratória^{2,11,21}.

Apesar de auxiliarem na diferenciação entre CIH e CEH, os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados falharam em indicar a causa da colestase. As abordagens mais promissoras para o diagnóstico precoce parecem ser o uso de cartões de identificação coloridos das fezes e a atenção cuidadosa para a presença de fezes acólicas associados aos níveis de bilirrubina sérica^{3,15}. Várias tentativas já foram feitas para combinar os parâmetros clínicos e laboratoriais para o diagnóstico diferencial de CIH e CEH. Mais recentemente, Dehghani et al.²¹ estudaram 62 bebês com CN e encontraram uma

Tabela 1 - Características clínicas do paciente na primeira avaliação de acordo com o grupo

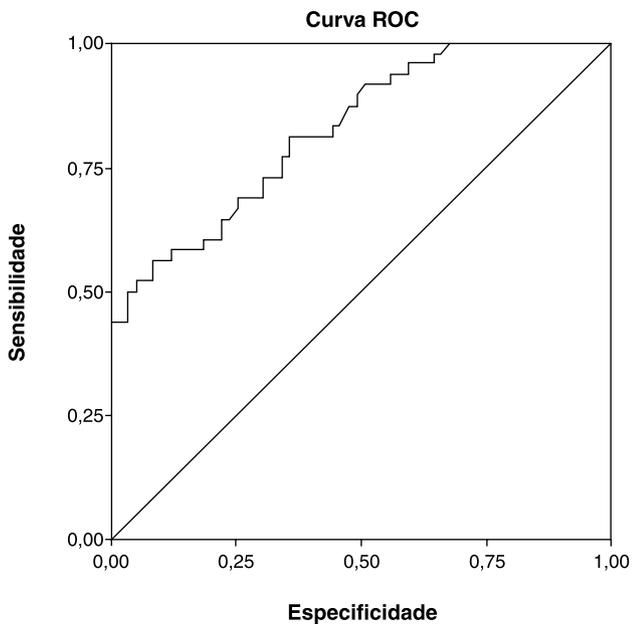
Variável	n	Grupo I (n = 92)	Grupo II (n = 76)	p
Gênero	168			0,026
Masculino		57	34	
Feminino		35	42	
Idade (dias)	168	56±46	77±36	< 0,001
Peso ao nascer (g)	165	2.630±775,18	2.975±432,81	0,003
Número de pacientes com peso ao nascer < 2.500 g	165	31 (n = 90)	5 (n = 75)	< 0,001
Comprimento ao nascer	122	47±4 (n = 60)	48±1,85 (n = 62)	0,007
Fezes pálidas/acólicas	167	64 (n = 91)	68	0,002
Urina escura	168	64	67	0,004
Hepatomegalia	157	37 (n = 86)	50 (n = 71)	< 0,001

Tabela 2 - Resultados dos exames laboratoriais no início da investigação, expressos como medianas (intervalo interquartil)

Variável	n	Grupo I (n = 92)	Grupo II (n = 76)	p
ALT	159	2,58 (0,10-18,25)	3,63 (0,43-19,45) (n = 67)	0,090
AST	159	4,69 (0,17-44,00)	5,37 (0,02-17,86) (n = 67)	0,546
FA	121	1,16 (0,13-12,10) (n = 77)	1,53 (0,13-10,50) (n = 56)	0,346
GGT	107	3,91 (0,49-8,49) (n = 59)	12,68 (2,10-6,63) (n = 48)	< 0,001
Albumina (g/dL)	89	3,77 (1,68-4,84) (n = 51)	3,70 (1,19-5,60) (n = 38)	0,684
RNI	59	1,04 (1,00-2,77) (n = 15)	1,14 (0,87-2,08) (n = 44)	0,649
BD (mg/dL)	159	6,35 (1,10-19,60) (n = 90)	8,30 (1,68-17,00) (n = 69)	0,006

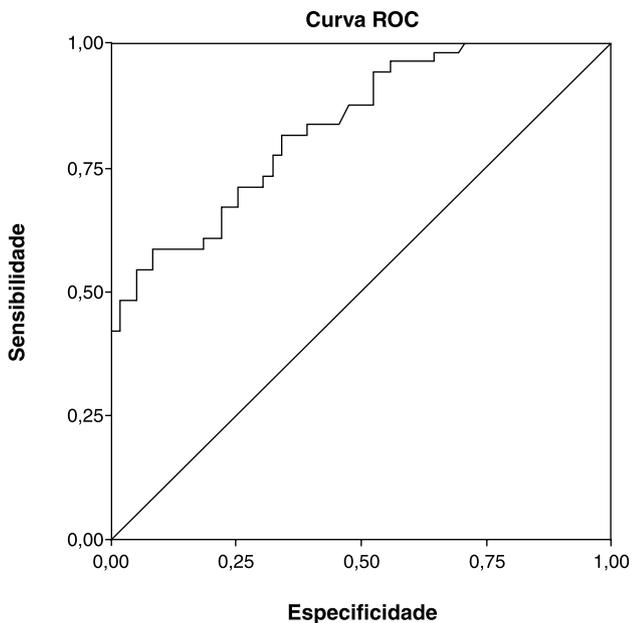
ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BD = bilirrubina direta; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama glutamil transferase; RNI = razão normalizada internacional.

O nível mediano de enzimas hepáticas é mostrado como número de vezes acima do limite máximo normal.



GGT = gama glutamil transferase; ROC = *receiver operating characteristic*. Número de vezes acima do limite máximo do gama glutamil transferase: sensibilidade = 58,3%; especificidade = 91,5%; acurácia = 76,6%; n = 107. Ponto de corte: número de vezes acima de GGT \geq 10,80.

Figura 1 - Resultados da análise da curva ROC para o número de vezes acima do limite máximo dos valores de GGT



GGT = gama glutamil transferase; ROC = *receiver operating characteristic*. Valores absolutos da área de GGT = 0,825; IC95% 0,749-0,901; $p < 0,001$; sensibilidade = 56,3%; especificidade = 91,5%; acurácia = 75,7%; n = 107. Ponto de corte: GGT \geq 429,5.

Figura 2 - Resultados da análise da curva ROC para valores absolutos de GGT

prevalência de fezes acólicas em 94,7% dos pacientes com AB e 56,5% daqueles com CIH. Os resultados do estudo de Dehghani et al. foram comparáveis àqueles encontrados por Mowat et al.¹⁸, os quais foram 83 e 52%, respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas no níveis séricos de AST, ALT e FA, de maneira similar aos resultados obtidos no presente estudo.

O peso e o comprimento ao nascer foram mais baixos no grupo com CIH, possivelmente refletindo prematuridade, insuficiência de crescimento, complicações neonatais, distúrbios metabólicos e infecções congênitas^{8,14,19,22,23}.

A mediana de idade dos bebês no momento do encaminhamento é motivo de preocupação. No grupo com CEH, a idade de encaminhamento foi maior de 60 dias (77 dias) de vida e maior do que aquela do grupo com CIH. Dados publicados no Brasil mostram que, na maioria dos casos (76 a 94,7%), o diagnóstico de AB é estabelecido após 8 semanas de vida^{10,24-27}.

É provável que os bebês do grupo com CIH tenham sido investigados mais rapidamente devido a doença sistêmica mais grave e pelo fato de terem chegado antes ao centro de referência. No grupo com CEH, o encaminhamento foi retardado, o que resultou na realização da portoenterostomia de Kasai mais tarde. Talvez isso possa ter contribuído para um achado mais frequente de hepatomegalia.

A urina escura e as fezes pálidas/acólicas predominaram em bebês com CEH, e a mediana dos níveis séricos de bilirrubina direta foi mais alta, refletindo um quadro clínico de colestase mais marcado.

A GGT é uma enzima que transfere o grupo gama glutamil para a glutatona e para outros peptídeos. Está presente no epitélio biliar e nos hepatócitos. Os níveis de GGT são altos em várias hepatopatias. A GGT também está presente no rim, nas mamas, no intestino, no cérebro, no pâncreas e no baço. Os valores normais variam dependendo da idade, do gênero e dos métodos diagnósticos. Por isso que os resultados expressos como o número de vezes acima do limite máximo normal são enfatizados²⁸, sendo reconhecido como um exame útil para diferenciar síndromes colestáticas familiares⁸.

O uso da GGT para diferenciar a CIH da CEH não foi recomendado por Moyer et al.², que o classificaram como evidência de nível C porque uma ampla variação dos exames dificultam a interpretação dos resultados.

Wright & Christie²⁹ relataram que a GGT $>$ 300 UI/L poderia sugerir CEH. Lai et al.¹⁷ encontraram valores de GGT $>$ 300 UI/L com uma especificidade de 82,8% e acurácia de 72% para o diagnóstico de CEH. Wang et al.³⁰ concluíram que os níveis normal e baixo de GGT sérica podem indicar um caso mais grave de CIH idiopática, embora reversível.

No presente estudo, o valor da GGT expresso como número de vezes acima do limite máximo normal foi mais alto nos casos de CEH.

Utilizando-se o ponto de corte da GGT $>$ 203,5 UI/L ou 5,8 vezes o limite máximo normal, a especificidade foi de 81,3% e a acurácia foi de aproximadamente 72%. Quando um ponto de corte $>$ 429,5 UI/L ou 10,8 vezes o limite máximo normal para GGT foi usado, a especificidade foi de 91,5% e a acurácia foi de aproximadamente 76%.

Em pacientes com CN que apresentaram bom peso e comprimento ao nascer, fezes pálidas/acólicas, urina escura, hepatomegalia e elevação acentuada da GGT sérica (> 10,8 vezes o limite máximo normal), o diagnóstico mais provável foi de CEH. Isso deveria ser enfatizado, já que houve um atraso no encaminhamento desses pacientes para o centros de atendimento terciários, o que reduz sua chance de se beneficiarem do procedimento de Kasai.

Referências

- Hessel G, Sawamura R. Colestase do lactente. In: Barbieri D, Palma D, editors. *Gastroenterologia e Nutrição. Série Atualizações Pediátricas*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 143-57.
- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RR, et al. *Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:115-28.
- Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. *Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop*. *Hepatology*. 2007;46:566-81.
- Dick MC, Mowat AP. *Hepatitis syndrome in infancy: an epidemiological survey with 10-year follow up*. *Arch Dis Child*. 1985;60:512-6.
- Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. *Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia*. *Arch Dis Child*. 1977;52:360-7.
- Henriksen NT, Drablos PA, Aagaas O. *Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis*. *Arch Dis Child*. 1981;56:622-7.
- Eliot N, Odièvre M, Hadchouel M, Hill C, Flamant R. *Analyse statistique des données cliniques, biologiques et histologiques dans 288 observations de colestase neonatale*. *Arch Fr Pediatr*. 1977;34:213-20.
- Dellert SF, Balistreri WF. *Neonatal cholestasis*. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 3rd ed. Ontario: BC Decker; 2000. p. 880-94.
- Yachha SK, Sharma A. *Neonatal cholestasis in India*. *Indian Pediatr*. 2005;42:491-2.
- de Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. *Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions*. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:105-20.
- Petersen C. *Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia*. *Clin Liver Dis*. 2006;10:73-88, vi.
- Schreiber RA, Kleinman RE. *Biliary atresia*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35 Suppl 1:S11-6.
- Alagille D. *Cholestasis in the first three months of life*. *Prog Liver Dis*. 1979;6:471-85.
- Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. *Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan*. *Hepatology*. 2008;47:1233-40.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ. *Technical innovation for noninvasive and early diagnosis of biliary atresia: the ultrasonographic "triangular cord" sign*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8:337-41.
- Roquete ML, Ferreira AR, Fagundes ED, Castro LP, Silva RA, Penna FJ. *Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia*. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:331-6.
- Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, et al. *Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18:121-7.
- Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. *Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants*. *Arch Dis Child*. 1976;51:763-70.
- Okçu-Heper A, Erden E, Doganci T, Kuloglu Z, Kansu A, Genc Y. *Nonobstructive neonatal cholestasis: clinical outcome and scoring of the histopathological changes in liver biopsies*. *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9:44-51.
- Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. *Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:97-102.
- Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. *Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis*. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5893-6.
- Bellomo-Brandão MA, Porta G, Hessel G. *Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis*. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:152-5.
- Kieling CO, Santos JL, Vieira SM, Ferreira CT, Linhares AR, Lorentz AL, et al. *Biliary atresia: we still operate too late*. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:436-41.
- Pileggi FO, dos Santos RC, Vicente YA, Machado MI, Zucolotto S. *Atresia de vias biliares: estudo de 19 casos*. *J Pediatr (Rio J)*. 1996;72:5-8.
- dos Santos JL, Cerski CT, da Silva VD, da Mello ES, Wagner MB, da Silveira TR. *Fatores relacionados ao prognóstico da atresia biliar pós-portoenterostomia*. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:341-6.
- Suzuki HU, Morais MB, Medeiros EH, Kawakami E, Patrício FR, Wehba J, et al. *Síndrome colestática do lactente: análise retrospectiva de 177 casos*. *Rev Paul Pediatr*. 1991;9:90-4.
- Tannuri U. *Atresia das vias biliares - Evolução nas duas últimas décadas*. *J Pediatr (Rio J)*. 1996;72:1-3.
- Whitfield JB. *Gamma glutamyl transferase*. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38:263-355.
- Wright K, Christie DL. *Use of gamma-glutamyl transpeptidase in the diagnosis of biliary atresia*. *Am J Dis Child*. 1981;135:134-6.
- Wang JS, Tan N, Dhawan A. *Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis*. *Eur J Pediatr*. 2006;165:795-801.

Correspondência:

Maria Angela Bellomo-Brandao
Aristides Lobo, 789
CEP 13083-060 - Campinas, SP
Tel.: (19) 3579.2998, (19) 9794.3289
E-mail: mabb@fcm.unicamp.br