

Diarreia Intratável: Doença de Inclusão das Microvilosidades num Recém-Nascido

Intractable Diarrhea: Microvillous Inclusion Disease in a Newborn Infant

Isabel Valente¹, Rosa Lima¹, Carmen Carvalho¹, Helena Ferreira¹, Fernanda Marcelino¹, Céu Mota¹, Ana Ramos¹, Carlos Duarte¹, Fátima Carneiro², Fernando Pereira¹, Herculano Rocha¹

RESUMO | Os defeitos congénitos da mucosa intestinal podem provocar diarreia severa no período neonatal com compromisso nutricional importante e consequentemente dependência da nutrição parentérica. Neste trabalho apresentamos o caso de um recém-nascido do sexo feminino, com diarreia líquida intratável, desidratação grave e acidose metabólica persistente, apesar de pausa alimentar, requerendo nutrição parentérica. Após uma investigação exaustiva incluindo estudo microbiológico, imunológico e metabólico, o diagnóstico de doença de inclusão das microvilosidades foi feito, com base nas características histológicas e imunocíticas observadas na biopsia duodenal, com a presença de inclusões citoplasmáticas localizadas no pólo apical dos enterócitos e apagamento da bordadura em escova. O transplante intestinal pode ser o único tratamento para este raro distúrbio intestinal congénito. *GE - J Port Gastrenterol 2011;18:298-302.*

PALAVRAS-CHAVE: Diarreia intratável. Recém-nascido. Doença de inclusão das microvilosidades.

ABSTRACT | Congenital defects of the intestinal mucosa cause severe diarrhoea in the neonatal period with important nutritional impact and subsequent dependency on parenteral nutrition. We present a case of a newborn female with protracted watery diarrhoea, severe dehydration and persistent metabolic acidosis despite bowel rest, requiring parenteral nutrition. After extensive investigation including microbiologic, immunologic and metabolic studies, the diagnosis of microvillous inclusion disease was done, on the basis of histological and immunohistochemical features observed in a duodenal biopsy, showing intracytoplasmatic inclusions in the apical pole of the cytoplasm of enterocytes and effacing of the brush border. Intestinal transplantation may be the only treatment for this rare intestinal disorder. *GE - J Port Gastrenterol 2011;18:298-302.*

KEYWORDS: Protracted diarrhoea; Newborn; Microvillous inclusion disease.

INTRODUÇÃO

A diarreia intratável é actualmente definida como uma perda persistente e frequente de grande volume de fezes, cuja gravidade requer um suporte nutricional, frequentemente na forma de nutrição parentérica¹.

As causas incluem enteropatias infecciosas e pós-infecciosas, síndrome do intestino curto, distúrbios graves da motilidade (aganglionismo total ou subtotal, síndrome de pseudo-obstrução intestinal crónico) e doenças congénitas do desenvolvimento do enterócito².

A doença de inclusão das microvilosidades (DIM) é um

distúrbio congénito raro das células epiteliais intestinais que, na sua forma típica, se apresenta inicialmente como uma diarreia líquida intratável no período neonatal que pode ser ameaçadora da vida e que é caracterizado por anomalias morfológicas típicas dos enterócitos², reflectindo uma incapacidade para transportar nutrientes simples associado a uma secreção aumentada para o lúmen intestinal³.

A DIM manifesta-se nos primeiros dias de vida (forma de aparecimento precoce) ou nos primeiros dois meses de vida (forma de aparecimento tardio). É uma doença rara, de transmissão hereditária autossómica recessiva⁴.

¹Departamento de Pediatria. Centro Hospitalar do Porto – Unidade Hospital de Crianças Maria Pia, Porto – Portugal; ²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e IPATIMUP – Portugal; **Correspondência:** Rosa Maria Lima; Rua da Boavista, 827 – 4050 – 111 Porto – Portugal; **Telemóvel:** +351 919 531 949; **E-mail:** rosallima@netcabo.pt ; **Recebido para publicação:** 07/11/2009 e **Aceite para publicação:** 19/12/2010.

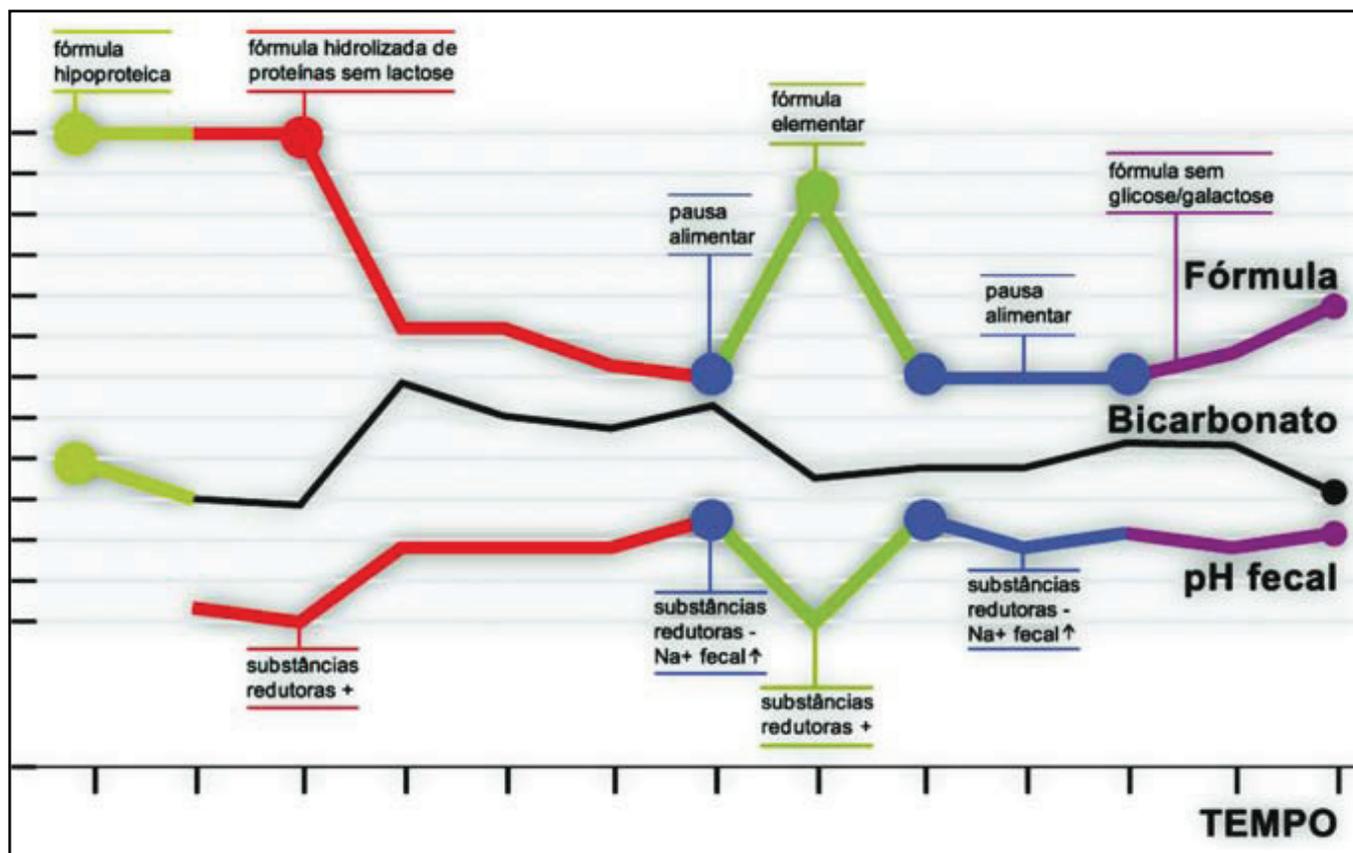


Fig. 1. Gráfico da variação do pH fecal e bicarbonato sérico em função do tipo de fórmula alimentar utilizada.

O diagnóstico definitivo é feito com base nas alterações morfológicas, identificáveis por estudo histológico, imunocitoquímico e ultraestrutural, sendo característica a presença de inclusões intracitoplasmáticas revestidas por microvilosidades, localizadas no polo apical dos enterócitos⁵.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido do sexo feminino, primeiro filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Gestação vigiada, de 35 semanas. Serologias maternas à data do parto (VDRL, AgHbs, Ac anti - HIV - 1 e 2) negativas. Parto por cesariana, com Índice de Apgar de 9/10 ao primeiro e quinto minuto respectivamente. Somatometria adequada à idade gestacional (peso 2545 gr, comprimento 46 cm, perímetro cefálico 33 cm) e exame objectivo ao nascimento sem particularidades. A primeira eliminação de mecónio decorreu dentro das primeiras 48 horas. Iniciou alimentação com leite hipoalergénico, por hipogalactea materna, tendo alta hospitalar às 72 horas de vida. Esteve clinicamente bem até ao 5º dia de vida altura em que iniciou quadro de recusa alimentar, irritabilidade e diarreia líquida. No dia seguinte foi admitido no Hospital da área por desidratação grave (perda ponderal de 25%), acidose metabólica (pH:

6,9; bicarbonatos: 5 mmol/L; base excesso: - 28,7 mmol/L) e insuficiência renal (creatinina: 2,14 mg/dl; ureia: 93 mg/dl). Foi efectuado rastreio infeccioso e apesar de negativo foram instituídas antibioterapia endovenosa e fluidoterapia com suplemento de bicarbonato de sódio endovenoso.

Foi transferido ao 7º dia de vida para o Hospital Maria Pia, apresentando-se na admissão irritável, sem distorrias aparentes, com peso de 2000 gr, hemodinamicamente estável, polipneico, fontanela anterior deprimida, pele ictérica e seca, mucosas secas com tempo de preenchimento capilar inferior a 2 segundos, com o restante exame objectivo sem alterações. Repetiu rastreio analítico que evidenciou: hemoglobina - 17,2 g/dl; hematócrito - 53,2%; leucócitos - 34250/mm³, com 64,5% de neutrófilos, 21,8% de linfócitos e 1,3% de eosinófilos; plaquetas - 71 3000/mm³; proteína C reactiva (PCR) - 0,02 mg/dl. A bioquímica sérica evidenciou: creatinina - 134 mmol/L; ureia - 18 mmol/L; bilirrubina total - 157 µmol/L; TGP - 37 U/L; sódio - 153 mmol/L; potássio - 4,9 mmol/L; cloro - 114 mmol/L; cálcio - 2,28 mmol/L; fósforo - 1,63 mmol/L; magnésio - 0,97 mmol/L; pH - 7,25; bicarbonatos - 7,5 mmol/L; base excesso - 19,6 mmol/L. A telerradiografia pósterio-anterior do tórax e a radiografia abdominal não mostraram alterações.

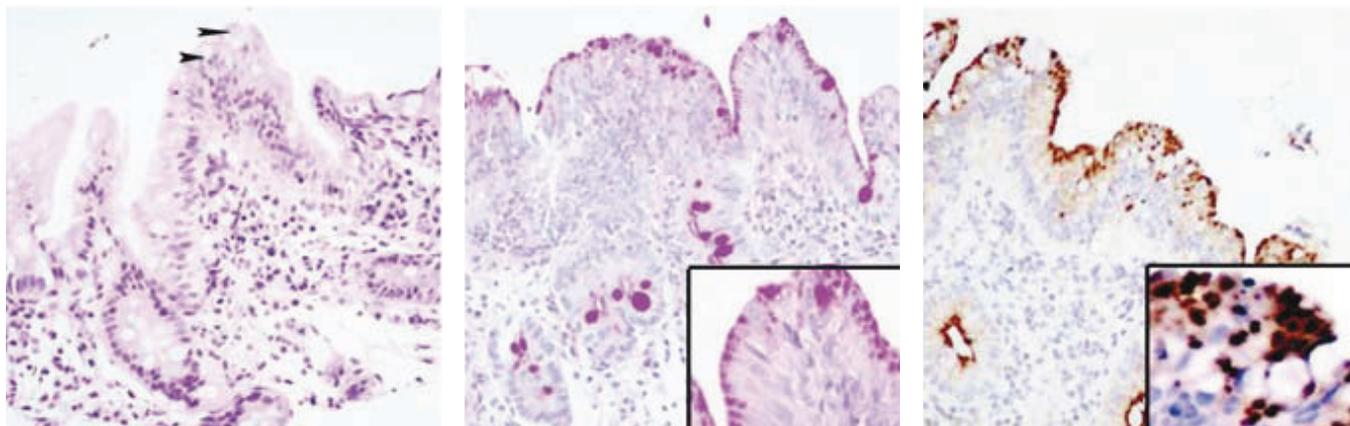


Fig. 2. Aspecto histológico, histoquímico e imunocitoquímico da biópsia duodenal realizada ao 78º dia: A) Aspecto histológico, com encurtamento e alargamento das vilosidades (sem hiperplasia das criptas) e microvacuolização do citoplasma apical (pontas de setas). B) Presença de inclusões no citoplasma apical dos enterócitos realçadas pela técnica histoquímica de PAS após diástase; Inset: maior ampliação de uma das vilosidades intestinais, evidenciando as inclusões PAS-positivas. C) Imunoexpressão de CD10 nas inclusões citoplasmáticas apicais; Inset: maior ampliação do revestimento de uma das vilosidades intestinais, realçando as inclusões no citoplasma apical dos enterócitos e ausência de bordadura em escova.

Após correcção do desequilíbrio hidroelectrolítico e metabólico, mantendo-se em pausa alimentar, a diarreia persistia com débitos fecais de 60 - 100 ml/Kg/dia, tendo iniciado nutrição parentérica total por perda ponderal significativa.

Ao 10º dia de vida reiniciou alimentação entérica com dieta hipoproteica, com proteínas inteiras e lactose, por suspeita de doença do metabolismo dos aminoácidos, tendo ocorrido um agravamento da diarreia, perda ponderal e acidose metabólica. A pesquisada de substâncias reductoras nas fezes foi positiva.

Foram colocadas as seguintes hipóteses de diagnóstico: enteropatia alérgica, defeitos congénitos de absorção de carbo-hidratos, defeitos congénitos de transporte de iões, doença metabólica, enteropatia infecciosa e fibrose quística. Realizaram-se novos exames complementares de diagnóstico incluindo hemocultura, coprocultura, exame virológico de fezes, urocultura, pesquisa de leucócitos fecais e o RAST para as proteínas do leite de vaca, tendo sido todos negativos. O ionograma fecal revelou os seguintes resultados: sódio - 83 mEq/L, potássio - 18,5 mEq/L, cloro - 78 mEq/L; osmolaridade fecal - 253 mEq/L (normal; 280 - 320 mEq/L), com gap osmótico de 43,5 mOsm/Kg, sugerindo diarreia secretora. O estudo metabólico, ecografia transfontanelar, abdominal, renal, pélvica e cardíaca foram normais e a tripsina imunorreactiva negativa. O doseamento de imunoglobulinas e níveis de complemento foram normais. As serologias (sífilis, hepatite, CMV, HIV 1 e 2) foram negativas.

Ao 28º dia de vida foi realizada endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal que evidenciou duas úlceras gástricas na grande curvatura, com características de úlceras de *stress*. O resultado do exame histológico da biópsia duodenal não

permitiu avaliar adequadamente a morfologia vilositária, por deficiente inclusão do fragmento, tendo-se observado infiltrado linfo-plasmocitário no córion da mucosa.

Após introdução gradual da alimentação (incluindo dieta semi-elementar, elementar, isenta de glicose e galactose) verificou-se agravamento clínico com reinício de diarreia, acidose metabólica, diminuição do pH fecal e presença de açúcares reductores nas fezes, compatível com quadro de diarreia do tipo osmótico. Nos períodos de pausa alimentar o ionograma fecal evidenciava um aumento do sódio, sem “gap” osmótico, a favor de uma diarreia do tipo secretora (Fig.1).

Foram então colocadas novas hipóteses de diagnóstico: enteropatia autoimune, displasia intestinal epitelial (“*tufting enteropathy*”) e doença de inclusão das microvilosidades (DIM).

A biópsia duodenal e rectal foi repetida ao 78º dia. Na primeira, observaram-se vilosidades intestinais alargadas e encurtadas com infiltrado inflamatório discreto no córion e epitélio de revestimento colunar com microvacuolização do citoplasma apical (Fig. 2A); a técnica histoquímica de PAS (Periodic Acid-Schiff) após diástase evidenciou bordadura em escova mal definida e presença de pequenos vacúolos no citoplasma apical dos enterócitos (Fig. 2B); no estudo imunocitoquímico observou-se imunoexpressão de CD10 nos vacúolos citoplasmáticos apicais (Fig. 2C). Estes aspectos, no contexto clínico anteriormente descrito, permitiram o diagnóstico de Doença de Inclusão das Microvilosidades.

O exame histológico da biópsia rectal não apresentava alterações.

A criança manteve-se em nutrição parentérica total com suplementos de bicarbonato de sódio, havendo

melhoria clínica, aumento ponderal, diminuição dos episódios de diarreia e normalização do equilíbrio ácido-base. Os análogos da somatostatina (octreotido) foram experimentados mas sem eficácia clínica.

A doente foi transferida para o Hospital Necker-Enfants Malades – Paris para programação de Transplante Intestinal.

DISCUSSÃO

As causas de diarreia neonatal podem ser divididas em adquiridas ou congénitas e, de acordo com a arquitectura vilositária, em entidades com arquitectura vilositária normal (incluindo a diarreia secretora com perda de cloro ou de sódio; defeitos congénitos de absorção de carbo-hidratos; má absorção de ácidos biliares; intestino curto congénito) ou com atrofia vilositária (DIM, enteropatia com “tufos” (“*tufting enteropathy*”); enteropatia autoimune; enteropatia alérgica, enteropatia infecciosa e pós-infecciosa)¹.

Embora rara, a DIM deve ser considerada no diagnóstico diferencial da diarreia crónica intratável do lactente.

No nosso caso clínico a diarreia apresentou-se clinicamente como uma diarreia do tipo secretor, uma vez que nos períodos de pausa alimentar o ionograma fecal evidenciava um aumento do sódio, sem “gap” osmótico (Fig.1). Com a introdução da alimentação verificava-se agravamento clínico com reinício de diarreia, diminuição do pH fecal e presença de açúcares redutores nas fezes, aspectos compatíveis com quadro de diarreia do tipo osmótico. Portanto, a existência de diarreia, de início no período neonatal, com um componente misto é a favor de uma enteropatia com atingimento do eixo vilositário como a enteropatia autoimune, a designada “*tufting enteropathy*” ou a doença de inclusão das microvilosidades (DIM). O exame histológico permite o diagnóstico diferencial entre estas entidades^{1,2}.

A DIM na sua forma típica apresenta-se como uma diarreia líquida grave manifestando-se nas primeiras horas ou dias de vida; a diarreia é do tipo secretor, com volumes fecais compreendidos entre 50 – 300 ml/Kg/dia, apesar de pausa alimentar, com concentrações dos electrólitos fecais aumentadas, sem “gap” osmótico. O reinício da alimentação induz uma diarreia osmótica com aumento do volume fecal (100-500 ml/Kg/dia) devido à alteração da estrutura das microvilosidades, com inclusão das mesmas em cistos localizados no citoplasma apical, assim como “atrofia” de grau variável das vilosidades intestinais⁶.

É uma doença de transmissão autossómica recessiva, com um predomínio no sexo feminino; contrariamente a outras diarreias congénitas secretoras, a DIM não se acompanha de poli-hidrâmnios⁶. A patogénese ainda não está totalmente esclarecida, *Phillips et al* sugeriram que a DIM se associa a um defeito na exocitose do glicocálice⁷. Recentemente,

mutações em genes (*MYO5B* e *RAB8*) que codificam para proteínas conhecidas por estar envolvidas no transporte apical/basolateral, em células epiteliais polarizadas, foram encontradas em famílias de doentes com DIM, sugerindo nalguns casos uma transmissão digénica. No entanto o espectro de mutações possíveis ainda não está claramente definido⁸⁻¹⁰.

O diagnóstico pode ser estabelecido por biopsia duodenal ou jejunal com identificação das características histológicas e imunocitoquímicas anteriormente descritas. A microscopia electrónica pode também dar um contributo importante para o diagnóstico, através da identificação de cistos citoplasmáticos apicais revestidos por microvilosidades^{5,6,11}.

O prognóstico é reservado. Um estudo multicêntrico de 23 crianças com DIM revelou uma expectativa de vida reduzida, com uma taxa de sobrevivência ao primeiro ano inferior a 25%^{12,13}; no caso de DIM de aparecimento tardio o prognóstico é mais favorável estando descrita sobrevivência mais longa com nutrição parentérica parcial^{2,14}.

A nutrição parentérica total (NPT) e o transplante intestinal ou combinado (intestinal-hepático, quando se desenvolve insuficiência hepática secundária) são o único tratamento para a DIM.

A NPT de longo termo na maioria dos lactentes pode aumentar o risco de complicações relacionadas com o catéter (sepsis, trombose) e doença hepática, pelo que o transplante isolado de intestino delgado ou intestinal e hepático constitui uma alternativa terapêutica, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de aproximadamente 50%^{13,15}.

Este relato clínico salienta a importância da realização precoce de uma biopsia intestinal (duodenal ou jejunal) como um método relativamente simples que permite o diagnóstico precoce num recém-nascido com diarreia persistente, após exclusão das causas mais frequentes através de métodos de investigação não invasivos. O diagnóstico é muitas vezes atrasado devido à dificuldade em obter-se uma biopsia de intestino delgado no período neonatal. Dado que a evidência científica aponta para uma base genética da DIM, o aconselhamento genético nas famílias afectadas é essencial.

REFERÊNCIAS

1. Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E. Neonatal enteropathies: defining the causes of protracted diarrhea of infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:16-26.
2. Goulet O. Congenital Enteropathy and Intestinal Transplantation. *Ann Nestlé* 2006;64:25-37.
3. Davidson GP, Cutz E, Hamilton JR. Familial enteropathy: A syndrome of protracted diarrhea from birth, failure thrive and, hypoplastic villus atrophy. *Gastroenterology* 1978;75:783-90.

4. Ruemmele FM, Schmitz J, Goulet O. Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:22.
5. Bell SW, Kerner JA Jr, Sibley RK. Microvillous inclusion disease. The importance of electron microscopy for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1991;15:1157-1164.
6. Guandalini S, Nocerino A. Congenital microvillus atrophy. Available at: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic461.htm>. (Acesso em Setembro 2011).
7. Phillips AD, Brown A, Hicks S, *et al*. Acetylated sialic acid residues and blood group antigens localise within the epithelium in microvillous atrophy indicating internal accumulation of the glycocalyx. *Gut* 2004;53:1764-1771.
8. Sato T, Mushiaki S, Kato Y, *et al*. The Rab8 GTPase regulates apical protein localization in intestinal cells. *Nature* 2007;448:366-369.
9. Müller T, Hess M, Schiefermeier N, *et al*. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet.* 2008;40:1163-1165.
10. Erickson R, Larson-Thomé K, Valenzuela R K, *et al*. Nava-jo microvillous inclusion disease is due to a mutation in MYO5B. *Am J Med Genet A* 2008;24:3117-3119.
11. Beck NS, Chang YS, Kang IS, *et al*. Microvillus inclusion disease in two Korean infants. *J Korean Med Sci* 1997;12:452-456.
12. Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:380-396.
13. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, *et al*. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250-269.
14. Kučinskienė R, Jančiauskas D, Pužas A, *et al*. Microvillous inclusion disease. *Medicina (Kaunas)* 2004;40:864-867.
15. Pecache N, Patole S, Hagan R, *et al*. Neonatal congenital microvillus atrophy. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:80-83.
16. Cutz E, Rhoads JM, Drumm B *et al*. Microvillus inclusion disease: an inherited defect of brush-border assembly and differentiation. *N Engl J Med* 1989;320:646-651.
17. Goulet O, Kedinger M, Brousse N, *et al*. Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr* 1995;127:212-219.
18. Weeks DA, Zuppan CW, Malott RL, *et al*. Microvillous inclusion disease with abundant vermiform, electron-lucent vesicles. *Ultrastruct Pathol* 2003;27:337-340.
19. Wilson W, Scott RB, Pinto A, *et al*. Intractable diarrhea in a newborn infant: microvillous inclusion disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:61-64.
20. Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, *et al*. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:63-68.
21. Nathavitharana KA, Green NJ, Raafat F, *et al*. Siblings with microvillous inclusion disease. *Arch Dis Child* 1994;71:71-73.
22. Ruemmele FM, Jan D, Lacaille F, *et al*. New perspectives for children with microvillous inclusion disease: early small bowel transplantation. *Transplantation* 2004;77:1024-1028.