



Doença de Ménétrier da infância – uma causa de hipoalbuminemia

Isabel Couto Guerra¹, Alzira Sarmiento¹, Margarida Figueiredo¹, Lurdes Morais¹, Helena Ferreira¹, Laura Marques¹, Fernando Pereira², Virgílio Senra¹

1 - Serviço de Pediatria do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia

2 - Serviço de Gastreenterologia do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia

Resumo

A doença de Ménétrier da infância é uma entidade rara, de etiologia desconhecida, embora esteja descrita associação com infecção por *Cytomegalovirus* em cerca de um terço dos casos. As alterações clínico-laboratoriais características são o edema e a hipoproteinemia com hipoalbuminemia. Uma criança do sexo masculino, com 22 meses e previamente saudável, foi internada por edema generalizado, com hipoproteinemia e hipoalbuminemia. Evidenciou-se infecção aguda por *Cytomegalovirus* e aspecto endoscópico sugestivo de gastrite hipertrófica. Histologicamente observou-se hiperplasia do epitélio foveolar e infiltrado inflamatório. Quando as causas renais e hepáticas de hipoalbuminemia são excluídas, devem procurar-se outras etiologias. A identificação de infecção aguda por *Cytomegalovirus* deverá orientar o estudo para a doença de Ménétrier da infância.

Palavras-chave: Doença de Ménétrier; *Cytomegalovirus*; edema; hipoalbuminemia; gastropatia hipertrófica e hipersecretora;

Acta Pediatr Port 2008;39(4):146-8

Ménétrier disease of childhood – a cause of hypoalbuminemia

Abstract

Ménétrier disease of childhood is a rare disease of unknown etiology, although it was described an association with *Cytomegalovirus* infection in about one third of the cases. The typical clinical and laboratorial changes are edema and hypoproteinemia with hypoalbuminemia. A previously healthy 22-months-old boy was admitted for generalized edema, with hypoproteinemia and hypoalbuminemia. The performed study revealed an evidence of acute *Cytomegalovirus* infection. Endoscopy suggested hypertrophic gastritis and histology showed foveolar hyperplasia and inflammatory cellular infiltration. When the renal and hepatic causes of

hypoalbuminemia are excluded, others aetiologies must be investigated. In this context, the identification of a *Cytomegalovirus* infection leads the investigation to Ménétrier's disease of childhood.

Key-words: Ménétrier disease, *Cytomegalovirus*, edema, hypoalbuminemia, hypertrophic and hypersecretory gastropathy

Acta Pediatr Port 2008;39(4):146-8

Introdução

A doença de Ménétrier da infância é uma gastropatia hipertrófica rara, mais frequente antes dos dez anos de idade. A etiologia permanece desconhecida, embora tenham sido invocados factores imunológicos, alérgicos e infecciosos. A associação com infecção por *Cytomegalovirus* (CMV) está descrita em cerca de 30% dos doentes¹⁻⁵.

Esta entidade pode ser definida como uma gastropatia exsudativa, cuja principal característica endoscópica é a hipertrofia das pregas gástricas, com aspecto de “circunvoluções cerebrais”. Do ponto de vista histológico verifica-se espessamento da mucosa, hiperplasia foveolar e dilatações quísticas das glândulas basais hipertrofiadas, estando geralmente presente um infiltrado inflamatório, muitas vezes com predomínio de eosinófilos. A desregulação do crescimento epitelial gástrico parece resultar de um aumento do *Transforming Growth Factor α* (TGF- α) e do factor de crescimento endotelial. As alterações histológicas descritas condicionam diminuição da secreção ácida e hipersecreção mucosa com perda proteica, surgindo hipoalbuminemia e edema^{1,3,6}.

Não existe tratamento específico, devendo ser instituídas medidas de suporte, nomeadamente dieta hiperproteica e seroalbumina. Contrariamente ao que acontece no adulto, na idade pediátrica a evolução é benigna, com resolução clínica completa em cerca de 5 semanas^{1,6}.

Recebido: 16.07.2007

Aceite: 04.09.2008

Correspondência:

Isabel Couto Guerra
Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia
Serviço de Pediatria
Rua da Boavista, 827
4050-111 Porto
isabelcoutoguerra@sapo.pt

Relato de caso

Criança de 22 meses, sexo masculino, caucasiana, internada por edema generalizado e diminuição da diurese.

Filho de pais saudáveis, não consanguíneos; sem história de doenças heredofamiliares de relevo.

Gravidez, parto e período neonatal sem intercorrências. Plano Nacional de Vacinação actualizado, sem vacinas extra-plano. Desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor adequados. História de infecções recorrentes das vias aéreas superiores e episódio de gastroenterite aguda dois meses antes do presente internamento.

Quatro dias antes do internamento aparecimento de febre, vômitos alimentares esporádicos e diminuição da consistência habitual das fezes. Dois dias mais tarde referência a aparecimento de edema palpebral e membros, associado a diminuição da diurese.

Apresentava-se com bom estado geral, normotenso, peso no P75-90, com aumento de 1360g em 16 dias, e edema generalizado – palpebrais, mãos e membros inferiores. O bordo inferior do fígado era palpável cerca de 2cm abaixo do rebordo costal direito, na linha médio-clavicular; sem sinais de ascite. Restante exame físico irrelevante.

Nos exames complementares de diagnóstico iniciais destacava-se a presença de hipoproteïnemia (31g/l) com hipoalbuminemia (15g/l), ureia e creatinina normais, ausência de proteinúria e um ligeiro aumento das transaminases (aspartato aminotransferase de 60U/l e alanina aminotransferase de 111U/l). O hemograma, a velocidade de sedimentação, a coprocultura e o exame parasitológico de fezes não revelaram alterações.

Apresentando o doente bom estado nutricional e afastada a causa renal para a hipoproteïnemia, orientou-se o estudo no sentido de excluir:

- Doença hepática com diminuição da síntese proteica – enzimas hepáticas, estudo da coagulação, serologias para vírus hepatotrópicos e ecografia abdominal.
- Enteropatias perdedoras de proteínas – RAST para proteínas do leite de vaca, anticorpos anti-transglutaminase IgA e anti-gliadina IgA e IgG, electroforese de proteínas, imunoglobulinas e esfregaço sanguíneo com pesquisa de acantócitos (exclusão de abetalipoproteinemia).

O estudo realizado permitiu fazer o diagnóstico de infecção aguda por CMV (IgM e IgG positivas), justificando o aumento inicial das transaminases – ligeiro e transitório (valores normais na segunda determinação). A pesquisa de ADN do CMV na urina e sangue por *Polymerase Chain Reaction* foi positiva, com valores de 36300 e 1950 cópias/ml, respectivamente. Os resultados permitiram ainda excluir a hipótese de insuficiência hepática, restando apenas a possibilidade de perda gastrointestinal. Este facto, associado à evidência de infecção aguda por CMV, justificou a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia gástrica (Figura 1 e 2). A EDA revelou hipertrofia das pregas gástricas, exsudado muco-sanguinolento e congestão e edema da mucosa. Histologicamente observou-se hiperplasia do epitélio foveolar e infiltrado inflamatório, cons-

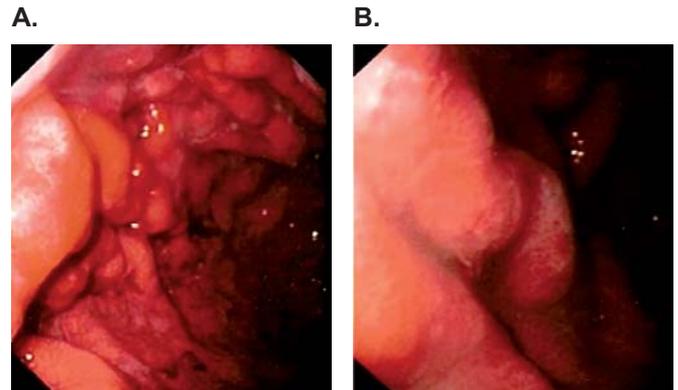


Figura 1. A e B - Endoscopia digestiva alta: A - Visão geral do corpo e parte do fundo gástrico, observando-se hipertrofia das pregas gástricas, congestão e edema da mucosa, e exsudado muco-sanguinolento a revestir algumas pregas; B - Pormenor de pregas gástricas hipertrofiadas, com visualização de muco.

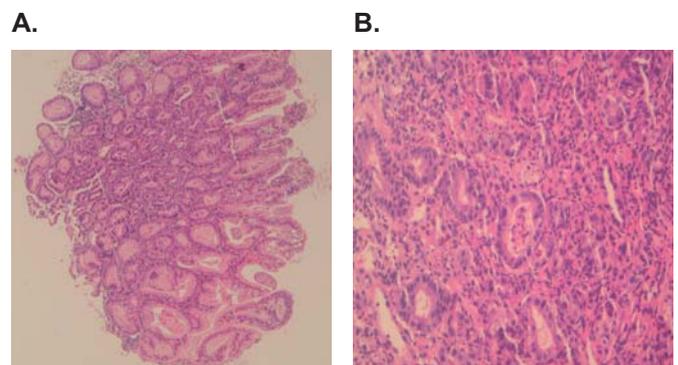


Figura 2. A e B - Biópsia de mucosa gástrica: A - Hiperplasia do epitélio foveolar; B - Com maior ampliação observa-se infiltrado inflamatório constituído por polimorfonucleares, eosinófilos e linfócitos.

tituído por polimorfonucleares, eosinófilos e linfócitos. Não foram observadas dilatações quísticas, embora a dimensão da amostra possa justificar a sua ausência. Foi ainda pesquisada a presença de inclusões intranucleares e realizada a imunocitoquímica com soro anti-CMV, sendo ambas negativas.

Concluiu-se que se estaria perante uma provável doença de Ménétrier da infância, no contexto de uma infecção aguda por CMV.

A terapêutica instituída consistiu na introdução de dieta hiperproteica e administração de albumina endovenosa.

Durante o internamento o doente manteve-se hemodinamicamente estável, com diurese entre 0,8 e 3,6ml/Kg/h, sem registo de intercorrências. Teve alta ao décimo oitavo dia de internamento, com diurese normal, peso de 13Kg (diminuição de 1060g relativamente à admissão), sem edema e com albumina sérica de 30g/l. Foi reavaliado em ambulatório mantendo-se clinicamente bem.

Discussão

Face a uma situação de hipoalbuminemia devem ser equacionados dois mecanismos etiológicos, diminuição da síntese ou perda proteica⁷. No primeiro grupo podem ser incluídas as

situações de malnutrição, excluída desde o início neste caso, ou de doença hepática, que o estudo efectuado também afastou. Por sua vez, a perda proteica pode ocorrer a nível renal (síndrome nefrótico) ou gastrointestinal⁵. Neste doente, a presença de ureia e creatinina normais e ausência de proteinúria excluiu a possibilidade de nefropatia.

Do ponto de vista fisiopatológico as enteropatias perdedoras de proteínas podem ocorrer quer por lesão da mucosa (infecciosa, inflamatória/imunológica ou vascular), quer por lesão dos linfáticos (linfangiectasia primária ou secundária)⁵. No doente apresentado, a instalação súbita dos sintomas e sinais e a ausência de antecedentes patológicos de relevo sugeriam uma etiologia aguda para a perda proteica. Contudo foram excluídas algumas doenças crónicas, nomeadamente doença celíaca, alergia às proteínas do leite de vaca e situações infecciosas.

O quadro clínico da doença de Ménétrier da infância é dominado pelo aparecimento súbito de edema periférico, por vezes com ascite e/ou derrame pleural, associado a sintomatologia gastrointestinal inespecífica, nomeadamente náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia ou, menos frequentemente, hemorragia gastrointestinal^{1,5,6,8,9}. A presença de hipoalbuminemia, resultante da perda proteica gástrica, é um achado constante^{1,3,8}. O doseamento da concentração fecal de α_1 -antitripsina é um método útil para documentar a perda proteica intestinal. Contudo, uma vez que esta proteína é degradada a um pH menor do que 3, não é um método fidedigno quando o local perdedor de proteínas é o estômago^{5,8}.

A associação da Doença de Ménétrier da Infância com infecção por CMV está descrita em cerca de um terço dos doentes. Neste doente o CMV foi isolado apenas em produtos biológicos não gástricos (sangue e urina), o que não permite estabelecer uma relação etiológica definitiva entre este e o quadro de gastropatia exsudativa. Para identificação do vírus a nível gástrico foram utilizados dois métodos – visualização de inclusões intranucleares, no exame histológico de rotina, e pesquisa de antigénios víricos, por imunocitoquímica com anticorpos monoclonais. É de realçar que o número de inclusões víricas presentes nas amostras colhidas por biópsia gástrica pode ser escasso³, justificando a sua não identificação no exame histológico. Por outro lado, para além das técnicas realizadas, estão actualmente disponíveis a cultura gástrica, com isolamento de CMV e a identificação de ácidos nucleicos víricos por hibridização *in situ*².

O caso apresentado demonstra que nas crianças com aparecimento súbito de edema e hipoproteinemia sem evidência de causa renal e/ou hepática, se deve suspeitar de perda proteica a nível gastrointestinal. Neste contexto e pela associação descrita, a identificação de uma infecção aguda pelo *Cytomegalovirus* deverá orientar o estudo para uma eventual doença de Ménétrier.

Uma vez que, tal como ocorreu neste doente, a bibliografia pesquisada refere que nem sempre foi possível a identificação do CMV no tecido gástrico, é recomendável o recurso às técnicas mais sensíveis actualmente disponíveis e acima referidas.

Agradecimentos

Ao **Dr. António Couceiro**, do Laboratório de Anatomia Patológica Drs. J. Pereira Guedes, Silva Caspurro & Manuel Dias, Lda, pela cedência das imagens do exame histológico.

Referências

1. Black JO, White J, Abramowsky C, Shehata B. Edema and diarrhea in a 2-year-old boy. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 117-9.
2. Hochman JA, Witte DP, Cohen MB. Diagnosis of cytomegalovirus infection in pediatric Menetrier's disease by in situ hybridization. *J Clin Microbiol.* 1996; 34: 2588-9.
3. Sferra TJ, Pawel BR, Qualman SJ, Li BUK. Ménétrier disease of childhood: role of cytomegalovirus and transforming growth factor alpha. *J Pediatr* 1996;128: 213-9.
4. Eisenstat DDR, Griffiths AM, Cutz E, Petric M, Drumm B. Acute cytomegalovirus infection in a child with Ménétrier's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 592-5.
5. Proujansky R. Protein-losing Enteropathy. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric gastrointestinal disease – Pathophysiology. Diagnosis. Management.* 4th ed. Canada: BC Decker; 2004;194-200.
6. Barberán AC, Hubrecht AS, Abás AH, Roig JR, Gratacós JM, Navarro JAI. Enfermedad de Ménétrier infantil e infección aguda por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 478-80
7. 2005 UpToDate® (homepage of the Internet). Pathophysiology and etiology of edema. (updated 2003 November 13). Acessível em: <http://www.uptodate.com>
8. Rocha S, Ferreira T, Barros D, Gonçalves E, Cabral J. Uma causa de edema generalizado. *Saúde Infantil* 2005; 27(2): 51-4.
9. Almeida D, Domingues L, Abreu MC, Andrade I. Doença de Ménétrier da infância. Um caso clínico. *Nascer e Crescer* 2003; 12: 98-100.