



ARTIGO ORIGINAL

Colestase neonatal e infecção por citomegalovírus: formas de apresentação clínica e histopatológica

*Neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection:
clinical and histopathologic forms*

Orneyde A. Passos¹, Maria I. M. Fernandes², Livia C. Galvão², Sérgio Zucoloto³,
Regina Sawamura⁴, Helena A. S. Goldani⁴

Resumo

A infecção pelo citomegalovírus é sintomática em apenas 10% dos casos. Os achados mais frequentes são a colestase e a hepatoesplenomegalia. Foram estudados 10 pacientes que apresentavam quadro de colestase neonatal associada à infecção pelo citomegalovírus. A maioria apresentava aumento de aminotransferases e alterações discretas na função hepática. Os achados histopatológicos foram de normalidade, hepatite de células gigantes, proliferação de ductos biliares (confundindo com a atresia de vias biliares extra-hepáticas) e ductopenia. A evolução dos pacientes foi variável, desde desaparecimento dos sintomas (2 pacientes) até óbito (2 pacientes). Pela possibilidade do quadro histopatológico se confundir com o da atresia de vias biliares extra-hepáticas, é necessário que a investigação da causa da colestase neonatal, incluindo a pesquisa para infecção pelo citomegalovírus, seja realizada o mais rápido possível.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(3):159-163: infecção por citomegalovírus, colestase neonatal, atresia de vias biliares extra-hepáticas.

Introdução

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) é frequente na população geral e pode ocorrer nos períodos pré-natal, perinatal ou pós-natal. Ao contrário do que ocorre na rubéola e na toxoplasmose, o CMV pode infectar o feto mesmo na presença de anticorpos maternos, através da reativação de vírus latentes da mãe. Apenas 10% dos casos de infecção congênita apresentam sintomas ao nascer, sendo a hepatoesplenomegalia e a colestase os achados

Abstract

Cytomegalovirus infection is symptomatic in only 10% of cases. The most frequent findings are cholestasis and hepatosplenomegaly. Ten patients who presented neonatal cholestasis associated with cytomegalovirus infection were studied. The majority had elevation of serum aminotransferases and mild abnormality of hepatic function. The histopathologic findings were: normal, giant cell hepatitis, bile duct proliferation (confused with extrahepatic biliary atresia) and ductopenia. The clinical course of the patients varied from disappearance of the symptoms (2 cases) to death (2 cases). Because of the possibility of confusing the histologic findings with extrahepatic biliary atresia, the etiology of neonatal cholestasis, including cytomegalovirus infection, should be determined as soon as possible.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(3):159-163: cytomegalovirus infection, neonatal cholestasis, extrahepatic biliary atresia.

mais constantes. Apenas 1 a 2% dos casos apresentam infecção generalizada¹.

Os achados histológicos no fígado são variáveis, desde ausência de alterações até hepatite com fibrose portal¹⁻⁴.

Os quadros de atresia de vias biliares extra-hepáticas (AVBEH) e hepatite por CMV podem apresentar sobreposição clínica, laboratorial e/ou histológica, dificultando o diagnóstico diferencial entre essas entidades².

Este trabalho tem por objetivo analisar os pacientes com quadro clínico-laboratorial de colestase neonatal associado à infecção pelo CMV.

Casística e Métodos

Foram estudados, retrospectivamente, 10 pacientes atendidos no Departamento de Puericultura e Pediatria do

1. R3 de Pediatria em Gastroenterologia Pediátrica *

2. Professora Doutora *

3. Professor Adjunto **

4. Médica Assistente *

* Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP.

** Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, no período de 1980 a 1994, com quadro clínico laboratorial de colestase neonatal e infecção pelo CMV.

Todos os pacientes apresentavam icterícia com aumento de bilirrubina direta maior ou igual a 20% da total, colúria e/ou acolia fecal e hepatomegalia. A infecção pelo vírus foi confirmada por um ou mais dos seguintes exames laboratoriais: isolamento do CMV na urina, através da cultura celular de fibroblastos humanos pelo método convencional (presença de efeito citopático); detecção do genoma viral por reação de polimerização em cadeia (PCR); sorologia positiva através da detecção de IgM ou IgG por imunofluorescência indireta; e presença de corpúsculos de inclusão no exame histológico^{1,5}.

Os exames de rotina, realizados no serviço, para diagnóstico etiológico da colestase são tubagem duodenal (3 amostras), ultra-som abdominal, gamacintilografia hepato-biliar, testes sorológicos para sífilis, vírus da hepatite B, toxoplasmose, rubéola, CMV, dosagem sérica de a1 anti-tripsina (normal 82-145 IU/ml), triagem para erro inato de metabolismo na urina, pesquisa de substâncias reductoras na urina e cultura de urina para CMV.

Na maioria dos pacientes, a avaliação laboratorial realizada na época do diagnóstico e durante a evolução do quadro incluiu determinação da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamil transpeptidase (gamaGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), proteínas totais (PT) e frações e tempo de protrombina.

Seis pacientes (54,5%) foram submetidos à análise histopatológica. O tecido hepático foi obtido em dois

destes por necrópsia, em 2 por laparotomia e nos outros 2 por biópsia percutânea. Os fragmentos foram fixados por imersão em solução de formol a 10%, incluídos em parafina. Foram obtidos cortes seriados de 5µm de espessura e corados pela hematoxilina e eosina, tricrômio de Masson, reticulina e ácido periódico de Schiff (PAS). Algumas vezes, foi necessário utilizar outras colorações para pigmentos e fungos.

A avaliação nutricional foi feita segundo a classificação de Gomez⁶, utilizando-se como padrão de normalidade a curva do National Center for Health Statistics Growth curves for children⁷.

Resultados

Quatro pacientes (40%) eram do sexo masculino e 6 (60%) do feminino. O peso de nascimento variou de 1000 a 4130g com mediana de 2740g. A idade de aparecimento dos sintomas variou de 1 a 20 dias (mediana= 4 dias) e a idade de diagnóstico de 28 a 170 dias (mediana= 86 dias).

A história clínica dos 10 pacientes estudados mostrou que 9 deles (90%) apresentavam icterícia e colúria mantidas desde o nascimento, sendo que destes, 5 (50%) apresentavam também acolia fecal e 1 (10%) hipocolia. O outro paciente teve quadros intermitentes de icterícia, colúria e acolia fecal desde o nascimento. Quanto ao estado nutricional, 2 (20%) apresentavam desnutrição protéico-calórica grau I, 3 (30%) grau II, 3 (30%) grau III e 2 (20%) estavam bem nutridos na época do diagnóstico, como mostra a Tabela 1.

A avaliação laboratorial na época do diagnóstico mostrou grandes aumentos de aminotransferases (AST de 8

Tabela 1 - Avaliação nutricional, manifestações clínicas e evolução de 10 pacientes com colestase neonatal e infecção pelo CMV

Pacientes	Clínica	Estado Nutricional	Manifestações Extra-hepáticas	Evolução
1	colestase*, hepatomegalia	DPC I	-	assintomático
2	colestase, hepatoesplenomegalia	DPC III	-	assintomático
3	colestase, hepatomegalia	DPC I	-	hepatomegalia
4	colestase, hepatomegalia	DPC III	insuficiência respiratória, edema agudo	óbito
5	colestase, hepatoesplenomegalia	DPCIII	petéquias, pneumonite, incompatibilidade Rh	óbito
6	colestase, hepatomegalia	DPC II	-	hepatopatia crônica, retardo DNPM
7	colestase, hepatoesplenomegalia	DPC II	petéquias	hepatomegalia, retardo DNPM
8**	colestase hepatoesplenomegalia	eutrofia	-	assintomático
9***	colestase hepatomegalia	DPC II	-	hepato esplenomegalia
10	colestase intermitente, hepatomegalia	eutrofia	-	hepatopatia crônica

* colestase: definida pela presença de icterícia, colúria e hipo e/ou acolia fecal

** deficiência de a1 anti-tripsina associada

*** toxoplasmose congênita associada

vezes e ALT de 3 vezes em média), como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação laboratorial na época do diagnóstico em 10 pacientes com colestase neonatal e infecção pelo CMV

Exame	Mediana	Varição	Normal
AST	170,1	66 a 880	0 a 21 U/l
ALT	143	45 a 516	10 a 41 U/l
gGT	59,5	32 a 105	Fem. 4 a 18 U/l Masc. 6 a 28 U/l
FA	726	469 a 859	até 400 U/l
BT	8,15	2,7 a 28,8	0,3 a 1,0 mg%
BD	3,2	1,2 a 12,9	0,1 a 0,3 mg%
PT	6,17	5,6 a 7,7	6 a 8 g%
Albumina	4,35	2,9 a 4,69	4 a 5,5 g%
TP-INR	1,3	0,8 a 1,4	0,8 a 1,2

Os exames laboratoriais para comprovação da infecção pelo CMV estão apresentados na Tabela 3, mostrando que a maioria dos pacientes submetidos a exames sorológicos apresentavam IgM e IgG positivas.

Tabela 3 - Avaliação para diagnóstico da infecção pelo CMV nos 10 pacientes com colestase neonatal

Pacientes	IgM	IgG	Urina	C.I.C.T.*
1	>1 : 10	1:1000	PCR +	-**
2	>1 : 10	1:256	-	-
3	>1 : 10	1:200	+	-
4	-	-	-	fígado e outros
5	-	-	-	glândula salivar
6	>1 : 10	1:256	negativa	-
7	negativo	1:800	+	-
8	≥1 : 10	1:256	-	-
9	>1 : 10	1:256	negativo	fígado
10	>1:10	-	-	-

* Corpúsculos de inclusão citomegálica tecidual

** Não determinado

Quanto à forma de apresentação da infecção, 7 (70%) tinham apenas doença hepática e 3 (30%) tinham doença generalizada. A evolução mostrou que 3 (30%) tornaram-se assintomáticos e sem seqüela hepática, 5 (50%) apresentaram graus variáveis de comprometimento hepático e 2 (20%) evoluíram para o óbito devido à doença. Um dos pacientes que evoluiu com hepatopatia crônica foi a óbito por aspiração broncopulmonar.

Dois pacientes (pacientes 8 e 9) tinham outra doença associada que também pode comprometer o fígado, (deficiência de a1 anti-tripsina e toxoplasmose congênita,

respectivamente). O primeiro, atualmente com 11 meses de idade, permanece assintomático sem qualquer alteração hepática, e o segundo mantém hepatoesplenomegalia com aumento das aminotransferases (AST=160 U/l, ALT=151 U/l) e fosfatase alcalina de 919 U/l e está em tratamento específico para toxoplasmose.

Um dos pacientes que teve doença generalizada permanece com hepatomegalia discreta, aumento leve de aminotransferases (AST=63 U/l e ALT=103 U/l) além de retardo no desenvolvimento neuro-psicomotor (DNPM).

O grau de comprometimento hepático encontrado na evolução foi variável. Dois pacientes se comportaram clínica, laboratorial e histologicamente como AVBEH, evoluindo para hepatopatia crônica e insuficiência hepática. Um paciente permanece anictérico com fígado aumentado (5cm do rebordo costal direito e do apêndice xifóide), sem esplenomegalia, com função hepática preservada (PT=7,0g%; albumina=4,27g% e INR=1,0), mas com aumento discreto de aminotransferases (AST=56 U/l, ALT=64U/l).

A análise histopatológica do fígado mostrou que a maioria dos pacientes apresentava quadro de colestase com formação de lagos biliares, em apenas 2 foram vistos corpúsculos de inclusão no fígado, 2 apresentaram proliferação de ductos biliares e 2 hipoplasia de ductos biliares como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - Achados histopatológicos no fígado em 6 pacientes portadores de colestase neonatal e infecção pelo CMV

Pacientes	4	5	6	8	9	10
Achados						
lagos biliares	+	-	+	+	+	+
hepatite células gigantes	-	+	-	+	-	+
corpúsculos inclusão no fígado	+	-	-	-	+	-
hipoplasia de ductos biliares	+	-	-	+	-	-
fibrose	-	+	+	-	+	+
necrose	-	+	-	+	+	-

Discussão

As alterações hepáticas na infecção pelo CMV têm sido encontradas tanto em infecções congênicas quanto em infecções adquiridas².

Os achados histológicos no fígado são variáveis: normalidade, leve transformação gordurosa, hepatite com transformação de células gigantes, fibrose portal, proliferação de ductos biliares e diminuição dos ductos biliares intra-hepáticos^{1-4,8}. Os corpos de inclusão citomegálica podem ser encontrados nas células hepáticas, no epitélio

dos ductos biliares ou no endotélio vascular². A presença de corpúsculos de inclusão citomegálica no fígado, é patognomônico na demonstração de que o CMV foi responsável pela lesão hepática, mas não é obrigatório que esteja presente em todos os casos. No presente estudo, apenas 2 (33,3%) dos pacientes estudados submetidos à análise histopatológica apresentaram corpúsculos de inclusão no fígado.

Dos 10 pacientes estudados, oito (80%) não apresentavam nenhum outro fator, exceto a infecção pelo CMV, que pudesse ser responsável pela colestase. Outros dois pacientes tinham associados à infecção, deficiência de α 1 anti-tripsina e toxoplasmose congênita. Neste último a histopatologia hepática mostrou presença de corpúsculos de inclusão citomegálica, o que reforça a idéia de que o CMV era, com certeza, um dos agentes causadores da lesão hepática.

As dificuldades no diagnóstico diferencial entre hepatite neonatal e obstrução biliar extra-hepática a nível histológico são bem conhecidas. A proliferação ductular é considerada o critério mais fidedigno para a diferenciação entre as duas entidades². Alguns pacientes apresentam quadro histológico muito semelhante ao encontrado na obstrução biliar extra-hepática, devido à proeminente proliferação de ductos biliares, dificultando muito a diferenciação entre as duas², como observado em dois dos pacientes estudados. Nestes, o diagnóstico não foi esclarecido pelo exame histopatológico e foram então submetidos à laparotomia exploradora e colangiografia, que mostraram vias biliares extra-hepáticas pérvias.

Em alguns casos ocorre diminuição no número de ductos biliares, provavelmente por dano direto da infecção pelo CMV, levando à sua destruição^{3,7}. A obstrução funcional também pode ocorrer e não é incomum, sendo, presumivelmente, mediada pela obstrução mecânica do lúmen canalicular pelas células edemaciadas e infectadas pelo CMV⁸. Parece haver afinidade do CMV pelo epitélio do ducto biliar de causa não esclarecida⁸. Dois dos pacientes estudados apresentaram esse quadro histopatológico.

A literatura mostra que o prognóstico da hepatite por CMV geralmente é bom, sendo improvável o desenvolvimento de hepatopatia crônica, e casos fatais são raros^{2,4}. Entretanto, dois dos pacientes estudados evoluíram para hepatopatia crônica e insuficiência hepática e apresentaram quadro histopatológico indistinguível da AVBEH com intensa proliferação ductular. Os dois pacientes que evoluíram para o óbito devido à infecção pelo CMV, tiveram como manifestação inicial doença generalizada.

Existe a hipótese de que a hepatite neonatal, a atresia de vias biliares extra-hepáticas e o cisto de colédoco sejam manifestações possíveis de uma única doença básica denominada de colangiopatia obstrutiva infantil. Essa doença seria o resultado de uma agressão ao tecido hepático e aos ductos biliares, provavelmente de origem viral que levaria a um processo inflamatório com conseqüente dificuldade para drenagem do fluxo biliar, provocando assim,

uma proliferação dos ductos biliares intra-hepáticos. À medida que o processo avança, a inflamação se torna mais intensa e surge a fibrose que destrói os ductos biliares levando a uma ductopenia¹⁰. Existem indícios de que o CMV seja um dos vírus causadores dessa entidade devido aos achados tanto de proliferação de ductos biliares intra-hepáticos^{2,9,10} quanto da sua diminuição na hepatite por CMV^{3,8}, como já discutido acima.

O tratamento da infecção pelo CMV praticamente só tem sido usado em pacientes imunodeprimidos, devido à toxicidade do medicamento e pelo fato de que a diminuição da população viral e da excreção do vírus é temporária, com regressão para o estágio inicial pouco tempo após a suspensão da droga¹¹. Além disso, não existem estudos definidos mostrando que, no caso da hepatite por CMV, os pacientes seriam beneficiados pelo seu uso.

É essencial frisar a importância da investigação precoce dos pacientes com colestase neonatal, incluindo pesquisa para infecção por CMV, uma vez que pode haver grandes dificuldades no diagnóstico diferencial entre hepatite neonatal por CMV e atresia de vias biliares extra-hepáticas, sendo que, neste último caso, o diagnóstico precoce pode trazer algum benefício para o paciente através da correção cirúrgica. Entretanto, o encaminhamento para unidades de saúde em condições de prosseguir na investigação ainda tem sido tardio, como demonstrado pela diferença entre a mediana da idade de início dos sintomas e a do diagnóstico encontrada neste estudo.

Referências bibliográficas

1. Pannuti CS. Citomegalia. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM. *Infectologia Pediátrica*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1993: 367-75.
2. Lurie M, Elmalach I, Schuger L, Weitraub Z. Liver findings in infantile cytomegalovirus infection: similarity to extrahepatic biliary obstruction. *Histopathology* 1987; 11: 1171-80.
3. Finegold MJ, Carpenter RJ. Obliterative cholangitis due to cytomegalovirus: a possible precursor of paucity of intrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 1982; 13: 663-5.
4. Dresler S, Linder D. Noncirrhotic portal fibrosis following neonatal cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr* 1972; 93: 887-8.
5. Yamamoto AY, Gonçalves AL, Figueiredo LTM, Carlucci RH. Aspectos clínicos observados em crianças apresentando anticorpos IgM para citomegalovírus através do teste de imunofluorescência. *J Pediatr* (Rio J.) 1994; 70:215-9
6. Gomez F, Galvan RR, Cravioto J, Frenk S. Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor. *Adv Pediatr* 1955; 7: 131-69.
7. NCHS- National Center for Health Statistics Growth curves for children. US Department of Health Education Welfare Public-Health Service. Library of Congress Catalog Cards, 1977/ DHEW Publication No. (PHS) 78: 1650/

8. Kage M, Kosai KI, Kojiro M, Nakamura Y, Fukuda S. Infantile cholestasis due to cytomegalovirus infection of the liver. A possible cause of paucity of interlobular bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 942-4.
9. Hart MH, Kaufman SS, Vanderhoof JA et al. Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with cytomegalovirus infection in twins. *AJDC* 1991; 145: 302-5.
10. Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst. The concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg* 1974; 6: 113-39.
11. Reigstad H, Bjerckness R, Markestad T, Myrmell H. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus disease. *Acta Paediatr* 1992; 81: 707-8.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Inez Machado Fernandes
Departamento de Puericultura e Pediatria
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
CEP 14049-900 - Ribeirão Preto, SP.