

Hepatite Sifilítica Congénita com Evolução Atípica – Caso Clínico

CLÁUDIA PEDROSA, SUSANA AIRES PEREIRA, ELVIRA TAVARES, CRISTINA COSTA, FERNANDO CARDOSO RODRIGUES

Serviço de Pediatria - Centro Hospitalar de V. N. Gaia

Resumo

O atingimento hepático na sífilis congénita ocorre na maioria dos lactentes afectados e a hiperbilirrubinemia directa ocorre em cerca de um terço dos casos, geralmente em associação com outras manifestações clínicas. A hepatite sifilítica congénita geralmente responde bem à penicilina, contudo variados graus de fibrose hepática podem permanecer.

Os autores descrevem o caso clínico de uma lactente de dois meses que, quatro semanas após ter completado tratamento de sífilis congénita com atingimento hepático, foi readmitida por agravamento de disfunção hepática e de colestase. A biópsia hepática revelou hepatite de células gigantes. A evolução clínica foi atípica, apesar de adequada terapêutica de suporte.

Palavras-Chave : Sífilis congénita, hepatite, colestase.

Summary

Congenital Syphilitic hepatitis with atypical evolution – case report

The majority of infants with congenital syphilis have hepatic involvement and in approximately one-third elevation of conjugated serum bilirubin occurs, usually in association with other clinical manifestations. Penicillin is highly effective in the treatment of syphilitic hepatitis, however variable degrees of hepatic fibrosis may persist.

The authors report the clinical case of a two months old infant female, who four weeks after the treatment of congenital syphilis with hepatic dysfunction, was admitted in the hospital for progressive deterioration of hepatic function and cholestasis. A liver biopsy revealed giant cell hepatitis. The clinical evolution was atypical, despite adequate supportive care.

KEY-WORDS: congenital syphilis, hepatitis, cholestasis.

INTRODUÇÃO

A sífilis congénita sendo uma doença multiorgânica pode cursar com atingimento hepático, geralmente em combinação com lesões ósseas, rinite e exantema cutâneo, bem como sinais sistémicos ^(1,2).

A hepatite geralmente responde bem à terapêutica com penicilina, contudo variados graus de fibrose hepática podem permanecer ⁽¹⁾. A hepatite sifilítica de evolução arrastada, sendo uma entidade rara, pode revelar-se por um agravamento do estado geral e da icterícia, bem como por um agravamento analítico da função hepática, após o término da antibioterapia da sífilis congénita. O período de tempo necessário para que ocorra este agravamento não é conhecido, bem como a sua patogénese.

Os autores apresentam um caso de sífilis congénita com atingimento hepático, que desenvolveu um agravamento da disfunção hepática e da colestase após o tratamento anti-microbiano.

Caso Clínico

A. P. L. V., sexo feminino, nasceu em 21 de Junho de 2001, em V. N. de Gaia, fruto de uma gestação de termo, mal vigiada, com sífilis materna no terceiro trimestre não tratada (a serologia materna de sífilis do segundo trimestre era negativa). Ao nascimento pesava 2885 g, media 47 cm e tinha um perímetro craneano de 34 cm. Apresentava Apgar 4 ao primeiro minuto e 8 ao quinto minuto, tendo tido necessidade de reanimação não invasiva. Iniciou alimentação com leite de fórmula adaptada. Efetuou rastreio de fenilcetonúria e de hipotireoidismo congénito ao quinto dia de vida, o qual foi normal.

É internada aos 13 dias de vida por rinite, recusa alimentar e icterícia colestática. Ao exame físico apresentava mau estado geral, icterícia, hipotonia generalizada, rinorreia purulenta e tiragem intercostal

Correspondência: Cláudia Maria Pereira Pedrosa
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar de V. N. Gaia
Rua Dr. Francisco Sá Carneiro 4400 – V. N. Gaia
Telefone: 223 795 051 – Fax: 223796 060

ligeira; sem fígado ou baço palpáveis. Leucocória mínima no olho direito e parésia dos membros inferiores.

A hemoglobina, bem como a contagem de leucócitos e de plaquetas encontravam-se dentro dos limites da normalidade. A bilirrubina total (BT) era de 282,1 $\mu\text{mol/l}$ e a directa (BD) de 251,3 $\mu\text{mol/l}$. A aspartato aminotransferase (AST) era de 914 U/l e a alanina aminotransferase (ALT) de 377 U/l. A radiografia torácica revelou um ligeiro infiltrado peri-hilar bilateral. A radiografia dos ossos longos mostrou metafisite dos úmeros e fêmures. O exame oftalmológico mostrou a presença de catarata polar congénita à direita. A hemocultura, a urocultura e o exame bacteriológico de líquido cefalorraquidiano (LCR) foram estéreis.

O VDRL («Venereal Disease Research Laboratory») materno obtido no dia do parto era reactivo. O LCR do recém-nascido mostrou um VDRL reactivo e associadamente apresentava proteinorraquia (393 mg/dl) e 32 leucócitos/ μl (60% de linfócitos e 40% de neutrófilos). Ao nível do soro do recém-nascido, o VDRL e o TPHA («*Treponema pallidum* Microhemagglutination Assay») também eram reactivos.

Foi instituída terapêutica para sífilis congénita com atingimento neurológico, através da administração de penicilina G cristalina (300 000 U/Kg/d), por via endovenosa, durante 14 dias. Nos primeiros dois dias foi administrada concomitantemente gentamicina (7 mg/Kg/d), até que as culturas bacterianas se demonstrassem estéreis.

Teve alta hospitalar aos 29 dias de vida, com persistência de hiperbilirrubinemia directa e de elevação das transaminases, após um declínio gradual das mesmas [AST: 388 U/l, AL T: 134 U/l, BT: 171 $\mu\text{mol/l}$, BD: 123,1 $\mu\text{mol/l}$, fosfatase alcalina (FA): 249 U/l].

Quatro semanas após ter completado o tratamento da sífilis congénita ocorreu um agravamento da colestase e da disfunção hepática (BT: 217,1 $\mu\text{mol/l}$, BD: 193,2 $\mu\text{mol/l}$, AST: 538 U/l, ALT: 234 U/l, FA: 445 U/l). Foi reinternada para estudo. Ao exame físico apresentava uma acentuação da tonalidade icterícia e fígado palpável 2 cm abaixo do rebordo costal na linha médio-clavicular direita, com bordo cortante, superfície lisa e consistência elástica; o baço mantinha-se impalpável. Sem outras alterações em relação ao exame físico anterior.

O hemograma, a proteína C reactiva e a função renal não apresentavam alterações. As proteínas séricas totais eram de 56 g/l e a albumina de 41 g/l. A gama-glutamil transferase (GGT) apresentava valores inferiores a 150 U/l. Apresentava INR («International Normalized Ratio») de 1,05 e taxa de normalidade de 93%.

Ocorreu uma diminuição do título de VDRL de 1/64 para 1/8 e o título de TPHA manteve-se em 1/80. Os marcadores de hepatite B e C e VIH (vírus da

imunodeficiência humana) tipo 1 e 2 foram negativos. As serologias do citomegalovírus, HSV (vírus herpes simplex) tipo I e II, EBV (vírus Epstein Barr), rubéola e toxoplasmose também se revelaram negativas. Os exames bacteriológicos de sangue e urina foram estéreis.

Excluiu-se a fibrose quística (doseamento sanguíneo de tripsina imuno-reactiva normal), a deficiência de al-antitripsina (doseamento de α 1-antitripsina sérica normal), a galactosemia (teste de Beutler normal), a intolerância hereditária à frutose (ausência de substâncias redutoras urinárias), os defeitos de glicosilação das glicoproteínas (doseamento de CDT normal), as doenças dos peroxissomas (doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa e longa normais), a tirosinemia e acidúrias orgânicas (ausência de succinilacetona urinária, doseamento de aminoácidos urinários e plasmáticos com ligeiro aumento da metionina).

A ecografia mostrou um fígado normodimensionado e de ecoestrutura também normal, com ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas e vesícula colapsada. O cintilograma hepatobiliar após administração endovenosa de 37 MBq de HIDA-^{99m}Tc revelou uma diminuição franca da captação hepática do radiofármaco e não eliminação deste a nível intestinal às 24 horas.

A biópsia hepática (Fig.1) revelou alterações histológicas compatíveis com hepatite de células gigantes, com expansão fibrosa dos espaços porta e com discreto infiltrado inflamatório polimórfico a nível destes espaços; ausência de sinais de proliferação dos ductos biliares; fibrose peri-celular e transformação giganto-celular dos hepatócitos; ausência de granulomas; colestase acentuada e siderose discreta em hepatócitos e células do revestimento sinusoidal; presença de focos de hematopoiese; ausência de glóbulos hialinos.

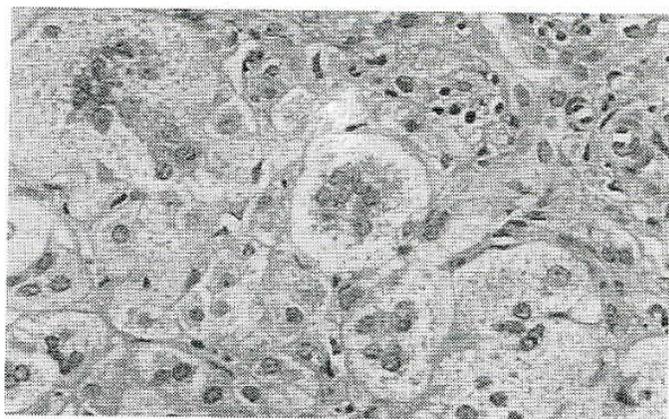


Fig. 1

Foi administrada terapêutica de suporte, tendo a evolução clínica sido desfavorável, com atraso de crescimento e de desenvolvimento psicomotor, após recusa alimentar persistente e vômitos esporádicos. Ocorreu uma

melhoria progressiva e lenta do apetite a partir dos quatro meses e meio. A icterícia desapareceu aos cinco meses e meio. Aos seis meses apresentava os seguintes parâmetros analíticos de função hepática: BT-26,7 $\mu\text{mol/l}$, BD-18,5 $\mu\text{mol/l}$, AST-62 U/l, ALT-52 U/l, FA-215 U/l.

Aos cinco meses a VDRL no LCR era não reactiva.

DISCUSSÃO

Os autores questionam a persistência de disfunção hepática no contexto de uma doença de evolução habitualmente favorável após a instituição da terapêutica adequada, como é a sífilis congénita. Contudo, não foi possível identificar outra causa de hepatite, apesar de uma investigação cuidadosa.

O diagnóstico de sífilis congénita é neste caso bem apoiado, pois um resultado positivo das provas não treponémicas associou-se a achados clínicos típicos de sífilis congénita como é a rinite e a metafisite dos ossos longos. Adicionalmente apresentava alterações no LCR indicativas de neurosífilis: VDRL reactivo, aumento da concentração de proteínas e da contagem de leucócitos⁽³⁾. A reactivação materna do VDRL no terceiro trimestre corrobora este diagnóstico.

O agravamento da hepatite, após um período de 4 semanas ao longo do qual nunca ocorreu normalização dos parâmetros analíticos de função hepatobiliar e durante o qual persistiu a icterícia, orientou para a hipótese mais provável de uma hepatite sifilítica persistente. Todavia, mediante um quadro de colestase em lactente de dois meses é necessário efectuar um diagnóstico (e tratamento) precoce dos distúrbios potencialmente tratáveis⁽⁴⁾, tais como a sépsis, a galactosemia, o hipotireoidismo e o pan-hipopituitarismo, nos quais um atraso de diagnóstico pode ter consequências catastróficas. Apesar de um rastreio negativo de hipotireoidismo congénito ao 5º dia de vida, foi obtido o doseamento de T4 e TSH os quais foram negativos.

De modo similar, o diagnóstico atempado e subsequente tratamento cirúrgico da atresia das vias biliares conduz a um melhor prognóstico, enquanto que o seu atraso leva a lesão hepatocelular irreversível e menor sobrevida a longo prazo⁽⁵⁾. O cintilograma não excretor não excluiu esta patologia, todavia o facto de as fezes nunca terem sido acólicas, tendo apresentado tonalidade variável ao longo do tempo, e a GGT sérica com valores < 150 U/l não apontam para este diagnóstico⁽⁵⁾. A biópsia também não apresentava sinais desta patologia.

A ecografia hepática não mostrou atingimento das vias biliares extra ou intra-hepáticas. O atingimento hepatocelular seria, então, a origem da colestase.

As consequências a longo prazo da hepatite sifilítica

congénita permanecem, ainda, desconhecidas⁽⁶⁾. Na realidade, este caso evidencia que o tratamento antibiótico apropriado não previne o desenvolvimento da hepatite neonatal e da colestase.

A hepatite sifilítica congénita grave raramente ocorre como uma hepatite grave pura, mas antes enquadra-se mais frequentemente num atingimento hepático dominante de uma sífilis multivisceral⁽⁶⁾. A hepatite sifilítica pode mesmo ter um desfecho fatal, por colestase grave ou diátese hemorrágica⁽⁶⁾.

Estão descritos na literatura⁽⁷⁾ dois casos clínicos de persistência de disfunção hepática, na forma de elevação das transaminases e da bilirrubina directa, após um agravamento inicial, durante 16 semanas e 3 semanas respectivamente, apesar de um tratamento adequado com penicilina. No primeiro caso a biópsia revelou a presença de hepatite de células gigantes. Em ambos os casos não foi identificada outra causa para a hepatite.

A escassez bibliográfica sobre esta complicação da sífilis congénita acentua o carácter raro desta entidade e dificultou o diagnóstico no caso clínico descrito. Devemos, pois, ter em mente esta possibilidade diagnóstica mediante um agravamento da função hepática após o tratamento de um caso de sífilis congénita com atingimento hepático.

É, ainda, importante referir que este caso é paradigma de que não deve ser dada alta hospitalar a nenhum recém-nascido sem determinação do estado serológico materno para a sífilis⁽³⁾.

BILIOGRAFIA

1. Sokol RJ. Medical management of neonatal cholestasis. In: Balistreri WF, Stocker JT. eds. *Pediatric Hepatology*. New York: Hemisphere Publishing Corporation, 1990: 42.
2. Saxoni F, Lapatsanis P, Pantelakis SN. Congenital syphilis: a description of 18 cases and reexamination of an old but ever-present disease. *Clin Pediatr* 1967; 6: 687.
3. Pickering LK, Peter G, Baker CJ, Gerber MA, MacDonald NE, Orenstein WA, Patriarca P. *Red Book 2000*. Barcelona: Medical Trends, 2001.
4. Sánchez PJ, Siegel JD. Neonatal Syphilis. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. *Oski's Pediatrics - Principles and Practice*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 438-42.
5. Arora NK, Kohli R, Gupta DK, Bal CS, Gupta AK, Gupta SD. Hepatic technetium-99mmebrofenin iminodiacetato scans and serum γ -glutamyl transpeptidase levels interpreted in series to differentiate between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *Acta Paediatr* 2001; 90: 975-81.
6. Noseda G, Roy C, Phan P, Harpey JP, Rodrigue D, Binet MH, Vaur C, Cille B. Insuffisance hépatique aiguë révélant une syphilis congénitale. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 445-6.
7. Shah MC. Congenital syphilitic hepatitis. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8 (12): 891-2.