

Hepatoesplenomegalia Neonatal: Para Além das Causas Comuns

Neonatal Hepatosplenomegaly: Beyond Common Causes

Patrícia Romão¹, Filipa Durão¹, Patrícia Janeiro², Joana Saldanha³

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:346-50

Resumo

As causas de hepatoesplenomegalia no período neonatal são diversas e determinam diferentes abordagens, pelo que o seu diagnóstico diferencial é essencial. Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido com 2 dias de vida, internado por hepatoesplenomegalia e trombocitopenia. Na observação destacava-se icterícia, opistótonos, polipneia e marcada hepatoesplenomegalia. Após exclusão de causas comuns e tratáveis de hepatoesplenomegalia neonatal, a presença de citopenias e envolvimento neurológico conduziu à investigação da doença de Gaucher, confirmada pela identificação da mutação c.1448T>C em homozigotia no gene *GBA*. Aos 20 dias de vida teve alta clinicamente estável e com tratamento de suporte. Posteriormente verificou-se uma evolução rápida da doença, tendo vindo a falecer aos 2 meses. Com a descrição deste caso os autores pretendem salientar a importância de considerar a doença de Gaucher no diagnóstico diferencial de hepatoesplenomegalia neonatal.

Palavras-chave: Doença de Gaucher/diagnóstico; Doença de Gaucher/genética; Doenças do Recém-Nascido; Esplenomegalia; glucocerebrosidase/genética; Hepatomegalia; Recém-Nascido

Abstract

There are various causes of hepatosplenomegaly presenting in the newborn period, which require different approaches. The authors report the case of a male newborn, admitted on the second day of life with hepatosplenomegaly and thrombocytopenia. Physical examination showed jaundice, opisthotonus, polypnoea and marked hepatosplenomegaly. After ruling out common and treatable diseases, the presence of cytopenias and neurological involvement led to investigation of Gaucher disease (GD), which was confirmed by identification of the mutation c.1448T>C in homozygosity in the *GBA* gene. The patient was discharged at 20 days old, clinically stable under supportive treatment. Rapid clinical deterioration led to his death at the age of two months. With this case report, the authors aim to highlight the importance of considering GD in the differential diagnosis of neonatal hepatosplenomegaly

Keywords: Gaucher Disease/diagnosis; Gaucher Disease/genetics; glucocerebrosidase/genetics; Hepatomegaly; Newborn; Infant, Newborn, Diseases/Splenomegaly

Introdução

As causas de hepatoesplenomegalia no período neonatal são diversas e determinam diferentes abordagens diag-

nósticas e terapêuticas. Clinicamente, no recém-nascido, define-se hepatomegalia quando o fígado é palpável pelo menos 3,5 cm abaixo do rebordo costal direito na linha médio-clavicular e esplenomegalia quando o baço é palpável pelo menos 2 cm abaixo do rebordo costal esquerdo.^{1,2} A presença de hepatoesplenomegalia deve motivar investigação etiológica uma vez que pode traduzir desde patologia transitória benigna a doença sistémica grave. Do ponto de vista fisiopatológico são consideradas cinco possíveis causas de hepatoesplenomegalia¹⁻³:

- Inflamação (infecções, toxinas, fármacos);
- Deposição excessiva de substâncias (glicogénio, lípidos, proteínas anormais, metais);
- Infiltração celular (neoplasia, infeções);
- Congestão vascular (insuficiência cardíaca, doença pericárdica restritiva, trombose da veia hepática);
- Obstrução biliar (atrésia biliar, quisto do colédoco).

O pedido de exames complementares deve assim ser orientado de forma lógica e escalonada, após uma história clínica e observação completas.^{1,2} Excluídas causas comuns e/ou tratáveis de hepatoesplenomegalia, deverá ser efetuada investigação etiológica específica de causas mais raras.¹⁻³

A doença de Gaucher, sendo uma doença de armazenamento lisossomal, apresenta-se frequentemente com hepatoesplenomegalia.⁴ É uma doença de transmissão autossómica recessiva que se caracteriza pela deficiência da enzima glucocerebrosidase (ou ácido- β -glucosidase), devido a existência de dois alelos mutantes no gene *GBA* localizado no cromossoma 21. A alte-

ração da atividade desta enzima leva à acumulação de glicolípidos nos lisossomas de células da linhagem dos macrófagos, as chamadas células de Gaucher, em vários tecidos e órgãos incluindo fígado, baço, medula óssea, sistema nervoso central e pulmão.⁵⁻⁷ Trata-se de uma entidade clinicamente heterogênea, sendo classificada em três subtipos com idade de apresentação, manifestações clínicas e prognóstico diferentes.⁸

A doença de Gaucher tipo 1, ou forma não-neuropática, representa mais de 90% de todos os casos descritos, com incidência variável de 1:40 000 a 1:86 000 e sobrevivência semelhante à da população em geral. Neste subtipo as manifestações clínicas resultam de alterações a nível do sistema hematopoiético, esquelético e órgãos viscerais. A doença de Gaucher tipo 2, ou neuropática aguda, e a doença de Gaucher tipo 3, forma juvenil ou neuropática crónica, apresentam envolvimento neurológico. A doença de Gaucher tipo 2 corresponde à forma mais grave e rara, representando menos de 1% dos casos de doença de Gaucher registados, com incidência de 1:150 000 e distribuição pan-étnica. Caracteriza-se por um envolvimento neurológico grave e precoce, rápida progressão e morte nos primeiros anos de vida.⁵⁻⁸ A doença de Gaucher tipo 3, tem incidência de 1:200 000 e corresponde a cerca de 7% dos casos de doença de Gaucher. A idade de apresentação é mais tardia e a sobrevivência mais longa em relação à de tipo 2.⁵⁻⁷

A hepatoesplenomegalia e as citopenias são comuns aos três subtipos, pelo que na sua presença a doença de Gaucher deve ser considerada.⁵

A raridade da doença de Gaucher tipo 2 torna o seu diagnóstico desafiante, particularmente no período neonatal, em que prevalecem outras causas de hepatoesplenomegalia, nomeadamente as infecciosas.³

Os autores descrevem o caso clínico de um recém-nascido com hepatoesplenomegalia diagnosticado com doença de Gaucher tipo 2.

Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, segundo filho de pais jovens não consanguíneos. Mãe de 31 anos com retinopatia de Valsava. Sem outros antecedentes familiares relevantes conhecidos. Gestação de 38 semanas e cinco dias, vigiada, sem intercorrências. Serologias maternas negativas para hepatite B e vírus de imunodeficiência humana (VIH) tipo 1 e 2. *Venereal disease research laboratory* (VDRL) negativo. Imunidade materna para rubéola e *citomegalovirus* (CMV) no primeiro trimestre, não imune a toxoplasmose. Pesquisa de *Streptococcus* do grupo B no exsudado vaginal e retal às 35 semanas

negativa. Durante a gestação foram efetuadas três ecografias, descritas como normais. Realizada cesariana eletiva por patologia oftalmológica materna. Índice de Apgar de 9/10/10 e somatometria ao nascer adequada (peso 3010 g, percentil 10-50; comprimento 52 cm, percentil 50-90; perímetro cefálico 33 cm, percentil 10-50) de acordo com as curvas somatométricas de *Tanis Fenton*. Na observação nas primeiras 24 horas de vida destacava-se icterícia e distensão abdominal marcada com fígado palpável 6 cm abaixo do rebordo costal direito e baço palpável até à fossa ilíaca esquerda. A avaliação laboratorial inicial revelou trombocitopenia (41 000 células/ μ L), hiperbilirrubinemia e aumento das enzimas hepáticas (bilirrubina total 12,2 mg/dL, aspartato aminotransferase 393 U/L) pelo que foi transferido, no segundo dia de vida, para um hospital com apoio perinatal diferenciado para investigação etiológica. Na observação na admissão, para além da icterícia e hepatoesplenomegalia já descritas (Fig. 1), apresentava polipneia sem alterações na auscultação cardiopulmonar e opistótonos com reflexos primitivos presentes e simétricos. Não se identificavam características dismórficas, lesões cutâneas ou evidência de hemorragia ativa. Na avaliação laboratorial de seguimento manteve trombocitopenia (valor mínimo 23 000 células/ μ L), sem atingimento de outras séries e com morfologia de sangue



Figura 1. Distensão abdominal com fígado palpável 6 cm abaixo do rebordo costal direito e baço palpável ao nível da fossa ilíaca esquerda.

periférico normal, hiperbilirrubinemia direta e aumento das aminotransferases (valor máximo no quinto dia de vida com bilirrubina total 15,4 mg/dL, bilirrubina conjugada 4,75 mg/dL, aspartato aminotransferase 695 U/L, alanina aminotransferase 127 U/L), sem alterações do valor de proteínas totais e albumina sérica, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT). Exame sumário de urina sem alterações. Parâmetros laboratoriais de infecção, hemocultura, urocultura e serologias para toxoplasmose, rubéola, CMV, vírus *herpes*, vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus da hepatite A e C negativos. A radiografia de tórax e o ecocardiograma não revelaram alterações. Na ecografia abdominal com Doppler não se identificou evidência de congestão vascular ou obstrução biliar, confirmando-se a existência de uma hepatoesplenomegalia homogênea. Considerando a hepatoesplenomegalia volumosa e na ausência de evidência de doença infecciosa, cardíaca, congestão vascular hepática ou obstrução biliar, foi iniciada a investigação de doenças do armazenamento. As doenças do metabolismo dos metais, como as associadas a sobrecarga de cobre e ferro, foram excluídas por níveis séricos normais de ferritina, ferro, cobre e ceruloplasmina. A existência de citopenia foi um dado relevante para a investigação de doença de Gaucher e a deficiência de glucocerebrosidase nos leucócitos (2,5 nmol/h/mg, valores de referência 5,9-17,2 nmol/h/mg) e o aumento da β -D-quitotriosidase no plasma (1269 nmol/h/mL, valores de referência 10-85 nmol/h/mL) foram compatíveis com esta doença. Aos 24 dias de vida, a análise molecular confirmou o diagnóstico de doença de Gaucher com a deteção da mutação patogénica c.1448T>C em homozigotia no gene *GBA*, o que permitiu orientação da família para consulta de aconselhamento genético.

Durante o internamento manteve acompanhamento multidisciplinar (neonatologia, doenças metabólicas, neuropediatria, neuroftalmologia e genética). Dada a gravidade da doença, com envolvimento neurológico e prognóstico reservado, não foi iniciada terapêutica de substituição enzimática. Permaneceu clinicamente estável com alimentação entérica exclusiva por tetina, sem suporte ventilatório ou aporte de oxigénio suplementar, necessitando apenas de fototerapia entre o terceiro e o sexto dia de vida. Ao 20º dia de vida teve alta para o domicílio com manutenção do seguimento multidisciplinar. Após a alta assistiu-se a uma rápida progressão da doença com agravamento da hepatoesplenomegalia e do quadro neurológico (Fig. 2), episódios frequentes de engasgamento com necessidade de alimentação por sonda nasogástrica, deficiente ganho ponderal (peso de 3750 g aos 2 meses, abaixo do percentil 3, segundo

a curva de crescimento da Organização Mundial de Saúde) e episódios de apneia. Faleceu aos 2 meses de vida, por disfunção hepática e insuficiência respiratória progressiva, no hospital da área de residência.



Figura 2. Opisthotonos.

Discussão

A presença de hepatoesplenomegalia num recém-nascido deve ser investigada. Na maioria dos casos, os dados da história clínica e da observação associados a uma avaliação complementar inicial conduzem a uma suspeita clínica que orientará os restantes exames complementares de diagnóstico e a necessidade de referência a um hospital com cuidados diferenciados. No caso descrito, apesar de não existirem dados da história familiar que fizessem considerar a necessidade de avaliação complementar específica de doença metabólica, como morte neonatal, doença hepática ou neurodegenerativa na família, a existência de hepatoesplenomegalia volumosa, só por si, justificava a consideração da hipótese diagnóstica de doença do armazenamento⁴ e a referência a um hospital com apoio perinatal diferenciado.¹

A avaliação complementar inicial, a realizar em todos os doentes, deve incluir hemograma com contagem de reticulócitos, esfregaço de sangue periférico, proteína C reativa, serologias para vírus hepatotrópicos (hepatite A, B e C, EBV, VIH) e grupo TORSCH, glicemia, função renal e ionograma sérico, bilirrubina total e direta, proteínas totais, albumina, fosfatase alcalina e aminotransferases séricas, TP e aPTT, análise sumária de urina, hemocultura, urocultura e ecografia abdominal com estudo Doppler.¹⁻³ Considerando a existência de polip-

neia, no caso apresentado foram realizadas radiografia de tórax e um ecocardiograma para pesquisa de doença pulmonar e cardíaca.

Após exclusão das causas infecciosas mais comuns e das causas que poderiam necessitar de tratamento urgente, como atresia das vias biliares ou doença pericárdica restritiva,^{1,3} foi iniciada uma avaliação complementar específica que incluiu as doenças do armazenamento.

As doenças do metabolismo dos metais foram excluídas. As doenças por envolvimento dos peroxissomas eram pouco prováveis na ausência de dismorfias, convulsões e hipotonia grave.⁹ A colestase neonatal, embora já tenha sido descrita como manifestação precoce de doença de Gaucher tipo 2 é, na maioria dos casos, transitória e pouco específica.¹⁰ A associação de hepatoesplenomegalia e trombocitopenia determinou a suspeita diagnóstica de doença de Gaucher.

O início no período neonatal e o envolvimento neurológico eram sugestivos de doença de Gaucher tipo 2, que apesar de se poder manifestar logo no período pré-natal, surge mais frequentemente em latentes entre os 4 e 5 meses de idade. Para além de opistótonos, a sintomatologia neurológica pode incluir crises epiléticas, hipertonia, estrabismo, apneia, dificuldades na sucção e deglutição e atraso do desenvolvimento psicomotor progressivo.^{7,8,11} Pode também apresentar-se com hidropsia fetal não imune, ictiose neonatal, microcefalia ou artrogripose, caracterizando nestes casos uma forma de doença de Gaucher tipo 2 conhecida por forma perinatal letal, com morte nos primeiros meses de vida.¹¹ Neste subtipo de doença de Gaucher, a progressão da doença é rápida e conduz à morte nos primeiros 2 anos de vida, sobretudo devido ao envolvimento pulmonar por aspirações recorrentes ou, menos frequentemente, por doença pulmonar infiltrativa.^{7,8,11} O estabelecimento precoce de um diagnóstico correto é fundamental para uma adequada abordagem do doente e para o aconselhamento genético com eventual diagnóstico pré-natal em gestações futuras.^{7,12}

Para confirmação do diagnóstico de doença de Gaucher é necessário documentar a deficiência enzimática (método *gold standard*) e a sequenciação do gene *GBA*. A avaliação da deficiência enzimática é habitualmente medida nos leucócitos em sangue periférico, eventualmente colhido em cartão de filtro, e não parece existir correlação entre o seu nível e o tipo ou a gravidade da doença de Gaucher.^{7,11}

O doseamento da β -D-quitotriosidase no plasma, um biomarcador muito aumentado na doença de Gaucher, é útil para o diagnóstico e seguimento da resposta à terapêutica.⁷ A biopsia medular, não estando indicada por rotina, permite identificar as células de Gaucher.⁷

Em cerca de 99% dos doentes com doença de Gaucher é encontrada a mutação causal na sequenciação do gene *GBA*. A correlação entre o genótipo e o fenótipo não está estabelecida, sendo conhecidas mais de 50 mutações na doença de Gaucher tipo 2.^{7,11}

A abordagem terapêutica continua a revelar-se o grande desafio da doença de Gaucher tipo 2. Embora a terapêutica de substituição enzimática seja recomendada na doença de Gaucher tipo 1 pelo seu efeito benéfico nas alterações hematológicas e organomegalias, esta não atravessa a barreira hematoencefálica, não tendo qualquer efeito nas manifestações neurológicas e na esperança média de vida. Por outro lado, a administração intra-tecal da enzima também não se associou a benefícios neurológicos.^{11,12} Desta forma, a terapêutica de substituição enzimática não está indicada nos doentes com doença de Gaucher e envolvimento neurológico. A abordagem da doença de Gaucher tipo 2 baseia-se no tratamento de suporte, sendo o acompanhamento multidisciplinar essencial na melhoria da qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares.^{7,8,12}

Apesar das causas de hepatoesplenomegalia neonatal serem diversas e da doença de Gaucher tipo 2 ser uma entidade muito rara, os autores alertam para a necessidade de a considerar na presença de citopenias e envolvimento neurológico. Salientam também que o diagnóstico precoce tem implicações na abordagem do doente e no aconselhamento genético.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- A hepatoesplenomegalia neonatal é um achado pouco frequente na prática clínica.
- A sua etiologia é diversa e determina diferentes tipos de abordagens, pelo que o diagnóstico diferencial é essencial.
- Pode surgir no contexto de inflamação ou infeção, deposição excessiva de substâncias não degradadas, infiltração celular, congestão vascular e obstrução biliar.
- Uma causa rara de hepatoesplenomegalia, a doença de Gaucher tipo 2, apesar de não responder aos tratamentos atualmente disponíveis, pode ser objeto de aconselhamento genético familiar.
- A doença de Gaucher é uma entidade a considerar num recém-nascido com um quadro progressivo de hepatoesplenomegalia associada a citopenias e envolvimento neurológico.
- A abordagem multidisciplinar é essencial.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Sara Dias Leite
saradiasleite@hotmail.com
Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Av. Noruega, Lordelo, 5000-508 Vila Real

Recebido: 19/02/2016

Aceite: 20/02/2017

Referências

1. Junquera C, Belinchón P. Hepatosplenomegalia [consultado em 29 de novembro de 2015]. Disponível em: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-hepatoesplenomegalia.pdf>
2. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev* 2000;21:303-10.
3. Bartolo GM. Hepatomegalia. *Pediatr Integral* 2015;19:180-97.
4. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 2009;123:1191-207.
5. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:37-50.
6. Hughes D. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis [consultado em 29 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/>
7. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: The metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12:72-81.
8. Belmatoug N, Stirnemann J. Gaucher disease type 2 [consultado em 29 de novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.orpha.net/>
9. Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1421-9.
10. Elias AF, Johnson MR, Boitnott JK, Valle D. Neonatal cholestasis as initial manifestation of type 2 Gaucher disease: A continuum in the spectrum of early onset Gaucher disease. *JIMD Rep* 2012;5:95-8.
11. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:75-84.
12. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2015;114:110-22.