

Doença de Nieman-Pick¹

Mauro Silva de Athayde Bohrer², Luise Meurer³,
Rafael Varela Gonzaga⁴, Letícia Rasia de Mello⁵,
Maria Luiza M. Gleisner⁶

O presente artigo apresenta e discute o caso de um paciente masculino, de 2 meses de idade, que foi encaminhado para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre com história de icterícia persistente há 45 dias, apresentando-se em regular estado geral, afebril, com icterícia importante, desproporção peso/altura, abdômen distendido e fígado e baço palpáveis. Ecografia abdominal e cintilografia das vias biliares eram normais. O paciente permaneceu 26 dias no hospital para investigação, onde apresentou quadro respiratório diagnosticado como pneumonia, recebendo alta hospitalar em bom estado. Foi encaminhado para o ambulatório para prosseguir a investigação. Uma semana após a alta, apresentou febre, disfunção respiratória, sangramento difuso, ascite e falência de múltiplos órgãos, evoluindo para o óbito.

Unitermos: Doença de Nieman-Pick; doenças de depósito; doenças de deposição lipídica; hepatoesplenomegalia em recém-nascidos.

Nieman-Pick's disease. *This article presents and discusses the case of a 2-month old boy who came to Hospital de Clínicas de Porto Alegre with a history of jaundice persisting for 45 days. He presented with regular general state, no fever, important jaundice, low weight/height ratio, abdominal distention and enlargement of the liver and spleen. Abdominal ultrasonography and hepatobiliary scintigraphy were normal. The patient stayed at HCPA for 26 days, and presented a respiratory dysfunction which was interpreted as pneumonia. He was treated and discharged in good state, and was scheduled for follow-up at the outpatient clinic. One week after discharge, he developed fever, respiratory dysfunction, bleeding, ascite, failure of multiple systems, and died.*

Key-words: Nieman-Pick's disease; storage diseases; lipid storage disease; hepatosplenomegaly in newborns.

Revista HCPA 1998;18 (2): 214-23

Apresentação do caso

Paciente masculino, 2 meses, branco, procedente de Vacaria, iniciou, aos 20 dias de vida, com icterícia. Uma semana após, suspeitando-se de sepse, foi hospitalizado, recebendo trata-

mento com ampicilina e amicacina. Aos 45 dias de vida, foi novamente hospitalizado por persistência da icterícia e por apresentar pneumonia de aspiração. Em julho de 1996 foi encaminhado ao HCPA, para investigação da icterícia. Ao exame, encontrava-se em regular estado geral,

¹ Sessão anátomo-clínica de abril de 1997.

² Departamento de Pediatria e Puericultura, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rafael Varela Gonzaga, Rua Rafael Saadi 189, Bairro Menino Deus, CEP 90110-310, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Serviço de Neurologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

emagrecido, com turgor diminuído, acianótico, eupnéico, afebril, icterico, abdômen globoso, depressível, ruídos hidroaéreos presentes e presença de hérnia umbilical, baço palpável cerca de 8 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, fígado palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito. Ausculta pulmonar e cardíacas normais. O paciente foi internado, sendo solicitados os seguintes exames:

- ecografia abdominal, a qual mostrou hepatoesplenomegalia importante, vesícula biliar visível, demais estruturas sem particularidades;
- hemoglobina 10,1 g/dl;
- STORCH, sorologia para hepatite B e anti-HIV não reagentes;
- provas de função hepática: AST 173 UI/l, ALT 62 UI/l, bilirrubinas totais 12,3 e direta 5,0;
- alfa 1-antitripsina 0,29; esteatócrito 44,5%;
- cintilografia normal das vias biliares;
- biópsia de medula óssea e medulograma mostraram macrófagos vacuolizados.

No décimo dia de internação o paciente iniciou com febre, hemograma infeccioso, Rx de tórax com focos de consolidação e hemocultura negativa. Apresentava um abscesso no local da biópsia de medula óssea, o qual foi drenado. Iniciou-se, então, tratamento empírico para broncopneumonia com ampicilina e gentamicina. No 16º dia, hemocultura mostrou crescimento de cocos Gram-positivos em aglomerados. Substituiu-se os antibióticos por vancomicina, havendo boa evolução do paciente. Foi avaliado pela genética, sendo realizada triagem para erros inatos do metabolismo, incluindo beta-glicosidase e esfingomielinase, os quais foram todos normais. Foi realizado exame de fundo de olho pela oftalmologia, com resultado normal. A avaliação neurológica demonstrou hipertonia, hipotrofia global e hiperreflexia. Suspeitando-se de microcefalia, solicitou-se ecografia cerebral, a qual não demonstrou alterações. No 26º dia, recebeu alta hospitalar em bom estado geral, tendo recebido vancomicina por 14 dias. Foi encaminhado para o ambulatório da genética para prosseguir a investigação. Oito dias após a alta hospitalar, foi reinternado, apresentando febrícula, fezes pastosas com muco e sangue, tosse e secreção nasal amareladas. Evoluiu para disfunção respiratória, sem resposta às medidas

de suporte. No terceiro dia dessa internação, apresentou sangramento difuso, ascite volumosa e falência de múltiplos órgãos, evoluindo para o óbito.

Discussão clínica

Dr. Mauro Bohrer - Gostaria de salientar alguns aspectos importantes na história desse paciente. Trata-se de um lactente com 62 dias de vida, cuja história clínica se iniciou logo após o nascimento. Vamos então nos reportar às causas que levaram à internação dessa criança durante a faixa etária de recém-nascido, que vai do nascimento até os 28 dias de vida. Quando essa criança chegou ao HCPA, ela já havia ficado internada no hospital onde nasceu por cerca de 7 dias, por conjuntivite logo após o nascimento. Com 27 dias de vida, ela havia sido internada no hospital de Vacaria com diagnóstico de sepse, saindo cerca de 10 dias depois, em bom estado, vindo a ser reinternada aos 45 dias com diagnóstico de pneumonia. Nesse tempo, a criança já estava icterica; no entanto, essa icterícia só foi investigada quando a criança tinha 50 dias de vida. Nesse período, a criança não tinha nenhuma alteração de provas de função hepática, mas apresentava uma hiperbilirrubinemia de perfil colestático (a bilirrubina direta estava muito elevada). Tinha hematócrito e hemoglobina normais para a idade, número de leucócitos e formas leucocitárias normais, VDRL não reagente, e fez uma ecografia abdominal a qual mostrou hepatoesplenomegalia e hipercogenidade portobiliar. Com esses dados e sem história de acolia, o paciente foi encaminhado ao HCPA para investigação. Ao chegar no HCPA, apresentava uma icterícia importante, hepatoesplenomegalia, peso abaixo do percentil 5, comprimento no percentil 50 (existia uma desproporção peso/altura). O peso de nascimento fora de 2750 g. Portanto, era uma criança que tinha nascido com peso dentro de uma faixa próxima ao percentil 50, mas que, com 62 dias de vida, tinha baixado bastante o seu lugar na curva de percentil de crescimento. O perímetro cefálico estava no percentil 10, tendo havido uma suspeita de que o paciente apresentava microcefalia, a qual foi posteriormente afastada. Tinha candidíase oral e perineal descritas desde o primeiro dia de internação. O exame neurológico mostrava hipertonia, hipotrofia muscular

e hiperreflexia. Ele ficou internado no HCPA quase 1 mês. No 8º dia de investigação diagnóstica, teve uma congestão de vias aéreas superiores e febrícula. O hemograma foi normal, mas o Rx de tórax foi interpretado como revelando pneumonia. Recebeu tratamento com ampicilina e gentamicina. Três dias depois, uma tumoração apareceu no local de uma biópsia de medula óssea, tendo a criança apresentado febre alta e leucopenia com 17% de bastões. Pensou-se, então, que essa criança tinha uma infecção que não estava respondendo à medicação utilizada. Coincidindo com essa evolução, o Rx de tórax era compatível com pneumonia, e uma hemocultura mostrou cocos Gram-positivos em aglomerados. Trocou-se o esquema antibiótico para vancomicina, a qual foi mantida por 11 dias, vindo a criança a receber alta hospitalar em bom estado, sendo encaminhada ao ambulatório de genética para prosseguir na investigação. Durante toda a internação não há nenhum relato de acolia ou colúria. Temos, então, um lactente com icterícia colestática, hepatoesplenomegalia, com déficit ponderal, comprometimento neurológico e pneumopatia (pelo menos dois diagnósticos de certeza). Discutiremos o diagnóstico diferencial nesse paciente tendo a icterícia colestática como ponto de referência, ligando-se as causas de icterícia colestática com situações em que a mesma vem acompanhada de hepatomegalia com ou sem esplenomegalia. O raciocínio diagnóstico será feito com base nos achados clínicos e os dados de exames laboratoriais serão utilizados apenas para confirmá-lo.

Avaliando as causas de icterícia colestática nessa idade (uma icterícia que começou aos 20 dias de vida), obrigatoriamente temos de pensar nas principais causas de icterícia colestática que ocorre nos primeiros 60 dias de vida, que descrevemos a seguir.

Hepatite neonatal idiopática (HNI)

A etiologia da HNI não está bem determinada. Já foram encontrados retrovírus em punções de fígado, parecendo ser uma hepatite viral, sendo chamada de hepatite de células gigantes porque as alterações anátomo-patológicas mostram hepatócitos fusionados, formando grandes células. Caracteriza-se, clinicamente, por hepatomegalia, raramente acolia, apenas quan-

do a colestase for muito intensa. Em poucos casos, a criança apresenta esplenomegalia.

Há outras causas de hepatite, tais como hepatite viral, hepatite ligada ao vírus HIV, ao herpes, sífilis, citomegalovírus (CMV), rubéola, toxoplasmose e listéria. Essas hepatites cursam com hepatomegalia e, freqüentemente, esplenomegalia. Algumas dessas doenças têm sinais e sintomas específicos os quais não constam nesse paciente. Por exemplo, essa criança não tinha nenhuma história de lesão herpética, nenhum achado do exame físico era sugestivo de herpes. Não tinha nenhuma lesão sugestiva de sífilis como pênfigo, rágade, nem história e exames físicos que sugerissem sífilis. CMV congênito costuma ocasionar uma doença mais florida em que a hepatoesplenomegalia e a icterícia colestática vêm acompanhadas, freqüentemente, por petéquias, com uma síndrome hemorrágica, sendo uma doença muito grave, o que não condiz com os achados desse paciente.

O mesmo ocorre na rubéola e toxoplasmose congênitas, quando elas são contraídas no final da gestação, ou seja, quando o bebe nasce com infecção aguda. Essas doenças, quando incidem no início da gestação, originam seqüela, mas não causam icterícia colestática ou doença aguda. No caso de infecção por listéria, o quadro clínico é do tipo sepse, como na meningite, o que não é o caso desse paciente. Todas essas patologias dão sintomatologias mais precoces, mais floridas e mais graves. Com base nessas considerações, tais doenças podem ser descartadas.

Atresia de vias biliares

Cerca de 80% das causas de icterícia colestática no recém-nascido estão ligadas aos diagnósticos de hepatite de células gigantes e atresia de vias biliares intra ou extrahepáticas. Alguns autores até associam essas duas doenças como se fossem uma entidade única, com a hepatite evoluindo até a atresia das vias biliares por comprometimento destas vias. A atresia corresponde a um terço dos casos de icterícia colestática e costuma aparecer a partir da segunda semana de vida. Aparece hepatomegalia, a acolia é mais freqüente do que na hepatite (essa criança não tinha acolia) e a esplenomegalia tende a aparecer mais tardia-

mente quando ocorre cirrose. Pensamos em atresia de vias biliares e cirrose após os 60 dias de vida. Temos obrigação de fazer o diagnóstico de atresia das vias biliares antes dos 60 dias e tomar as medidas necessárias porque a incidência de cirrose começa a ser muito alta a partir dessa idade.

Erros inatos do metabolismo

Deficiência de alfa 1-anti-tripsina

É uma doença em que ocorre o acometimento hepático em apenas 10% dos homozigóticos. Quando ocorre, pode mimetizar atresia de vias biliares e hepatite. Ainda não há um consenso definitivo de como essa doença leva à hepatopatia, mas, quando ocorre, pode cursar com hepatomegalia, sendo a esplenomegalia tardia, assim como hipertensão porta e cirrose.

Galactosemia

Ocorre, principalmente, por deficiência de qualquer uma das seguintes enzimas: galactoquinase, uridinodifosfatogalactose 4-quimerase, galactose 1-fosfato-uriltransferase. Essas deficiências ocorrem de forma autossômica recessiva numa frequência de 1:50000 casos. A galactosemia resulta no acúmulo de glicose 1-fosfato no fígado, sendo responsável pela hepatomegalia. A sintomatologia é um pouco diferente da apresentada pelo paciente em questão. O paciente apresenta letargia, má aceitação alimentar, vômitos, déficit de desenvolvimento, hipoglicemia (dado importante) e mais tardiamente, catarata, deficiência mental, ascite e sepse (geralmente por *E. coli*). A esplenomegalia se manifesta quando já há cirrose em decorrência da galactosemia.

Tirosinemia

É outra doença que pode levar à dano hepatocelular, sendo transmitida de forma autossômica recessiva. O diagnóstico é feito pelo aumento da tirosinemia, metioninemia e por tirosinúria. Pode levar à insuficiência renal, neuropatia periférica, vômitos e déficit de desenvolvimento. No entanto, não cursa com hepatoesplenomegalia.

Intolerância à frutose

Ocasionalmente dano hepatocelular, mas é extremamente rara no recém-nascido, pois no leite materno não há frutose e as fórmulas lácteas que mimetizam o leite materno também não contêm frutose. Sendo assim, a incidência de frutosemia no recém-nascido é bastante rara. Um sintoma importante é a hipoglicemia. A intolerância à frutose também não ocasiona hepatoesplenomegalia.

Defeitos na biossíntese de ácidos biliares

É uma doença onde não ocorre a transformação do colesterol em ácidos biliares. A sintomatologia importante é a presença de esteatorréia. Ela, geralmente, não ocasiona hepatomegalia; caso ocorra, ela é moderada e não ocasiona esplenomegalia. Essa doença é subdiagnosticada por falta de meios diagnósticos adequados. Ela não altera as funções hepáticas, e a biópsia não é esclarecedora, ou seja, é inespecífica.

Glicogenoses

As glicogenoses que dão icterícia colestática são as do tipo I e II, por deficiência de frutose 1,6-difosfatase ou por deficiência de piruvatocarboxilase, respectivamente. A sintomatologia importante que nos falta nesse caso é a hipoglicemia. Essa doença não leva à hepatoesplenomegalia.

Defeitos na oxidação dos ácidos graxos

São defeitos que levam ao dano hepatocelular. Os quadros clínicos não são muito claros, e deverá ser suspeitada quando houver hepatopatia associada à hipoglicemia não cetótica. O paciente apresenta dismorfismos corporais. Nosso paciente não se enquadra nesse tipo de história clínica, e essa doença não cursa com hepatoesplenomegalia.

Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial

São todos erros inatos do metabolismo que levam à icterícia colestática. Pode aparecer apenas hepatopatia, mas, frequentemente, o quadro está associado à encefalopatia,

miocardiopatia, miopatia esquelética e disfunção tubular renal, o que não ocorre nesse paciente. Não cursa com hepatomegalia.

Disfunções dos peroxissomas - doença hepatorenal ou de Zell Weger

Os pacientes apresentam dismorfismo crânio-facial (é muito sugestivo), retardo psicomotor, cistos corticais nos rins, alterações ósseas e falha no desenvolvimento. Não ocorre hepatoesplenomegalia.

Defeitos no ciclo da uréia

Os pacientes têm importantes alterações neurológicas tais como convulsões, letargia e coma, sendo a hiperamoniemia e o pequeno dano hepatocelular a sintomatologia mais frequente. Não ocasiona hepatoesplenomegalia.

Doenças de depósito

Doença de Nieman-Pick

Ocorre o depósito de esfingomielina em decorrência da falta de esfingomielinase nas doenças dos tipos A e B. No tipo C não ocorre deficiência de esfingomielinase, e o depósito é de ésteres de colesterol. Aparecem células chamadas células espumosas na medula óssea as quais são bastante sugestivas do diagnóstico. No recém-nascido, a doença do tipo C pode se apresentar com icterícia colestática, hepatoesplenomegalia, comprometimento neurológico e comprometimento pulmonar.

Doença de Gaucher

Ocorre o acúmulo de glicocerebrosídeos, por deficiência de beta-glicosidase. A esplenomegalia é o sinal clínico predominante. Essa criança tinha o baço a 8 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, um fato muito mais chamativo do que o aumento do fígado. O recém-nascido pode se apresentar com icterícia colestática, hepatomegalia, e o hiperesplenismo só aparece mais tardiamente. Na biópsia de medula óssea, encontram-se as células de Gaucher, semelhantes às células espumosas; no entanto, são trabeculadas.

Doença de Fowman

Ela é causada pela deficiência de lipase ácida nos lisossomas. Os pacientes têm vômito, diarreia, anemia, retardo de desenvolvimento e hepatomegalia, não tendo esplenomegalia. A morte é precoce e, frequentemente, aparecem calcificações adrenais.

Colestase hepatotóxica

Ela ocorre nessa faixa etária com frequência maior do que o desejado em casos de nutrição parenteral total por ação hepatotóxica dos aminoácidos endovenosos. Pode aparecer também em casos de sepse por ação das endotoxinas.

Fibrose cística

As crianças têm pneumopatias e icterícia colestática. É pouco frequente no período neonatal. É sugerida quando do aparecimento de um quadro de íleo meconial (o que não ocorre nesse paciente). A esteatorréia é um dado importante. Pode levar à cirrose e esteatose hepática, não havendo esplenomegalia. Essa criança tinha esteatorréia, icterícia colestática e pneumopatia; no entanto, não foi feita a dosagem de eletrólitos no suor.

Doenças neoplásicas

A neoplasia que pode ocorrer no recém-nascido e que pode ocasionar essa sintomatologia é o hepatoblastoma. Caracteriza-se por aumento do abdômen com hepatomegalia em 25% dos casos, anorexia, perda de peso, palidez e dor. Menos comumente aparece icterícia, diarreia e febre. A dosagem de alfa-fetoproteína está elevada em 70% dos casos, e o Rx de abdômen mostra calcificações no fígado com alguma frequência. O diagnóstico é feito através da cintilografia hepática, não havendo esplenomegalia.

Todas essas causas de icterícia colestática devem ser avaliadas juntamente com aquelas em que ocorre hepatomegalia. A hepatomegalia pode ocorrer por aumento do tamanho ou número de células, inflamação, infiltração, aumento do espaço vascular ou espaço biliar, ou ser

idiopática. No nosso caso, ela vai acompanhar a icterícia colestática nas hepatites de qualquer etiologia, na atresia de vias biliares, nos erros inatos do metabolismo, tais como deficiência de alfa 1-antitripsina, galactosemia, deficiência de síntese de ácidos biliares, nas doenças hepatorenal e de depósitos, e nas neoplasias.

Devemos também analisar as causas de icterícia colestática associada à hepatomegalia e esplenomegalia. A esplenomegalia pode ocorrer por infecção, doença hematológica, como anemia hemolítica (essa criança tinha 10,1 g/dl de hemoglobina com 2 meses de idade, o que é normal), neoplasias que envolvam o baço, congestão, cirrose, hipertensão porta, insuficiência cardíaca, nos cistos de baço e nas doenças de depósito. Nesse caso, pensamos em hepatite, infecções congênitas, atresia de vias biliares (pouco provável pois a esplenomegalia tende a ser tardia), doenças metabólicas tais como galactosemia, Nieman-Pick, Gaucher e deficiência de alfa 1-antitripsina (pouco provável pois a esplenomegalia também é tardia). A urgência nesse caso é afastar o diagnóstico de atresia de vias biliares. A clínica, o laboratório e a ecografia de vias biliares não costumam ser suficientemente esclarecedores. Portanto, é preciso se fazer biópsia percutânea e cintilografia hepática após 5 dias de uso de fenobarbital para auxiliar a excreção. Esses dois exames são mais conclusivos no que se refere ao diagnóstico de atresia de vias biliares.

Em relação aos exames laboratoriais apresentados por esse paciente, não havia anemia; a solicitação de reticulócitos e Coombs direto (negativos) se justifica pois tínhamos uma criança com hemoglobina baixa e baço muito aumentado, tendo-se que afastar uma causa de doença hemolítica. Essa criança não tinha anemia hemolítica e o perfil das bilirrubinas era do tipo colestático. Tinha algumas alterações de provas hepáticas, as quais não eram muito importantes, alfa 1-antitripsina era normal, e o esteatócrito era muito elevado (o que nos faz pensar em fibrose cística e deficiência de ácidos biliares). Não tinha eliminação de antitripsina fecal. Sorologias para hepatite, infecções congênitas e HIV eram negativas. A ecografia abdominal não foi esclarecedora, apesar de mostrar vesícula biliar e vias biliares sem alterações. Ecografia cerebral era normal. Tinha osteopenia nos ossos longos. Cintilografia de vias biliares

era normal, afastando-se o diagnóstico de atresia. Biópsia de medula óssea mostrava células espumosas, sugerindo uma doença de depósito de lipídeo. A triagem para erros inatos do metabolismo foi totalmente normal, incluindo a betaglicosidase e a esfingomielinase, afastando-se o diagnóstico de Gaucher e Nieman-Pick tipo A e B, respectivamente.

Tendo em vista que essa criança não fez dosagem de eletrólitos no suor, não podemos afastar o diagnóstico de fibrose cística. No entanto, pela história, pelos dados do exame físico e pela evolução, apesar de essa criança apresentar pneumopatias, parece não ser esse o diagnóstico. Além disso, a ausência de esplenomegalia reforça essa possibilidade. Em função de todas essas considerações, nos resta o diagnóstico de Nieman-Pick do tipo C. Ela costuma comprometer o fígado, o baço, a medula óssea e os pulmões, como no caso em estudo.

Cerca de 8 dias após a alta hospitalar, tendo sido encaminhada para o ambulatório, essa criança internou na emergência pediátrica com febre alta, diarreia com muco e sangue, tosse, secreção amarelada em vias aéreas. Chamava atenção a disfunção respiratória muito importante e a presença de sangramento. A criança também estava desidratada, anêmica, tinha candidíase oral, leucocitose com desvio à esquerda (35% de bastonados), granulações tóxicas nos neutrófilos, perfil de bilirrubinas aumentadas às custas de bilirrubina direta (é comum que nessas doenças de depósito o perfil de bilirrubinas fique exacerbado quando ocorre uma infecção), alterações de provas de função renal (como ocorre em infecções) e provas de coagulação. Internou na Unidade de Terapia Intensiva com o diagnóstico de broncopneumonia, sepse, coagulação intravascular disseminada e ascite. Ao avaliarmos as radiografias de tórax realizadas durante a primeira internação no HCPA, observamos que no 10º dia de internação apresentava um Rx com infiltrado intersticial, sem focos de consolidação. Essa criança poderia estar apresentando um quadro de pneumonia viral ou a primeira manifestação do infiltrado de Nieman-Pick do tipo C. Três dias depois, o Rx mostrava uma consolidação com broncograma aéreo. Isso coincidiu com o aparecimento de uma tumoração no local de punção da medula óssea e o crescimento de cocos Gram-positivos em aglomerados na hemocultura. Pensou-se em pneumonia

estafilocócica, apesar de não haver pneumatocele ou derrame pleural. Optou-se, então, por trocar o antibiótico para vancomicina em função da hemocultura, a qual recebeu por 11 dias, tendo a criança recebido alta. No final da internação, a criança fez uma investigação de ossos longos e de coluna, pois havia a suspeita de osteopenia, a qual pode ser encontrada nas doenças de depósito. Nesse exame, podemos observar uma concentração das vísceras ocas no centro do abdômen. Isso poderia ocorrer em função do rechaço das vísceras pelo aumento do fígado e do baço, no entanto também poderíamos pensar que essa criança tinha ascite. Cerca de 8 dias após a alta, essa criança retorna ao HCPA, apresentando uma piora progressiva do quadro respiratório, evoluindo para falência respiratória, necessitando de respirador. As consolidações foram aumentando e, nesse momento, já tinha ascite (confirmada por ecografia), cuja punção mostrou ser um transudato. Essa ascite não fazia parte do quadro infeccioso, mas poderia fazer parte do quadro de doenças de depósito tipo Nieman-Pick. O óbito ocorreu em função da pneumonia, CIVD e sepse, o qual pode ter sido causado ser causado pelo *S. aureus*. No entanto, também não podemos esquecer a possibilidade de sepse causada por fungos. Pelo menos no berçário do HCPA, tem-se encontrado uma frequência muito alta de sepse por fungos, devendo ser sempre pensada em recém-nascidos quando não há uma resposta clínica apesar de o esquema antibiótico ser adequado. Essa criança tinha um esquema antibiótico adequado em função da sua história, mas nunca teve uma melhora clínica, continuou sempre piorando. Portanto, não podemos deixar de pensar numa etiologia fúngica, ainda mais que durante esses 40 dias em que ficou em acompanhamento, desde a primeira até a segunda internação, sempre teve candidíase.

Comentários I

No diagnóstico diferencial de atresia de vias biliares, qual o melhor exame: ecografia abdominal ou cintilografia?

Dr. Mauro Bohrer - Segundo a gastroenterologia pediátrica, a cintilografia é que faz o diagnóstico definitivo de atresia de vias biliares. Deve-se fazer a cintilografia somente após a criança ter recebido fenobarbital por 5

dias para não haver nenhuma chance de erro diagnóstico. O que realmente afasta a atresia de vias biliares é a cintilografia. A criança pode ter vias biliares extra-hepáticas presentes na ecografia e a doença ser intra-hepática.

Dra. Cristina Ferreira - A cintilografia não tem 100% de sensibilidade e especificidade. Quando a colestase é muito severa, sendo de causa infecciosa ou não, a cintilografia pode não excretar, mesmo que a criança tenha recebido 5 dias de fenobarbital. O exame diagnóstico de atresia de vias biliares varia de acordo com o hospital, cada lugar tem o seu exame de melhor resultado. Na maioria dos países de primeiro mundo, a biópsia hepática é o melhor exame, com maior número de acertos. A ecografia não adianta muito no diagnóstico de atresia das vias biliares porque as vias biliares do recém-nascido são muito pequenas e não aparecem na ecografia. O fato de não visualizarmos as vias biliares na ecografia não significa que essa criança tem atresia. A visualização da vesícula, a qual pode ser vista ou não em alguns tipos de atresia, também não auxilia no diagnóstico. A ecografia é importante no diagnóstico de colestase neonatal só para o diagnóstico diferencial de cisto de colédoco. No HCPA, o exame que tem maior acerto diagnóstico em relação à atresia de vias biliares é a cintilografia. Na evolução da colestase neonatal é importante o diagnóstico precoce. Crianças operadas até o 2º mês de vida têm uma evolução melhor do que aquelas operadas mais tardiamente. Esse é o único dado que se mostrou realmente significativo em relação à evolução da atresia de vias biliares. Dessa forma, quanto mais precoce a biópsia hepática e o diagnóstico melhor para a evolução da criança.

Dr. Mauro Bohrer - No caso em questão, a criança não chegou a realizar a biópsia hepática pois iniciou com um quadro febril e, nessa circunstância, é menos arriscado realizar uma biópsia de medula óssea do que hepática. Além disso, a biópsia de medula óssea foi bastante sugestiva no que se refere às doenças de depósito, não mais necessitando realizar biópsia hepática.

Dra. Cristina Ferreira - Nos casos em que se quer fazer o diagnóstico diferencial de atresia de vias biliares e a cintilografia não excreta o radiofármaco, se faz colangiografia transoperatória e biópsia cirúrgica, o que é mais

agressivo. Os riscos de se fazer biópsia hepática com agulha em crianças com febre são maiores, mas pode ser feita. Como nesse caso já se sabia que não era atresia de vias biliares, não havia uma urgência para realizar a biópsia hepática, podendo-se aguardar melhores condições do paciente.

Em relação ao esteatócrito apresentado por essa criança (44% de excreção de gordura), é importante salientar que o esteatócrito é um teste de triagem e que, na colestase, a esteatorrêia é variável. Esse exame pode ter sido realizado num momento em que a colestase era muito intensa e por isso a esteatorrêia foi tão significativa.

Dr. Mauro Bohrer - Outra questão que merece ser comentada em relação a esse caso é a icterícia apresentada por essa criança. Há no Brasil uma importante campanha no sentido de estimular o aleitamento materno. No entanto, também é importante salientar que há casos descritos de icterícia relacionada ao aleitamento materno. Isso ocorre porque a criança come pouco nos primeiros dias, tem menor trânsito intestinal, não elimina o mecônio e absorve a bilirrubina do mecônio, aumentando os níveis de bilirrubina no sangue. Tanto que o diagnóstico de icterícia não fisiológica foi estendido até 15-17 mg/dl de bilirrubina. Não são poucos os casos de crianças com icterícia sem investigação adequada em função da possibilidade da icterícia ser causada pelo leite materno. No caso em estudo, a criança já apresentava icterícia desde os 20 dias de vida e a primeira dosagem de bilirrubinas só foi feita aos 50 dias de vida, durante a terceira internação. Em 1996, foi atendida no HCPA uma criança que havia consultado na cidade de Portão por não estar se alimentando. Ao exame, a criança apresentava-se icterica, e a mãe disse que a mesma estava assim desde que recebera alta hospitalar após o nascimento e que lhe disseram que como a criança estava recebendo leite materno isso não tinha importância. No entanto, essa criança apresentava 47 mg/dl de bilirrubina indireta, tinha uma doença hemolítica por incompatibilidade ABO e não estava se alimentando porque já apresentava sintomas de infiltração dos núcleos da base (Kernicterus). Essa é uma doença que não era mais para estar sendo vista, mas que em função da política de alta hospitalar precoce, as crianças estão recebendo alta após 24 horas do

nascimento, sem que se faça o diagnóstico correto de icterícia neonatal. A icterícia fisiológica aparece após 48 horas e as outras causas de icterícia como a relacionada ao leite materno tendem a aparecer mais tardiamente. Nos Estados Unidos, a icterícia é principal causa de reinternação de recém-nascidos. Sendo assim, é importante não só o diagnóstico precoce de atresia de vias biliares, mas também o de Kernicterus. O que tem ocorrido é um relaxamento na investigação e no atendimento de crianças ictericas.

Dr. Elvino Barros - Essa criança aos 17 dias teve uma hemocultura positiva para Gram-positivos e vinha utilizando um esquema antibiótico com gentamicina e ampicilina. Como foi a sensibilidade em relação a esses antibióticos?

Dr. Mauro Bohrer - No HCPA tem-se notado uma progressiva resistência do estafilococos aos antibióticos, de tal maneira que em casos de infecção hospitalar na UTI neonatal obrigatoriamente, vem se utilizando vancomicina. O pior é que a vancomicina é a única droga capaz de ser usada nessa situação, não havendo nenhuma perspectiva de que nos próximos anos surja alguma medicação contra os estafilococos resistentes. Dessa forma, recomenda-se que todos os profissionais lavem as mãos de forma adequada antes e depois do contato com o paciente. Cerca de 50% dos recém-nascidos saem do HCPA, assim como de outros hospitais do mundo, colonizados por *Staphylococcus epidermidis*.

Nos últimos 6 semestres no HCPA, observamos uma progressiva resistência bacteriana do *S. aureus* aos antibióticos. Crianças com menos de 1 mês de idade com quadro clínico de sepse (devemos sempre pensar em *S. aureus*), atendidas na emergência do HCPA, eram internadas no berçário recebendo oxacilina ou cefalotina. Notamos que havia uma resistência dos *S. aureus* adquiridos na comunidade a esses antibióticos. A análise das culturas dessas crianças nos últimos 6 meses mostrou uma sensibilidade do *S. aureus* à oxacilina e cefalotina menor que 60%. Portanto, utilizar essas medicações no tratamento de sepse de crianças com menos de 1 mês de idade é extremamente arriscado.

A criança em discussão tinha mais de 1 mês quando adoeceu, não havendo história do surgimento da infecção após algum procedimen-

to médico. Em função do hemograma normal e do Rx de tórax com infiltrado intersticial sem focos de consolidação, essa criança poderia muito bem estar apresentando uma rinfaringite ou uma pneumonia viral, não necessitando de antibióticos nessas situações. Depois, evoluiu com febre, a qual poderia ser da própria infecção viral, e apresentou um abscesso no local de punção. Como a hemocultura mostrou cocos Gram-positivos em aglomerados, não havia outra escolha senão o uso da vancomicina. O que temos feito é iniciar o tratamento com vancomicina. Caso o germe apresentado pelo paciente esteja entre aqueles 40% sensíveis à oxacilina ou cefalotina, trocamos a medicação. Quanto maior o número de crianças utilizando vancomicina no bercário, pior é a perspectiva quanto à resistência bacteriana. No caso em discussão, não há registro da sensibilidade do agente aos antibióticos. A criança melhorou, restando apenas um infiltrado pulmonar. No entanto, não sabemos se esse infiltrado era devido à doença de Nieman-Pick, o que é raro, assim como também é raro uma criança apresentar Nieman-Pick tipo C, além de falecer tão cedo por essa doença.

Achados anátomo-patológicos

Dra. Luise Meurer – À necropsia, a criança pesava 4,6kg e apresentava uma icterícia muito importante.

O pulmão tinha algumas áreas de aspecto mais hemorrágico e outras com consolidação. Microscopicamente, havia um envolvimento difuso dos pulmões com hemorragia bastante importante, infiltrado inflamatório intersticial e a formação de membranas hialinas, caracterizando um pulmão de choque na fase exsudativa. Nas áreas mais preservadas, identificavam-se macrófagos alveolares contendo um material microvacuolar, provavelmente de natureza lipídica.

O fígado apresentava o dobro do peso esperado para a idade da criança, contendo material lipídico microvacuolar depositado no interior dos hepatócitos e células de Kupffer, acometendo o fígado difusamente.

O cérebro estava edemaciado com um certo achatamento das circunvoluções. Os núcleos da base tinham aspecto amarelado, assim como

o cerebelo. Microscopicamente, alguns dos neurônios dos núcleos da base haviam sofrido cariólise enquanto outros apresentavam um alargamento do corpo neuronal devido à deposição dessa substância lipídica em microvacúolos.

O baço estava muito aumentado de tamanho às custas de uma congestão muito importante e deposição de substância lipídica no interior dos macrófagos.

O intestino delgado tinha suas vilosidades preservadas, apresentando também macrófagos com deposição de substância lipídica.

A medula óssea era um pouco hiper celular para a idade da criança, e também apresentava deposição lipídica no interior dos macrófagos.

Causa mortis: dano alveolar difuso na fase exsudativa, ou seja, pulmão de choque.

Doença básica: A doença de Nieman-Pick não é um diagnóstico feito sob o ponto de vista patológico. Patologicamente, a criança tinha uma doença de acúmulo lipídico com envolvimento predominantemente dos sistemas nervoso e fagocítico-mononuclear. O diagnóstico clínico provável é de Nieman-Pick envolvendo fígado, baço, medula óssea, sistema nervoso central, trato gastrointestinal, pulmão, coração, coluna e linfonodos. Além disso, se identificou hepatoesplenomegalia, pneumopatia com a formação de membranas multifocais, focos hemorrágicos no baço, bexiga, pulmão e medula óssea, ascite hemorrágica, traqueíte crônica, colestase hepática, nefrose colêmica, edema cerebral e congestão multivisceral.

Comentários II

Dra. Ida Schartz - Essa criança, ao ser examinada pela genética, entrou no protocolo de avaliação de hepatoesplenomegalia e fez, inicialmente, a triagem ampliada para erros inatos do metabolismo e a dosagem de betaglicosidase, esfingomielinase, as quais, juntamente com a biópsia de medula óssea, foram normais. A esfingomielinase sendo normal exclui a doença de Nieman-Pick dos tipos A e B. Sendo assim, essa criança realizou biópsia de pele para a realização do teste de Filipin que é o método diagnóstico para Nieman-Pick do tipo C, o qual foi positivo.

Referências

1. Pentchev PG, Vanier MT, Suzuki K, Patterson MC. Niemann-Pick Disease Type C: A Cellular Cholesterol Lipidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. Vol 2. New York: McGraw-Hill; 1989. p.2625-35.
2. Matalon RK. Lipid Storage Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996, p.370-6.
3. Halamek I, Stevenson D. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In: Fanaroff A, Martin R, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. Vol 2. Mosby – Year Book, Inc; 1997. p.1345-89.
4. Zinn AB. Inborn Errors of Metabolism. In: Fanaroff A, Martin R, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. Vol 2. Mosby – Year Book, Inc; 1997. p.1390-438.
5. Balistreri W. Manifestation of Liver Disease. In: Behrman, Kliegman, Arvin, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Co.; 1996. p.1125-41.
6. French J, Camitta B. The Spleen. In: Behrman, Kliegman, Arvin, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Co.; 1996. p.1438-40.
7. Matalon R. Lipid Storage Disorders. In: Behrman, Kliegman, Arvin, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Co.; 1996 p. 370-7.
8. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*. 6th ed. Little Brown and Company; 1996.