

Colangite Esclerosante Neonatal Afectando Dois Irmãos

ERMELINDA SANTOS SILVA, CARMEN CARVALHO, ESMERALDA MARTINS,
FERNANDO PEREIRA (*), FREDERICO SILVESTRE (**), MARGARIDA MEDINA

Serviço de Pediatria e de Gastroenterologia () do Hospital de Crianças Maria Pia e
(**) Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António*

Resumo

Os autores descrevem o caso de dois irmãos afectados por colangite esclerosante neonatal, salientando as dificuldades de diagnóstico que conduziram num dos casos à realização desnecessária de derivação biliodesativa.

Fazem uma breve revisão dos casos publicados na literatura referindo os aspectos clínicos, bioquímicos, histopatológicos e radiológicos desta doença rara e de identificação recente.

A incidência em dois irmãos, à semelhança de outros casos familiares de publicações anteriores, chama a atenção para a importância de factores genéticos na etiopatogenia desta doença,

Palavras-Chave: Colestase neonatal, colangite esclerosante neonatal, atresia biliar.

Abstract

Two affected siblings are described, emphasizing the difficulties in diagnosis that led in one of them to an unnecessary, bilidigestive derivation.

We make a brief review of the published cases of neonatal sclerosing cholangitis focusing on the clinical, biochemical, pathological and radiological features of this uncommon and recently identified condition.

The familial occurrence in these two siblings and in previously reported cases, stresses the importance of genetic factors in the etiopathogeny of this rare disease.

Key-Words: Neonatal cholestasis, neonatal sclerosing cholangitis, biliary atresia.

Introdução

A colangite esclerosante neonatal é uma doença do tracto biliar rara e de etiologia obscura, com alguns aspectos clínicos, bioquímicos, histológicos e radiológicos sobreponíveis aos da colangite esclerosante primária. O diagnóstico definitivo afirma-se pela presença de aspectos radiológicos típicos das vias biliares ⁽¹⁾.

Amedee-Manesme et al descreveram pela primeira vez em 1987 ⁽¹⁾ oito casos de colestase com apresentação nas primeiras semanas de vida, resolução da icterícia antes dos seis meses e evolução ulterior para cirrose biliar entre os 2 e os 9 anos de idade. Havia consanguinidade em três destas famílias.

A colangiografia percutânea ⁽²⁾ efectuada entre os 8 meses e os 10 anos mostrou alterações típicas de colangite esclerosante, havendo em seis também alterações a nível

da via biliar extrahepática ⁽¹⁾. A histologia nestes doentes era dominada por fenómenos de fibrose portal e neoproliferação ductular, sobretudo após os 6 meses de idade, muito à semelhança do que se observa nas situações de atresia das vias biliares extrahepáticas. Em três casos era evidente uma maioria de espaços porta sem canal interlobular. Estes achados levantam a possibilidade de que a atresia biliar, a hipoplasia ductular e a colangite esclerosante neonatal possam ser expressões diferentes da acção de uma mesma noxa ante ou perinatal.

Em 1993 Baker et al ⁽³⁾ descreveram o caso de dois irmãos filhos de um casal com elevada consanguinidade, especulando sobre a possibilidade de uma anomalia genética transmitida de forma autossómica recessiva, aliás já sugerida pelo achado de consanguinidade em três das oito famílias anteriormente descritas.

Em 1994 Debray et al ⁽⁴⁾ revêem 56 casos de colangite esclerosante na criança, quinze de apresentação neonatal (incluindo os oito originalmente descritos por Amedee-Manesme et al). Havia consanguinidade em mais três

famílias além das já descritas, registando-se a existência de dois irmãos afectados.

Neste artigo descrevem-se dois irmãos, filhos únicos de um casal não consanguíneo, afectados por esta patologia.

CASO 1

J. C. M., sexo masculino, raça caucasiana, nascido em 04/11/92, natural e residente em Vila do Conde, admitido aos 30 dias de vida por icterícia colestática.

Segundo filho de pais saudáveis, não consanguíneos. Uma irmã (caso 2) afectada por colestase neonatal e submetida a colecistojejunostomia pelos 3 meses de idade pelo diagnóstico de atresia biliar tipo I.

Gestação vigiada, de termo, sem intercorrências. Cesariana electiva. Somatometria adequada à idade gestacional (Peso: 3040g. Comprimento: 49 cm, PC: 36 cm). Índice de APGAR 8 aos 5 minutos. Eliminação de mecónio nas 1.^{as} 24 horas. Icterícia discreta de início pelo 3.^o dia de vida sendo evidenciado o seu carácter colestático pelo 10.^o dia mantendo fezes pigmentadas. Ao exame objectivo aos 30 dias de vida apresentava bom estado geral, mucosas coradas, e icterícia da pele e escleróticas. Peso - 3350g. Estatura - 51 cm, P.C. - 37.5 cm. Facies incharacterístico. A auscultação cardíaca era normal. O fígado era palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito. Sem esplenomegalia. O exame neurológico e o exame do fundo ocular eram normais.

Da avaliação analítica inicial salientava-se: Hb - 12.7 g/dl, Leucócitos - 14400/mm³, Plaquetas - 269000/mm³; Tempo de protrombina - 12.3, Taxa de Protrombina - 96.1%, Tempo de tromboplastina parcial - 44.2, Ureia - 3.5 mmol/l, Creatinina - 36 mmol/l, Glicose - 5.0 mmol/l, Sódio - 139 mEq/l, Potássio - 4.8 mEq/l, Proteínas totais - 56 g/l, Albumina - 35 g/l, Colesterol total - 4.1 mmol/l, Bilirubina total - 5.5 mg/dl, Bilirubina directa - 4.6 mg/dl, TGO - 82 UI/L (N < 56), TGP - 47 UI/L (N < 39), γ GT - 140 UI/L (N < 45), Fosfatase alcalina - 319 UI/l (N < 1107).

Os exames de orientação diagnóstica efectuados revelaram: serologias do Grupo TORCH, sífilis e vírus da hepatite B negativas; aminoácidos séricos e urinários, amónia sérica, doseamento de α -1-antitripsina e prova de suor normais; o doseamento de ácidos biliares no sangue revelou um perfil compatível com a existência de colestase; a ecografia hepatobiliar evidenciou apenas a presença de hepatomegalia homogénea; a biópsia hepática efectuada aos 30 dias de vida mostrou um marcado alargamento dos espaços porta por fibrose e proliferação ductular marcada.

A evolução clínica (sob terapêutica com ácido ursodesoxicólico desde os 30 dias de vida) foi para o

desaparecimento da icterícia e coloração normal das fezes pelos 6 meses de idade, na ausência de prurido, e com razoável crescimento estaturoponderal. Ao mesmo tempo constatou-se a instalação progressiva de hepatoesplenomegalia e circulação colateral abdominal.

A evolução analítica caracterizou-se por uma razoável preservação das funções de síntese hepática e por uma elevação progressiva da γ GT (bilirrubina total - 2.1 mg/dl, bilirrubina directa - 2.0 mg/dl, TGO - 120 UI/L, TGP - 60 UI/L, γ GT - 580 UI/L).

A biópsia hepática efectuada aos 7 meses de vida mostrou intensa fibrose portal unindo os espaços porta delimitando nódulos e exuberante proliferação ductular. Aos 14 meses de idade foi realizada uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), que evidenciou um colédoco de 1.5 mm de diâmetro, coto cístico e vesícula sem alterações, e a árvore biliar intra-hepática pouco preenchida com pequenas irregularidades do contorno, aspectos sugestivos de colangite esclerosante.

A evolução ulterior foi para cirrose biliar com colestase ligeira, preservação das funções de síntese hepática, e hipertensão portal com varizes esofágicas, tendo sido recentemente submetido a transplante hepático com sucesso no Centro de Transplante dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

CASO 2

L. A. C. M., sexo feminino, raça caucasiana, nascida em 07/07/86, natural e residente em Vila do Conde, admitida aos 64 dias de vida por icterícia colestática.

Primeira filha de pais saudáveis, não consanguíneos. Gestação de termo, vigiada, sem intercorrências. Parto eutócico, hospitalar. Somatometria adequada à idade gestacional (peso - 3650 g). Índice de APGAR 10 aos 5 minutos. Eliminação de mecónio nas primeiras 24 horas de vida. Aleitamento materno exclusivo.

Icterícia de aparecimento no 2.^o dia de vida, submetida a fototerapia durante 3 dias e fenobarbital oral. Início do carácter colestático difícil de estabelecer, tendo sido referenciada à Consulta de Cirurgia Pediátrica do Hospital de Crianças Maria Pia por suspeita de atresia das vias biliares extrahepáticas.

Ao exame objectivo na admissão constatou-se deficiente progressão ponderal (peso - 4150 g), icterícia da pele e escleróticas e mucosas coradas. Fácies incharacterístico. Auscultação cardíaca normal. Fígado palpável 3 cm abaixo do rebordo costal direito e ausência de esplenomegalia. Exame neurológico e fundo ocular normais.

Da avaliação analítica inicial salientava-se: Hb - 11.4 g/l, Leucócitos - 12700/mm³ (N - 22%), Plaquetas - 563000; Velocidade de sedimentação na 1.^a hora - 9 mm;

Tempo de protrombina - 13", Taxa de protrombina - 109%, Tempo de tromboplastina parcial - 21"; Bilirrubina total - 8.8 mg/dl, Bilirrubina directa - 6.5 mg/dl, TGO - 205 UI/L (N<56), TGP - 110 UI/L (N<39), γ GT - 930 UI/L (N<45), Fosfatase alcalina - 334 UI/L (N<936), Colesterol total - 10 mmol/l, Proteínas totais - 60 g/l, Albumina - 40.8 g/l, Ureia, Creatinina e Glicose normais.

Os exames de orientação diagnóstica revelaram: Serologias para o grupo TORCH, sífilis e vírus da hepatite B negativas, urocultura estéril, doseamento de α -1-antitripsina normal.

Clinicamente foi constatado o carácter flutuante da icterícia e a presença de fezes com pigmento. A cintigrafia hepatobiliar com IDA mostrou passagem de contraste para o intestino aos 15 minutos. Aos 86 dias de vida foi realizada uma biópsia hepática cirúrgica e uma colangiografia peroperatória (atrésia biliar tipo I?), tendo sido efectuada no mesmo tempo operatório uma colecistojunostomia transmesocólica em Y de Roux. A biópsia hepática mostrou um importante alargamento dos espaços porta com septos portoportais e proliferação ductular, bem como transformação gigantocelular proeminente dos hepatócitos e colestase celular e canalicular.

A evolução foi para a resolução completa da icterícia em poucas semanas. Ulteriormente, constatou-se a instalação lenta mas progressiva de um quadro de cirrose biliar com hipertensão portal, prurido ligeiro controlado com colestiramina oral, e um excelente desenvolvimento estaturoponderal. Analiticamente, manteve sempre valores bastante elevados de γ GT.

Aos 6 anos de idade, na sequência do nascimento do irmão afectado de colestase neonatal (caso 1), o seu processo clínico foi revisto e o diagnóstico de atrésia biliar tipo I posto em causa. Nesta altura, foi efectuada uma prova de suor que foi normal. Aos 8 anos de idade foi efectuada uma colangipancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) que mostrou um colédoco fino (diâmetro 1.5 mm), vesícula contrastada com colecistojunostomia patente e opacificação imediata da ansa jejunal, via biliar intrahepática pouco preenchida e irregular, com dilatações focais e discretas estenoses. Estes aspectos radiológicos são compatíveis com o diagnóstico de colangite esclerosante.

Em Setembro de 1996 foi submetida com êxito a transplante hepático no Centro de Transplante dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Discussão

O diagnóstico diferencial dos síndromes colestáticos neonatais constitui um desafio pela diversidade de patologias que podem estar na sua origem⁽⁵⁾. Na abordagem

diagnóstica destas situações é mandatária a rápida distinção entre situações médicas e cirúrgicas (atrésia biliar, quisto do colédoco). O diagnóstico de atrésia das vias biliares extrahepáticas (AVBEH) nem sempre é fácil, dado o seu quadro clínico e analítico ser semelhante ao das situações de colestase intrahepática severa. A presença de fezes indubitavelmente pigmentadas (classificadas como tal por observador experiente) e a passagem intestinal de contraste no scanning com IDA são elementos importantíssimos na exclusão por meios não invasivos da AVBEH; contudo a sua ausência não é suficiente para afirmar o diagnóstico.

No caso 2 estes elementos não foram devidamente ponderados, valorizando-se por outro lado excessivamente o quadro histológico, e tal como em outros casos da literatura^(1, 3, 4) a doente foi submetida desnecessariamente a derivação biliodigestiva. É de salientar que na maioria dos casos a histologia hepática não permite o diagnóstico diferencial entre AVBEH e colangite esclerosante neonatal. A colangiografia é o único meio de diagnóstico sendo o padrão radiológico melhor demonstrado por colecistografia percutânea ou por colangiografia pancreática retrógrada endoscópica (CPRE), uma vez que a colangiografia peroperatória pode não permitir preenchimento suficiente dos ductos extra ou intrahepáticos como aconteceu no caso 2. O nascimento de um irmão afectado por uma patologia semelhante conduziu à revisão deste caso e ao questionar do diagnóstico.

A evolução clínica do irmão (caso 1) por nós observado desde o início, era incompatível com o diagnóstico de AVBEH. Excluimos então patologias que podem cursar com colestase intrahepática severa e grande atingimento ductular, sobretudo as de carácter familiar: défice de alfa-1-antitripsina, fibrose quística, défices de síntese dos ácidos biliares. A hipoplasia não sindrómica dos ductos biliares intrahepáticos e a doença de Byler eram incompatíveis com os aspectos histológicos da doença. Contra esta última militavam também a ausência de prurido e a elevação da γ GT. A CPRE efectuada nos dois irmãos mostrou os aspectos radiológicos típicos de colangite esclerosante⁽²⁾, mais evidentes como seria de esperar no caso 2. A pesquisa de autoanticorpos foi negativa tal como nos casos descritos na literatura⁽⁴⁾.

A evolução destas crianças fez-se indolentemente para a cirrose biliar, o rapaz sob terapêutica com ácido ursodesoxicólico⁽⁶⁾ desde os 30 dias de vida. Ambos foram submetidos a transplante hepático⁽⁷⁾.

O facto de se tratar de dois irmãos poderá reforçar a importância de factores genéticos na etiopatogenia desta doença rara. O diagnóstico de colangite esclerosante neonatal pode ter assim implicações no aconselhamento genético.

O número crescente de casos descritos torna mandatória a sua inclusão no diagnóstico diferencial dos síndromes colestáticos neonatais.

BIBLIOGRAFIA

1. Amedee - Manesme O, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel M, Polonovski C, Baudon JJ, Beguet P, Alagille D. Sclerosing Cholangitis With Neonatal Onset. *J Pediatr* 1987; 111: 225-229.
2. Allendorph M, Werlin SL, Geenen JE, Walter JH, Venu RP, Stewart ET, Blank EL. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Children. *J Pediatr* 1987; 110: 206-211.
3. Baker AJ, Portmann B, Westaby D, Wilkinson M, Karani J, Mowat AP. Neonatal Sclerosing Cholangitis in Two Siblings: A Category of Progressive Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 1993; 17: 317-322.
4. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing Cholangitis in Children. *J Pediatr* 1994; 124: 49-56.
5. Whittington PF. Chronic Cholestasis of Infancy. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43 (1): 1-25.
6. Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, Weinzierl M, Pape GR, Sauerbruch T, Paumgartner G. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: A placebo - controlled Trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714.
7. Harrison J, McMaster P. The Role of Orthotopic Liver Transplantation in the Management of Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 1994; 20: 14S-19S.

Correspondência: Ermelinda Santos Silva
Serviço de Pediatria
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050 PORTO