

# CHOLELITIAZA LA SUGAR ȘI COPIL

## *Gallstones in infant and child*

Dr. Ioan Anghelescu<sup>1</sup>, Dr. Alice Dascălu<sup>1</sup>, Dr. Liana Tauberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul de Pediatrie, Ploiești

<sup>2</sup>Spitalul Universitar de Urgență „Elias“, București

### REZUMAT

Calculii biliari sunt rari la copil, dar pot fi prezenți la orice vârstă, chiar și în viața intrauterină. Adeseori sunt descoperiți întâmplător, la ecografie. Cauzele pot fi genetice. Există și cazuri legate de administrarea excesivă de calciu la femeia gravidă, dar și pseudocalculi, apăruți în urma tratamentelor cu ceftriaxonă. Adesea, la copii, calculii se resorb spontan, dar există și cazuri în care este necesară intervenția chirurgicală.

La finalul articolului este prezentat cazul unei fete în vârstă de 1 an și 4 luni, internată pentru vărsături și scaune diareice. Ecografia a evidențiat un calcul biliar cu diametrul de 1,4 cm.

**Cuvinte cheie:** calculi biliari, copil

### ABSTRACT

Gallstones are rare in children, but can be present at any age, even in the intrauterine life. Often they are discovered accidentally at ultrasonography. The causes can be of genetic nature. There are situations linked to the excessive administration of calcium to the pregnant woman, but also “false” gallstones, which appear as a result of treatments with ceftriaxone. In children, gallstones often disappear spontaneously, but there are also cases in which surgery is necessary. At the end of the article we present the case of a little girl aged 1 year and 4 months, admitted to the hospital for vomiting and diarrhea. Ultrasonographic exam showed a gallstone which had 1.4 cm in diameter.

**Key words:** gallstones, child

Calculii veziculei biliare sunt rari la copil. Dar incidența a crescut în ultimele decenii (1). Calculii de carbonat de calciu, foarte rari la adult, sunt frecvenți la vârste mici (2). Au fost descrise cazuri legate de administrarea excesivă de calciu la femeia gravidă (3). Calculii de colesterol se întâlnesc și la copii. De obicei, cholelitiiza la copil este o descoperire ecografică întâmplătoare.

### ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE

În prezent, se discută cauza genetică a calculilor biliari. Este vorba de un polimorfism în cadrul căruia gena ABC G5/G8 controlează sinteza transportorului colesterolului în bilă (4). La purtătorii variantei genetice identificate, transportorul hiperactiv

crește excreția colesterolului, favorizând formarea calculilor. Predispoziția genetică este răspunzătoare de circa 30% dintre cazurile de litiază. Descoperirea ar putea permite pe viitor ca pacienții cu risc să fie luați în evidență pentru prevenirea litogenezei.

Incidența cholelitiizei la copil nu este cunoscută în România. În SUA este apreciată la 0,15-0,22% (1). Aceste cifre par a fi în creștere.

Frecvența cazurilor la copiii cu drepanocitoză (sickle cell disease) este dublă. Incidența pacienților cu calculi biliari care dezvoltă simptome specifice este scăzută. În 1992 Conferința Institutelor Naționale de Sănătate din SUA a stabilit prin consens că: aproximativ 10% dintre indivizii cu cholelitiiază vor dezvolta o simptomatologie specifică în primii 5 ani după ce au fost diagnosticați (5).

Adresă de corespondență:

Dr. Ioan Anghelescu, Spitalul de Pediatrie, Str. Mihai Eminescu, Nr. 4-6, Ploiești

În 1995 „The Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis“ arată că pacienții inițial asimptomatici au o probabilitate de 25,8% de a dezvolta simptome în următorii 10 ani și de 0,5-3% după 10 ani (6).

Cauza formării calculilor biliari este cristalizarea constituenților bilei. Fie este vorba de o cantitate prea mare de colesterol (factor cu determinism parțial genetic), fie de o disfuncție a veziculei biliare. Microcalculii biliari (microscopici) formează așa-numitul „noroi biliar“. Cauze frecvent incriminate în litogeneză sunt: anemiile hemolitice, fibroza chistică, rezecțiile de intestin subțire, sindromul Down (7), stenoza pilorică, chistul de coledoc, sarcina (din ce în ce mai frecvent, se semnalează sarcini la adolescente), administrarea de contraceptive (și aici, la vârste din ce în ce mai mici). Cauze mai rare sunt boala Wilson (8), deficitul de alfa-1-antitripsină (în special fenotipul ZZ) sau tirozinemia. Al-Garni (9) și colab. raportează un caz de litiază biliară la un sugar în vârstă de o lună cu sindrom Klifenfelter.

## CHOLELITIAZA FETALĂ

În 2002 Philippe Massoc (10) evidențiază existența frecventă a litiarei biliare în viața intrauterină. Ea se rezolvă spontan postnatal.

## PATOGENIE

Din punct de vedere patogenic în cholelitiiza copilului au fost implicate anemiile hemolitice, patologia ileală (în special infecțiile cu *salmonella* și *shigella*), anomaliile congenitale ale tractului biliar, *sepsis*-ul, tratamentele prelungite cu furosemid, supraalimentația, spitalizările prelungite, sindromul Down, nutriția parenterală.

O atenție deosebită trebuie acordată copiilor aflați în tratamente cu Ceftriaxon, preparat ce poate da naștere la pseudocalculi care, de regulă se resorb după terminarea tratamentului (11). Formarea lor se datorează eliminării predominant biliare a antibioticului. Concentrația sa în bilă poate ajunge de 200 de ori mai mare decât cea serică. Ceftriaxona suprasaturată se combină cu calciul și precipită. Fenomenul este accentuat în cazul pacienților aflați la terapie intensivă, alimentați parenteral, la care există un grad de stază biliară. Au fost citate cazuri rare de complicații: colecistită acută necrozantă (12) ori pancreatită (13). Adesea, la calculii biliari se asociază și calculi reno-ureterali, antibioticul poate precipita și în urină. Uneori au existat complicații ca: obstrucții ureterale, anurie, calculii au trebuit extrași prin uretero-cistoscopie (14).

## FIZIOPATOLOGIE

S-au afirmat mai multe teorii. Fanaroff și colab. (15) au emis, în cazul litiarei fetale, ipoteza că hemoglobina transformată în bilirubină traversează bariera placentară crescând nivelul bilirubinei indirecte fetale.

Brown și colaboratorii aduc în discuție ipoteza creșterii nivelului seric de estrogeni ce ar duce la creșterea excreției de colesterol. Ratan și colab. citează litiara biliară în stenoza hipertrofică de pilor (16).

Ca *factori favorizanți* au fost citați: narcoza din timpul sarcinii, anemiile hemolitice (incompatibilitate ABO și Rh) precum și chistul de coledoc.

Simptomatologia, investigațiile de laborator și paraclinice.

Semnele deja binecunoscute sunt:

- durerea în epigastru și hipocondrul drept iradiată în umăr (doar copiii mari sunt capabili să localizeze durerea)
- durerea prelungită (15 min - 24 ore) cu apariția frecvent nocturnă și postprandial. Se asociază adesea cu greață, vărsături postprandiale, febră (colecistită).

Aceste simptome pot fi exprimate doar de copilul mai mare. La sugari și copiii mici, pot fi prezente agitație, inapetență, vărsături. Foarte adesea, calculii sunt descoperiți întâmplător, în absența oricăror simptome.

Trebuie suspicionați la copiii cu dureri abdominale recurente și factori de risc cunoscuți. De asemenea, la cei cu icter și creșteri ușoare ale transaminazelor și transpeptidazei (1).

Se va efectua examenul fizic complet, inclusiv auscultația, vizualizarea abdomenului și palparea ușoară. Durerea în hipocondrul drept este frecventă. Semnul Murphy este patognomonic. Hepatosplenomegalia poate indica o congestie venoasă sau un proces hemolitic ce predispune la litogeneză.

Analizele de laborator în cholelitiiza simplă sunt în limite normale, dar vor fi modificate în *complicațiile bolii*: obstrucția biliară sau colecistita. De asemenea, ele pot furniza date despre afecțiuni ce predispun la litiară (de exemplu, anemii hemolitice, infecții).

Radiografia abdominală simplă poate arăta calculii radioopaci.

*Ecografia hipocondrului drept este investigația de elecție.*

Scintigrafia cu izotopi radioactivi ai acidului iminodiacetic (IDA) și a derivaților săi (DISIDA și PIPIDA) oferă informații despre cinetica veziculei biliare, capacitatea de a stoca și concentra bila și, mai important, răspunsul la colecistokinină sau la „prânzul“ cu grăsimi, cuantificând fracția de ejecție.

La copilul cu suspiciune de complicații hepatobiliare se poate efectua colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică.

Colangiopancreatografia retrogradă pe cale endoscopică poate fi făcută atât în scop diagnostic (pentru a delimita anatomia intra- și extrahepatică a tractului biliar) cât și în scop terapeutic pentru a scoate un calcul sau a decompresa tractul biliar (17, 1, 5). De asemenea, ea poate fi practică intraoperator. Complicațiile și ratele de insucces sunt similare cu cele de la adult, dar procedeu este disponibil în puține centre pediatrice.

## COMPLICAȚII

Complicațiile locale ale bolii sunt suprainfecția (colecistită) și obstrucția căii biliare. Complicații mai rare, dar redutabile, pot fi: pancreatita acută, perforații ale colecistului sau canalelor biliare, cu peritonită biliară sau cu fistule bilio-digestive, ileus biliar (ce se poate produce în cazul migrării unui calcul gigant printr-o fistulă bilio-digestivă). La adult este citată posibilitatea dezvoltării unei neoplazii, pe fondul unei litiaze vechi.

Semne de obstrucție a canalului biliar:

- icter cutaneo-mucos
- urini hiperchrome
- scaune acoolice
- febră și frisoane

Diagnosticul diferențial impune excluderea:

- altor cauze de vărsături recurente la sugar și copil: refluxul gastroesofagian și esofagita, hepatopatii, gastroenterite, toxiiinfecții alimentare, migrene cu manifestări vegetative, echivalente migrenoase ca migrena abdominală, vărsăturile ciclice acetonemice.
- cauzelor de icter: anemii hemolitice (care, însă, pot predispuce la colelitiază), hepatite, anomalii ale căilor biliare (atrezie, hipoplazie), însoțite de icter
- altor afecțiuni: pancreatite, pseudochist pancreatic, apendicită acută (în special în cazul anomaliilor anatomice – apendice înalt, subhepatic)

## TRATAMENT

Tratamentul colelitiazei necomplicate la copil este simptomatic – tratamentul colicii biliare (anti-spastice, antiemetice).

Tratamentul medicamentos poate recurge la solubilizanți ai calculilor, ca de exemplu acidul ursodezoxicolic (Ursochol, Ursofalk) în doze de 10mg/kgc/zi. Poate fi utilizat doar în cazul calculilor

de colesterol, radiotransparenți, necalcificați, cu diametru sub 20 mm. Un studiu citat de A.S. Migala (1) arată dispariția simptomatologiei dureroase în 56% dintre cazuri după 3 luni de tratament, și dispariția calculilor în 59% dintre cazuri după 12 luni (este vorba de adulți). Tratamentul cu acid urso-dezoxicolic este recomandat doar pacienților la care este contraindicată o operație, sau care refuză intervenția. La copii, în principiu, nu este recomandat. Principalul dezavantaj este reapariția calculilor la 25% dintre pacienți în următorii 5 ani. Tratamentul trebuie monitorizat ecografic la intervale de 6 luni. Dacă după 12 luni nu se observă o reducere a dimensiunii calculilor, se recomandă întreruperea terapiei. Este necesară dozarea periodică a transaminazelor (18).

La tratamentul solubilizant se asociază AINS (diclofenac, ibuprofen), și antibiotice cu eliminare biliară (ampicilină, amoxicilină).

Tratamentul preventiv constă în scăderea consumului de alimente grase și scăderea în greutate pentru supraponderali.

Leitzmann și colab. au demonstrat într-un studiu prospectiv că riscul formării calculilor biliari a fost redus cu 20% în urma exercițiului fizic (19). Același autor a demonstrat că riscul litiazei biliare scade în urma consumului de cafea (evident, nu se poate face o asemenea recomandare la copii) (20).

Rezoluția spontană este frecventă (în 3 din 4 cazuri), la vârste mici (21,22).

Pacienții cu litiază simptomatică și complicații necesită colecistectomie. Cei care au o afecțiune ca drepanocitoza, e bine să fie colecistectomiizați „la rece”, chiar dacă sunt asimptomatici, pentru a evita o operație de urgență, cu riscuri mari (17). Numărul de colecistectomii practicate la copii în SUA este în creștere, deși scoaterea unui calcul biliar la un pacient asimptomatic nu este o opțiune curentă. Intervențiile laparoscopice la copil au devenit în ultimii ani practici curente. La pacienții cu drepanocitoză, succesul operației ține de hidratare adecvată, oxigenare, și, eventual, exangvinotransfuzie până la atingerea unei valori a hemoglobinei de 10g/dl.

## PROGNOSTIC

Numai 1-4% dintre adulții cu colelitiază dezvoltă o simptomatologie. La copii, procentul poate fi și mai mic. 30% dintre adulții cu un prim episod dureros nu vor mai avea un al doilea. Atitudinea de dorit este cea de expectativă clinică.

Prognosticul litiazei necomplicate e bun în majoritatea cazurilor, resorbția spontană a calculului fiind regula în copilărie.

## PREZENTARE DE CAZ

Fetița AAS, în vârstă de 1 an și 4 luni, internată la Spitalul de Pediatrie Ploiești pentru scaune diareice și vărsături incoercibile.

Din antecedentele heredo-colaterale reținem o bunică a copilului colecistectomizată pentru piocolicist, nici un alt antecedent semnificativ.

La examenul clinic s-a constatat: un copil supraponderal (14 Kg) având un sindrom de deshidratare acută de 5%, echilibrat pulmonar și cardiocirculator. Abdomen suplu, ușor sensibil în etajul superior.

Analizele hematologice și biochimice au fost normale cu excepția TGO de 72UI. Transpeptidazele nu s-au dozat.

Ecografia abdominală a evidențiat în vezicula biliară o imagine hiperechogenă cu umbră posterioară, având diametrul maxim de 1,4 cm. (Fig. 1 și 2).



**FIGURA 1.** Ecografie de colecist. Imagine de calcul în colecist



**FIGURA 2.** Același caz – imagine ecografică în altă incidență

Pe radiografia hipocondrului drept în semiprofil (Fig. 3), se observă conturul policiclic al unui calcul radioopac în zona colecistului.

Copilul a primit tratament cu perfuzie endovenoasă de reechilibrare hidroelectrolitică, Ampicilină, Smecta, Nurofen, Debridat, Metoclopramid. Evoluția a fost bună cu dispariția simptomatologiei. După echilibrare, copilul a fost transferat în clinica de chirurgie a spitalului „MS Curie” București. Nu a fost operat, preferându-se expectativa clinică. După externare, copilul nu a mai fost adus în serviciul nostru.

**În concluzie**, acest caz susține ideea că și la vârsta copilăriei poate exista litiază biliară. E curios că un asemenea diagnostic nu este acceptat în România, în cadrul sistemului DRG, nici chiar atunci când este obiectivat prin intervenție chirurgicală. Foile de observație cu un astfel de diagnostic la copii nu sunt „validate”.



**FIGURA 3.** Radiografia de profil a hipocondrului drept arată prezența unui macrocalcul biliar radioopac.

## BIBLIOGRAFIE

- Migala AF, Costa H, Warren RD – Cholelithiasis, eMedicine Specialties > Pediatrics: General Medicine > Gastroenterology, 2006, <http://emedicine.medscape.com/article/927522-overview>
- Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD – Gallstone composition: are children different? *Journal of Pediatrics*. 2003;142:435-440.
- Powell RW – Pure calcium carbonate gallstones in a two year old in association with prenatal calcium supplementation. *J Pediatr Surg* 1985; 20:143-144
- Achalovschi M – Descoperirea genei calculilor biliari, *Viata Medicala*, 19 octombrie 2007
- \*\*\* Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. NIH Consensus Statement 1992;10:1-28.
- Attili AF, De Santis A, Capri R et al – The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology*, 1995;21:655-60.
- Boechat Bastos MC et al – Cholelithiasis and biliary sludge in Downs syndrome patients. *Sao Paulo Med. J.*, São Paulo, v. 125, n. 6, Nov. 2007.
- Rosenfield N, Grand RJ, Watkins JB et al – Cholelithiasis and Wilson disease. *J Pediatr* 1978; 92:210-213
- Al-Garni A, Leung AKC, Pion Kao C – Cholelithiasis in an Infant With Klinefelter's Syndrome-<http://www.medscape.com/viewarticle/442900>
- Massoc PL, Henriquez CB, Heredia FM et al – Gallstones, 2002
- Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppeler H – Reversible Ceftriaxon-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet II*. 1988:1411-1413
- Kim S, Gura KM, Puder M – Acute necrotizing cholecystitis: a rare complication of ceftriaxon-associated pseudolithiasis, *Pediatr Surg Int*, 2006; 22: 562-56
- Maranan MC, Gerber SI, Miller Grant G – Gallstone pancreatitis caused by ceftriaxone. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17(7):662-663,
- Prince JS, Senac MO Jr – Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis in a child. *Pediatric Radiology*, 2003;33:6480-651.
- Fanaroff AA, Martin RJ, Miller MJ – Identification and management of high risk problems in the neonate. In Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice*, 2nd edn. Philadelphia: Saunders, 1989:1176-9.
- Ratan SK, Rattan KN, Bhatia V et al – Gallstones in an infant with pyloric stenosis, *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(11):607-8.
- Balistreri WF – Managing the Pediatric Patient With Asymptomatic Gallstones, *Medscape*, 2004
- \*\*\* Acidum ursodeoxycolicum – în MedEx medicamente explicate, ediția a III-a, MedicArt, 2008, pp 36-37
- Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB et al – The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417-425.
- Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB et al – A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999;281:2106-2112.
- Jacir NN, Anderson KD, Eichelberger M et al – Cholelithiasis in infancy: resolution of gallstones in three of four infants. *J Pediatr Surg* 1986; 21:567-569
- Keller MS, Markle BM, Laffey PA et al – Spontaneous resolution of cholelithiasis in infants. *Radiology* 1985;157(2):345-8.