



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**Trabalho de Final de Mestrado Integrado em Medicina**

# **Doença de Hirschsprung**

*– Caso Clínico –*

**Inês Gonçalves Nunes, 12772**

**Orientador: Dra. Joana Rios**

**Regente: Prof. Doutora Maria do Céu Machado**

**Clínica Universitária de Pediatria**

**2015/2016**

**CONTEÚDO**

Abreviaturas .....	3
Resumo .....	5
Abstract .....	5
Introdução.....	6
Etiologia .....	6
Fisiopatologia .....	7
Classificação.....	7
Epidemiologia.....	8
Aspetos Genéticos.....	8
Clínica .....	10
Enterocolite Associada à Doença de Hirschsprung – ECAH .....	11
Diagnóstico.....	11
Tratamento.....	14
Futuro.....	14
Caso Clínico .....	15
Internamento na Unidade de Cuidados Intensivos.....	16
Internamento no Serviço de Cirurgia Pediátrica .....	17
Discussão.....	19
Conclusão .....	20
Agradecimentos .....	20
Bibliografia.....	21

**ABREVIATURAS**

<b>ACP</b>	auscultação cardio pulmonar
<b>aPTT</b>	tempo de tromboplastina parcial ativada
<b>bpm</b>	batimentos por minuto
<b>CCN</b>	células da crista neural
<b>CE</b>	concentrado eritrocitário
<b>cm</b>	centímetros
<b>DH</b>	doença de Hirschsprung
<b>EB</b>	excesso de bases
<b>ECAH</b>	enterocolite associada à doença de Hirschsprung
<b>EDNRB</b>	recetor de endotelina tipo B
<b>END3</b>	endotelina 3
<b>fig.</b>	figura
<b>g/dl</b>	gramas por decilitro
<b>H&amp;E</b>	hematoxilina e eosina
<b>HBA</b>	hospital Beatriz Ângelo
<b>HCO<sub>3</sub></b>	bicarbonato
<b>HSM</b>	hospital de Santa Maria
<b>IPATIMUP</b>	instituto de patologia e imunologia molecular da universidade do Porto
<b>IV</b>	intravenoso
<b>Kg</b>	quilogramas
<b>L/min</b>	litros por minuto
<b>MAP</b>	pressão arterial média
<b>mcg/kg/min</b>	microgramas por quilo por minuto
<b>mEq/L</b>	milequivalentes por litro
<b>mg/dl</b>	miligramas por decilitro
<b>mg/kg</b>	miligramas por quilo
<b>mm</b>	milímetros
<b>mmHG</b>	milímetros de mercúrio
<b>mmol/L</b>	milimole por litro
<b>O<sub>2</sub></b>	oxigénio
<b>°C</b>	graus centígrados

---

<b>pCO<sub>2</sub></b>	pressão parcial de dióxido de carbono
<b>PCR</b>	proteína C reativa
<b>RET</b>	recetor tirosina cinase
<b>seg</b>	segundos
<b>SNE</b>	sistema nervoso entérico
<b>SO</b>	serviço de observação do serviço de urgência
<b>SU</b>	serviço de urgência
<b>TP</b>	tempo de protrombina
<b>TRC</b>	tempo de reperfusão capilar
<b>UCIPed</b>	unidade de cuidados intensivos pediátricos
<b>uL</b>	microlitros

## RESUMO

A doença de Hirschsprung é uma doença congénita rara que afeta a motilidade intestinal. É caracterizada por aganglionose numa porção variável e distal de intestino, consequência de um erro durante a formação do sistema nervoso entérico, durante o desenvolvimento embrionário, que resulta na ausência de peristaltismo, com consequente obstrução funcional. Para confirmação do diagnóstico é necessária uma biópsia retal que confirme a ausência de células ganglionares, e o único tratamento curativo é a cirurgia.

Neste trabalho é descrito um caso de um lactente com um quadro de choque séptico por megacólon tóxico, secundário a enterocolite, em que foi feito o diagnóstico de doença de Hirschsprung.

## ABSTRACT

Hirschsprung disease is a rare congenital disease that affects intestinal motility. It is characterized by aganglionosis in a variable and distal portion of the gut, consequence of a failure in the formation of the enteric nervous system, during the embryonic development. This results in absent intestinal peristalsis, with consequent functional obstruction. Definitive diagnosis is based in the evaluation of rectal suction biopsies, demonstrating the absence of ganglion cells, where the only curative treatment is surgery.

In this analysis, it is described a case of an infant with septic shock by toxic megacolon, secondary to enterocolitis, diagnosed later with Hirschsprung disease.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Hirschsprung ou Aganglionose Intestinal é uma doença congénita que afeta a motilidade intestinal. A sua etiologia e patogénese são bastante complexas, e até à data não são completamente percebidas,<sup>1</sup> mas sabe-se que resulta de uma complexa interação espaço-temporal, entre células migrantes, desenvolvimento de neurónios e intestino.<sup>2</sup>

É uma doença rara, que quando não tratada tem uma elevada morbidade<sup>3</sup>, podendo mesmo ser fatal nos casos mais graves, que compliquem com obstrução funcional, perfuração intestinal ou enterocolite,<sup>4</sup> a complicação mais grave da DH.<sup>5,6</sup>

Atualmente, a mortalidade tem vindo a diminuir, de 80% para 13%, o que se deve principalmente ao aparecimento de exames complementares que permitem um diagnóstico mais precoce, e à melhoria das diferentes formas de tratamento conservador.<sup>4</sup>

## ETIOLOGIA

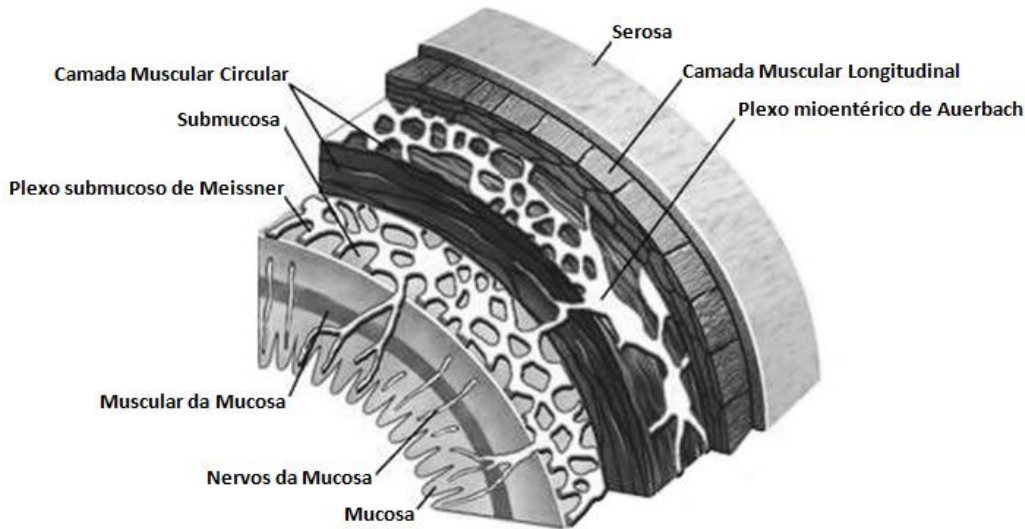
A DH é uma doença que resulta de uma ausência do Sistema Nervoso Entérico (SNE), numa extensão variável e distal de intestino.<sup>2</sup>

O SNE é responsável pela inervação intrínseca do aparelho gastrointestinal. É constituído por vários tipos de neurónios e células da glia, agrupados em gânglios, distribuídos por dois plexos intramusculares<sup>7</sup> (fig.1), o plexo mioentérico de Auerbach, situado entre as camadas longitudinal e circular de músculo liso (presente deste o esófago ao ânus), e o plexo submucoso de Meissner, anatomicamente interno ao anterior (presente apenas nos intestinos), que são responsáveis pelo controlo da motilidade intestinal, e pela regulação do fluxo sanguíneo, das trocas ao nível do epitélio e da secreção hormonal.<sup>7,8</sup>

Todas as células do SNE provêm integralmente das células da crista neural.<sup>7,9</sup> Aquando do desenvolvimento embrionário, entre a 5ª e a 12ª semana de gestação ocorre a migração das CCN, num sentido crânio-caudal, desde o esófago até ao canal anal,<sup>5</sup> células que vão originar até à 16ª semana de gestação, primeiro o plexo mioentérico de Auerbach, e depois o plexo submucoso de Meissner.<sup>5</sup> Uma interrupção na migração das CCN resulta na ausência de células ganglionares parassimpáticas intrínsecas, ou

seja, na aganglionose de todo o intestino distal à interrupção.<sup>10 (1)</sup> Quanto mais precoce for, maior será o segmento agangliónico resultante.<sup>5</sup>

Além da migração das CCN, todo o processo de formação dum SNE funcional requer uma coordenação entre a migração, proliferação, diferenciação e sobrevivência destas células.<sup>8</sup> Qualquer factor que interfira em alguma destas etapas, ou que provoque alterações no micro ambiente favorável a estes eventos, potencia o desenvolvimento incorreto do SNE, podendo contribuir para aganglionose intestinal, ou seja, a DH.<sup>2</sup>



**Fig 1.** Organização do Sistema Nervoso Entérico.

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia fundamental da doença baseia-se na obstrução funcional, causada pela falta de inervação parassimpática intrínseca dum segmento de intestino, que resulta na ausência de peristaltismo.<sup>5,10</sup> Além disso, o segmento agangliónico permanece contraído, o que leva à obstrução intestinal, com conseqüente distensão do intestino proximal e formação de um megacólon.<sup>8</sup> Apesar da exaustiva investigação, a fisiopatologia da DH ainda não está completamente esclarecida, não se encontrando uma explicação para a ocorrência da contração mantida do segmento aganglionar do intestino.<sup>5,10</sup>

## CLASSIFICAÇÃO

Como já foi referido anteriormente, aquando do desenvolvimento do SNE, as CCN migram numa direção crânio-caudal ao longo do trato gastrointestinal. A

<sup>(1)</sup> São designadas de Neurocristopatias, as patologias conseqüentes de um defeito no desenvolvimento das células da crista neural.<sup>8</sup>

patogénese da doença deve-se a uma interrupção da migração das células precursoras do SNE, pelo que, dependendo da zona onde ocorre, surgem diferentes classificações da doença e quanto mais precoce for a interrupção, maior será o segmento afetado.

No ser humano, o processo demora cerca de 7 semanas. Os neuroblastos derivados da crista neural surgem no esófago pela 5ª semana, atingindo o íleo distal pelas 7 semanas, o cólon transversal às 8 semanas, e demorando mais 4 semanas a atingir o reto distal.<sup>2</sup> Assim, se a migração for interrompida entre as 10 e as 12 semanas, a aganglionose será limitada ao reto e ao cólon sigmóide, resultando na *doença de segmento curto* ou *retosigmóide*. Por outro lado, se ocorrer por volta das 8 semanas, será a partir do ângulo esplénico do cólon ou do cólon transversal, resultando na *doença de segmento longo*. A forma de doença mais grave, mas também rara, é a *aganglionose total do cólon*, em que a ausência de células ganglionares se estende desde o duodeno ao reto,<sup>10</sup> estando associada a elevados níveis de morbidade e mortalidade<sup>2</sup> (tabela 1). Existe ainda a *doença de segmento ultra curto*, uma variante que afeta somente o reto distal.<sup>8</sup>

Classificação	Frequência
Doença de segmento curto	74-80%
Doença de segmento longo	12-22%
Aganglionose total do cólon	4-13%

Tabela 1: Frequência dos vários tipos de DH.<sup>10</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A DH é uma doença rara que ocorre em cerca de 1/5000 nascimentos.<sup>2,8</sup> A transmissão genética é complexa e tem uma penetrância dependente do sexo,<sup>10</sup> havendo uma maior prevalência no género masculino,<sup>8</sup> num ratio de 4:1 na doença de segmento curto, mas de 1:1-2:1 na doença de segmento longo.<sup>10</sup> Cerca de 15% dos casos permanecem por diagnosticar até aos 5 anos de idade, e em alguns casos os doentes podem permanecer mesmo sem sintomas até à adolescência.<sup>4</sup>

## ASPETOS GENÉTICOS

Nos últimos anos têm sido feitos progressos significativos para uma melhor caracterização molecular da doença, e aspetos como o risco aumentado em irmãos de indivíduos afetados, o facto da prevalência entre sexos ser diferente, a associação da

doença a outros síndromes e anomalias cromossómicas, têm corroborado a importância da pesquisa de fatores genéticos na sua patogénese.<sup>10</sup> O facto de existirem indivíduos portadores de mutações identificadas como major para a DH, que não manifestam a doença, reforça os complexos mecanismos multigénicos da formação do SNE e o potencial papel dos fatores ambientais.<sup>2</sup>

Estudos genéticos já identificaram mutações em 10 genes diferentes,<sup>10</sup> correspondendo aproximadamente a 50% de todos os casos conhecidos. As mutações mais frequentemente encontradas são no gene RET (7-35% dos casos esporádicos), seguido do gene EDNRB (7%), e do gene END3 (< 5%)<sup>10</sup>. No gene RET, o mais suscetível para a DH,<sup>11</sup> já foram descritas mais de 20 mutações diferentes, algumas associadas a fenótipos particulares de doença, nomeadamente à doença de segmento curto ou à doença de segmento longo.<sup>10</sup>

A DH surge isolada em 70% dos casos.<sup>11</sup> Em 4-35%<sup>2</sup> dos casos surge associada a síndromes e anomalias congénitas (mais frequentes as gastrointestinais, seguidas pelas do sistema nervoso central e génito-urinárias), tais como trissomia 21 (2-15% dos casos<sup>10</sup>), defeitos do septo cardíaco, síndrome da hipoventilação central congénita, neoplasia endócrina múltipla tipo 2, espinha bífida e neurofibromatose<sup>8,10</sup> (tabela 2). Sendo uma neurocristopatia, a DH aparece muitas vezes associada a outras neurocristopatias, como o síndrome de Waardenburg.<sup>2</sup>

Ânus imperfurado	Microcefalia
Atraso mental	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A
Atrésia do cólon	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B
Atrésia do duodeno	Neurofibromatose tipo 1
Atrésia do intestino delgado	Polidactilia pós axial
Criptorquidia	Síndrome congénito de hipoventilação central
Disautonomia	Síndrome de DiGeorge
Distrofia muscular congénita	Síndrome de Smith-Lemli Opitz
Estenose do ânus	Síndrome de Waardenburg
Estenose do reto	Surdez neurosensorial isolada
Hérnia inguinal	Síndrome Goldberg Sphrintzen
Hidrocefalia congénita ligada ao X (por estenose do aqueduto de Sylvius)	Trissomia 21

Tabela 2: Anomalias que podem surgir associadas à DH.<sup>2</sup>

A DH pode ser hereditária (2.8% a 12% dos casos têm história familiar da doença),<sup>12</sup> ou pode resultar de mutações espontâneas, apenas num ou em vários genes. O facto do desenvolvimento do SNE envolver imensos eventos celulares e moleculares, justifica a diversidade genética observada na DH.<sup>2</sup>

## CLÍNICA

O quadro de apresentação típico é um lactente com distensão abdominal (fig.2), atraso na eliminação de mecónio (> 24 horas), vómitos biliosos e intolerância alimentar.<sup>10</sup> Quando o diagnóstico é feito tardiamente na infância, tratam-se geralmente de casos de doença de segmento curto, que se apresentam com obstipação crónica, distensão abdominal, vómitos e atraso do crescimento.<sup>8</sup> Estes aspetos não são obrigatórios, apesar da maioria dos recém-nascidos de termo saudáveis ter a primeira dejeção entre as primeiras 24-48 horas, apenas 60-90% das crianças com DH teve um atraso na eliminação de mecónio,<sup>10</sup> contudo a hipótese deve ser considerada em qualquer criança que tenha tido dificuldade na eliminação de fezes no período neonatal.<sup>10</sup>



**Fig 2.** Distensão abdominal em lactente com DH.<sup>5</sup>

Em alguns casos, o toque retal pode revelar um esfíncter e um canal anal contraídos, ou até mesmo aliviar uma obstrução intestinal aguda e facilitar a passagem de mecónio.<sup>10</sup>

Em 10% dos casos de DH, os doentes podem apresentar-se com um quadro de enterocolite – ECAH<sup>8</sup>.

Perante uma suspeita de DH devem ainda ser considerados alguns diagnósticos diferenciais, nomeadamente outras causas de obstrução intestinal (íleus meconial,

atrésia intestinal, malformação anorretal, má rotação),<sup>13</sup> e outras causas de atraso na eliminação de mecônio (volvulo, fibrose quística, imaturidade funcional do cólon, síndrome do cólon esquerdo hipoplásico, narcóticos, alterações eletrolíticas, hipotireoidismo e sépsis).<sup>10</sup>

### **Enterocolite Associada à Doença de Hirschsprung – ECAH**

É uma inflamação intestinal caracterizada clinicamente por febre, distensão abdominal, diarreia e sépsis.<sup>12</sup> É a principal causa de morte de crianças com DH.<sup>13</sup> Quando não é identificada a tempo, pode evoluir para megacólon tóxico, que pode ser fatal,<sup>10</sup> pelo que o tratamento deve ser iniciado de forma precoce e agressiva com antibioticoterapia de largo espectro, administração intravenosa de fluídos, irrigações retais e colocação de sonda naso-gástrica.<sup>12,13</sup> Se a criança se apresentar com quadro de enterocolite grave ou em sépsis, deve ser admitida numa unidade de cuidados intensivos, proceder-se à reposição de fluídos agressiva, e por vezes é necessário recorrer a vasopressores e suporte ventilatório.<sup>12</sup> Se não houver resposta a estas medidas, deve ser colocado um estoma, da mesma forma que têm indicação para estoma, doentes com perfuração intestinal, malnutridos, ou com quadro de distensão maciça do intestino proximal.<sup>13</sup> A descompressão do cólon com irrigações retais ou mesmo com a estimulação digital retal é importante para diminuir o diâmetro do cólon, para prevenir e para tratar a enterocolite.<sup>13</sup>

O risco de desenvolver enterocolite está aumentado em casos com história familiar, trissomia 21, doença de segmento longo, história de episódios prévios de ECAH,<sup>12</sup> e é mais frequente em doentes cujo diagnóstico é realizado tardiamente, o que sublinha a importância de um diagnóstico precoce.<sup>10</sup> A incidência de ECAH em crianças com diagnóstico feito na primeira semana de vida é de 11%, enquanto que em crianças em que o diagnóstico é feito depois da primeira semana é de 24%.<sup>12</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

Com a melhoria e a sofisticação dos métodos de diagnóstico, a idade de diagnóstico da DH tem vindo a diminuir consideravelmente nos últimos anos.<sup>10</sup> A maioria dos diagnósticos é feita no período neonatal,<sup>8</sup> com base nos dados da história clínica e do exame objetivo, complementados por outros exames e métodos.

O *gold standard* para a confirmação ou exclusão do diagnóstico é a biópsia retal, em que a avaliação anatomopatológica revela a ausência de células ganglionares nos

plexos submucoso e mioentérico.<sup>4,13</sup> O procedimento mais usado para análise do fragmento de biópsia é a coloração com hematoxilina e eosina.<sup>14</sup> Contudo, encontrar células ganglionares ou provar a sua ausência requer inúmeros cortes histológicos, o que além de ser um processo demorado, é suscetível de erros, pelo que têm sido introduzidos novos métodos de avaliação complementares à histologia *standard*, para auxiliar o diagnóstico.<sup>14</sup> Podem ainda ser encontrados troncos nervosos hipertrofiados na submucosa,<sup>1</sup> que correspondem a nervos pré ganglionares parassimpáticos extrínsecos, cujo número de fibras está aumentado no segmento agangliónico. A libertação contínua de acetilcolina por estas fibras resulta numa excessiva acumulação de acetilcolinesterase.<sup>5</sup> A deteção de acetilcolinesterase feita por métodos histoquímicos<sup>5</sup> é o único método auxiliar de diagnóstico com valor preditivo positivo.<sup>1</sup> Como desvantagens há a realçar o facto de precisar de tecido fresco congelado para poder ser aplicado, de haver um alto índice de discordância entre os diferentes observadores, e originar muitos falsos positivos assim como falsos negativos.<sup>14</sup> As concentrações séricas e eritrocitárias de acetilcolinesterase também têm sido encontradas aumentadas nos doentes com DH.<sup>5</sup>

Outro método recentemente introduzido foi a coloração imunohistoquímica da calretinina que destaca, pela presença desta proteína, as células ganglionares e os plexos nervosos, num reto normal.<sup>1</sup> A ausência desta coloração na parede intestinal é característica da DH.<sup>14</sup> Apesar de alguns estudos ainda mostrarem resultados controversos em relação ao uso deste método, este tem-se mostrado muito útil e válido, com valores de diagnóstico superiores, comparativamente ao uso da coloração de H&E.<sup>14</sup>

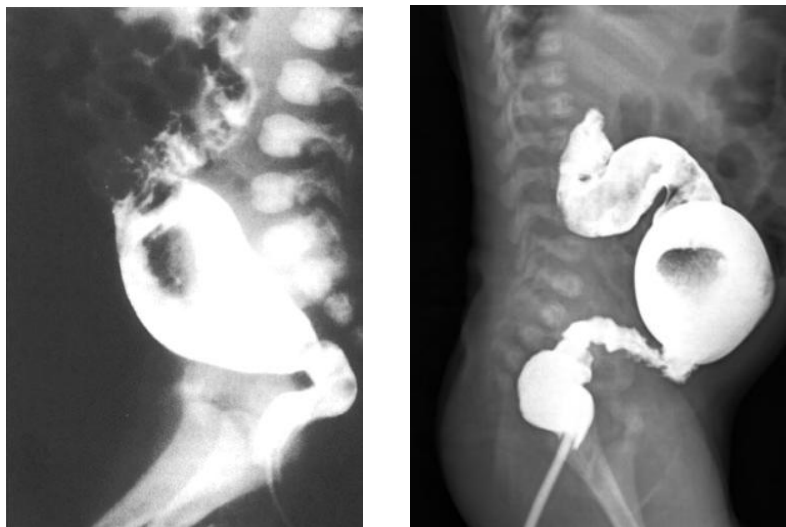
Apesar da biópsia intestinal ser o *gold standard* do diagnóstico, o primeiro exame complementar de diagnóstico é o clister opaco.<sup>4,8</sup> É um exame feito com bário, em que se procura pela presença e pela localização da zona de transição (zona onde há uma diferença significativa de diâmetro entre o intestino dilatado e o intestino não dilatado – fig.3a).<sup>4</sup> Pode mostrar também contrações irregulares do cólon (fig.3b), mucosa irregular (sugerindo enterocolite), e um índice retosigmóide anormal (ratio entre o maior diâmetro do reto e o maior diâmetro da sigmóidea, que é considerado anormal se for <1).<sup>4</sup> Vários estudos têm documentado que em cerca de 10% dos recém nascidos com DH, o clister opaco não revela zona de transição, tal como em crianças que tenham um segmento agangliónico muito curto. Por outro lado, o estudo pelo clister opaco nem

sempre é assertivo na identificação da zona de transição, uma vez que em 12% casos a zona de transição radiológica não corresponde à zona de transição patológica.

A manometria anorretal é outra técnica utilizada, antes de se proceder à biópsia. Avalia a presença de reflexo inibitório retoanal, que está ausente na DH. É um exame que tem uma significativa taxa de falsos positivos. A radiografia abdominal também pode ser uma opção inicial. Mostra uma zona de transição entre um segmento de cólon preenchido por gás e um cólon distal não dilatado, como em forma de funil.<sup>4</sup>

Tendo em conta as possíveis complicações associadas à realização da biópsia, cada vez mais se tentam encontrar métodos não invasivos, ou aumentar a sensibilidade dos exames complementares disponíveis, nomeadamente do clister opaco.

O diagnóstico pré-natal ainda não é possível com os métodos atuais de intervenção fetal. Por um lado, o facto da doença ser esporádica em 90% dos casos, de ter uma etiologia genética bastante complexa, e uma penetrância variável para as mesmas mutações, faz com que a seleção genética não seja uma opção fiável.<sup>15</sup> Por outro lado, o diagnóstico *in utero* por ecografia também não é exequível, pois nem o SNE é funcional antes do nascimento, nem a dilatação intestinal é observável.<sup>2(2)</sup>



**Fig 3.** Clister opaco de lactentes com DH, evidenciando em **a.** zona de transição;<sup>5</sup> **b.** contrações irregulares do cólon.<sup>4</sup>

<sup>(2)</sup> Isto porque, antes das 25 semanas raramente é possível visualizar um cólon dilatado com sinais de obstrução (mesmo aquando do nascimento, a maioria dos bebés com DH não apresentam distensão abdominal, pois é uma característica que se vai instalando progressivamente nos primeiros dias de vida);<sup>15</sup> e, apesar de, quer nos animais quer nos humanos, as principais estruturas responsáveis pela motilidade intestinal estarem presentes, o SNE está relativamente quiescente até ao final da gestação, e a contractilidade do cólon é mediada por outros fatores.<sup>2</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento da DH é cirúrgico. O princípio básico e comum a todos os procedimentos é a remoção do segmento de cólon agangliónico, com reanastomose do intestino (segmento gangliónico mais distal) ao ânus.<sup>2</sup> A anastomose é feita de preferência imediatamente acima do ânus, a um nível que previna a ocorrência de obstrução funcional, e que ao mesmo tempo preserve a continência fecal.<sup>16</sup> Crianças mais velhas que apresentem um cólon extremamente dilatado podem requerer semanas ou meses de irrigações retais, para que o cólon recupere o seu diâmetro antes da cirurgia definitiva, e em crianças com uma dilatação particularmente acentuada do cólon proximal, pode ser necessária uma colostomia prévia para se poder fazer uma correta descompressão.<sup>13</sup>

Apesar de ser um tratamento *life saving*, tem as suas possíveis complicações, quer agudas (estenose da anastomose, enterocolite) quer crónicas (obstipação, incontinência fecal),<sup>11</sup> que podem piorar o prognóstico.

A correção cirúrgica da DH tem sofrido uma grande evolução na última década. As intervenções cirúrgicas têm progredido de dois e três tempos, para apenas um único tempo cirúrgico e as técnicas cirúrgicas têm vindo a ser melhoradas, sendo utilizadas cada vez mais técnicas minimamente invasivas.

## Futuro

Uma das grandes áreas de investigação atual é a possível terapêutica com células estaminais.<sup>11</sup> Recentemente, foram isoladas de crianças e de adultos, com e sem DH, células do SNE que quando cultivadas *in vitro* se replicam, e quando transplantadas para modelos animais com DH proliferam originando neurónios e células da glia funcionais.<sup>2</sup> Estes resultados apoiam a existência de um reservatório de células estaminais, com grande capacidade proliferativa e de diferenciação, junto às células migrantes da crista neural, que perspetivam uma futura terapêutica da aganglionose, assente na transplantação de células estaminais.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

V.M.C., lactente, sexo masculino, nascido a 28-04-2014 (8 meses), raça caucasiana, natural de Loures, 8.5 Kg e 70 cm de comprimento.

Nasceu no Hospital Beatriz Ângelo, parto eutócico, numa gestação de 40 semanas + 4 dias, não vigiada, com índice de APGAR de 10/10, e antropometria ao nascimento de 3.140 Kg e 46.5 cm. A primeira eliminação de mecónio ocorreu nas primeiras 24 horas, após estimulação.

Fez leite materno exclusivo até aos 5 meses, quando iniciou a diversificação alimentar que progrediu sem intercorrências. História pessoal de obstipação desde os 4 meses, com necessidade de estimulação diária para evacuar, estando nesta data medicado com supositórios de glicerina 2-3 vezes por semana. Esteve internado na primeira semana de vida por hiperbilirrubinemia e para esclarecimento da situação social. Sem intervenções cirúrgicas ou alergias e sem antecedentes familiares relevantes.

Aparentemente bem até dia 29-12-2014, altura em que iniciou quadro de febre (39°C), vômitos, irritabilidade e dejeções diarréicas. Recorreu ao SU do HBA, apresentando-se com bom estado geral e hidratado, teve alta com terapêutica sintomática e regressou 5 horas depois, por persistência do quadro. Nessa admissão apresentava-se queixoso, com gemido, irritabilidade, palidez da pele e das mucosas, TRC = 3 seg, sem outros sinais de desidratação, sem sinais meníngeos, sem sinais de discrasia hemorrágica, ACP normal, abdómen normal, otoscopia e observação da orofaringe normais. Analiticamente com hemoglobina de 10.3 g/dl, 4.100 leucócitos/uL (com 39,8% de neutrófilos), 413 000 plaquetas/uL, TP 15.6 seg, aPTT 42.2 seg e PCR de 7.6 mg/dl, e gasometricamente pH 7.35, pCO<sub>2</sub> de 31 mmHg, HCO<sub>3</sub> 17.1 mEq/L, EB -7.5 mmol/L e lactatos 23 mg/dl.

Ficou internado em SO. Por persistência do quadro foi efetuada punção lombar, que foi traumática, tendo realizado uma toma de ceftriaxone (100 mg/kg/dia IV). Na manhã seguinte observou-se um agravamento do quadro, surgindo instabilidade hemodinâmica com taquicardia (180 bpm), hipotensão (MAP 50 mmHg), TRC = 3 seg, pulsos periféricos não palpáveis e centrais filiformes, e agravamento dos parâmetros analíticos com leucopenia (leucócitos 2200/uL), trombocitopenia (187 000 plaquetas/uL), alterações da coagulação (TP 24.1 seg, aPTT 52.6 seg), acidose metabólica (pH 7.19, pCO<sub>2</sub> de 36 mmHg, HCO<sub>3</sub> 13.8 mEq/L, EB -13.3 mmol/L e

lactatos 39 mg/dl), e subida da PCR (23 mg/dl), tendo-se associado metronidazol (6/6h) e vancomicina (8/8h).

Fez 3 bólus de soro fisiológico, que não reverteram o quadro, seguidos de 1 bólus de lactato de Ringer. Não havendo melhoria dos parâmetros vitais, iniciou dopamina (máx 15 mcg/kg/min). Ao exame objetivo observava-se distensão abdominal de novo, com dor à palpação. Sem outras alterações de novo.

Por instabilidade hemodinâmica, foi transferido para a UCIPed do HSM, com o diagnóstico provisório de choque séptico secundário a gastroenterite aguda com provável ponto de partida abdominal.

### **Internamento na Unidade de Cuidados Intensivos**

O V. foi admitido na UCIPed a 30-12-2015 (D1), ainda hemodinamicamente instável, com hipotensão, com necessidade de administração de CE por hemoglobina de 8.2 g/dl, permanecendo depois hemodinamicamente estável de D2 a D7. Ao exame objetivo apresentava o abdómen muito distendido, duro e pouco depressível à palpação. A ecografia abdominal mostrava marcada distensão do cólon sigmóide com conteúdo líquido ecogénico (4 cm), com reto e ansas de intestino delgado de calibre normal. Na radiografia abdominal observavam-se fezes em abundante quantidade e distensão do cólon descendente. A distensão abdominal manteve-se até D4, variando entre 52 cm e 58.8 cm de perímetro abdominal.

Ao longo do internamento foi observado regularmente pela cirurgia pediátrica, procedendo-se à colocação de sondas de enteróclise, com saída de fezes em abundante quantidade, cheio fétido, sem sangue e sem muco. Pela presença de um quadro de choque refratário à terapêutica médica, com importante distensão das ansas intestinais, o V. foi levado ao bloco operatório em D4, para uma laparotomia exploradora de urgência, já se colocando as hipóteses de megacólon tóxico e DH. Foi feita drenagem imediata de líquido ascítico, verificando-se uma marcada distensão dos cólons sigmóide e descendente, com conteúdo fecalóide, tendo sido feita uma colostomia descompressiva, colostomia em topos separados (cólon descendente) e *wash-out* do cólon distal. Pelo aspeto macroscópico foram colhidas biópsias e enviadas para o IPATIMUP para estudo, por hipótese de DH.

O V. permaneceu na UCIPed para estabilização clínica até D15. Após cirurgia, a colostomia permaneceu funcionante, com saída de fezes esverdeadas, mantendo o abdómen muito distendido.

Esteve sempre sob terapêutica antibiótica, estando à data da transferência para a enfermaria de Cirurgia Pediátrica em D13 de meropenem, D14 de metronidazol e D1 de vancomicina. De D7 a D9 esteve sob suporte inotrópico com noradrenalina por novo período de instabilidade hemodinâmica. Em termos respiratórios esteve sob ventilação invasiva de D4 a D10. Manteve necessidade de O<sub>2</sub> suplementar até D13 (máx 0.5L/min). Manteve valores de trombocitopenia de D2 a D10, e coagulopatia com prolongamento dos TP e aPTT, tendo sido feita administração de plasma fresco congelado em D4 e D5. Todos os exames microbiológicos (hemocultura, urocultura, exame bacteriológico e micológico das fezes) colhidos em ambos os hospitais foram negativos.

### **Internamento no Serviço de Cirurgia Pediátrica**

Em D15 foi transferido para a enfermaria de Cirurgia Pediátrica, para continuação de cuidados, onde ficou internado durante 9 dias, já com o diagnóstico de CHOQUE SÉPTICO por MEGACÓLON TÓXICO e suspeita de DH.

Durante o internamento verificou-se uma evolução clínica favorável, mantendo contudo sempre algum desconforto e distensão abdominal. Teve tolerância alimentar progressiva (dieta líquida e mole) com colostomia funcionante de fezes semi-pastosas. Esteve sob alimentação parentérica que reduziu progressivamente, com aumento da alimentação entérica. Apirexia durante este período.

Em D24 teve alta, orientado para seguimento em consulta externa, aguardando resultado do estudo de imunohistoquímica em curso, que posteriormente revelou um aumento da expressão de acetilcolinesterase, e ausência de células ganglionares, em dois fragmentos de biópsia retal.

Com a corroboração do diagnóstico de DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG, foi realizado um clister opaco para caracterização diagnóstica, que revelou um zona de menor calibre na sigmóide distal (a cerca de 6-7 cm da margem do ânus), com uma extensão longitudinal não superior a 15 mm, condicionando a dilatação do cólon a montante.

Durante o seguimento regular em ambulatório observou-se um adequado desenvolvimento psicomotor e estatuto-ponderal, com colostomia funcionante e sem outras intercorrências.

No dia 30-09 foi submetido, sob anestesia geral, a um abaixamento colo-anal endorectal pela técnica de Soave. O procedimento cirúrgico não teve intercorrências. Foi internado na UCIPed durante as primeiras 24 horas para recobro e cuidados imediatos

de pós-operatório, tendo sido transferido para a enfermaria de Cirurgia Pediátrica para continuação de cuidados no dia seguinte. Teve alta clinicamente bem a D9 de pós-operatório, com indicação para reavaliação em Hospital de Dia, e seguimento em consulta de Cirurgia Pediátrica – Dismotilidade Digestiva, para programação de dilatações anais em ambulatório.

## DISCUSSÃO

Perante um caso clínico como o descrito, de um lactente de 8 meses, com febre (39°C), vômitos, diarreia, irritabilidade, gemido, palidez cutânea, que evoluiu em poucas horas para um quadro com critérios de sépsis<sup>(3)</sup>, com TRC aumentado, taquicardia, hipotensão e leucopenia, uma hipótese de diagnóstico a considerar, é de meningite. No entanto, neste quadro também estava presente diarreia, que não é típica da hipótese considerada, além de que não apresenta abaulamento da fontanela anterior, um sinal típico do lactente, sinais meníngeos ou de discrasia hemorrágica.

Perante a presença de vômitos e diarreia devem ser consideradas outras patologias gastrointestinais, que possam culminar num quadro de choque séptico, nomeadamente situações de abdómen agudo e oclusão intestinal, como a apendicite aguda, (embora não seja uma patologia habitual nesta faixa etária), ou de volvo intestinal. A invaginação intestinal também é uma hipótese a excluir, por ser a causa mais frequente de obstrução intestinal na infância, com um pico de incidência entre os 5 e os 9 meses. Estamos perante um doente com 8 meses e com vômitos, que embora não apresente o quadro clássico de cólica abdominal, com massa palpável e eliminação de fezes tipo “geleia de framboesa”, sabe-se que em mais de 50% dos casos, tal quadro não se verifica.

Sendo que estamos perante um doente com antecedentes pessoais de obstipação desde os 4 meses de idade, com necessidade de estimulação diária para evacuar, com primeira passagem de mecónio após estimulação, é importante atentar em diagnósticos diferenciais de atraso da passagem de mecónio e de obstipação crónica no lactente. Devem então ser consideradas hipóteses de diagnóstico como doença de Hirschsprung, atresia do intestino, malformação anorretal, má rotação e síndrome do cólon esquerdo hipoplásico, entidades que podendo não se manifestar logo após o período neonatal, podem manifestar-se mais tarde, com quadros de apresentação compatíveis com o descrito.

---

<sup>(3)</sup> Os critérios de diagnóstico de sépsis na idade pediátrica incluem sinais e sintomas de inflamação e infeção, com hiper ou hipotermia (temperatura retal > 38.5°C ou <35°C), taquicardia, e de pelo menos um dos seguintes indicadores de alteração de função de órgão: alteração do estado mental, hipoxemia e aumento dos níveis séricos de lactato.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

A DH é uma doença congénita, em que por uma alteração durante o desenvolvimento embrionário, resulta em aganglionose de uma porção de intestino que, não sendo funcional, vai provocar a acumulação de conteúdo fecal a montante. Manifesta-se geralmente nos primeiros meses de vida, com um quadro de distensão abdominal e vómitos, em lactentes com história de atraso na eliminação de mecónio no período neonatal. Se o diagnóstico for tardio, o modelo mais comum é uma criança com antecedentes de obstipação crónica e atraso do crescimento estatuto-ponderal, que apresente distensão abdominal e vómitos.

O caso clínico descrito caracteriza-se por um lactente de 8 meses, com história de obstipação crónica, que se apresentou com quadro de choque séptico, consequência dum processo de enterocolite, que acabou por evoluir num megacólon tóxico. Esta não corresponde à forma de apresentação mais frequente da DH, mas constitui o quadro inicial em cerca de 10% dos casos. Por outro lado, a variante da doença neste caso é a mais frequente em termos epidemiológicos, ou seja, a doença de segmento curto ou retosigmóide, o que se conclui pelos resultados da anatomia patológica.

A DH é uma entidade que deve ser considerada em todas as crianças que tenham apresentado dificuldade ou um atraso na eliminação de mecónio no período neonatal, assim como em crianças com obstipação crónica. Os meios atualmente disponíveis já permitem fazer um diagnóstico e um tratamento relativamente precoces, evitando que a doença progrida e que surjam complicações graves, que possam colocar em risco a vida da criança. Um diagnóstico precoce, além de diminuir as complicações, melhora o prognóstico, tendo uma grande influência positiva na qualidade de vida. É fundamental um elevado grau de suspeição, de modo a ser realizado um diagnóstico precoce.

Para terminar, a DH é uma doença complexa sobre a qual se debruçam muitos estudos e investigação, com o intuito quer de descobrir mais sobre a sua origem, fisiopatologia, aspetos genéticos da doença, quer de melhorar e mesmo inovar as técnicas de diagnóstico e tratamento.

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Joana Rios pela disponibilidade, orientação e aconselhamento;

Às *minhas pessoas* pelo incentivo, pelo apoio e pela ajuda.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Alexandrescu, S., Rosenberg, H. & Tatevian, N. Role of calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 6, 2955–61 (2013).
2. Kenny, S. E., Tam, P. K. H. & Garcia-Barcelo, M. Hirschsprung's disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 19, 194–200 (2010).
3. Gasc, J.-M., Clemessy, M., Corvol, P. & Kempf, H. A chicken model of pharmacologically-induced Hirschsprung disease reveals an unexpected role of glucocorticoids in enteric aganglionosis. *Biol. Open* 4, 666–71 (2015).
4. Alehossein, M., Roohi, A., Pourgholami, M., Mollaeian, M. & Salamati, P. Diagnostic accuracy of radiologic scoring system for evaluation of suspicious hirschsprung disease in children. *Iran. J. Radiol.* 12, e12451 (2015).
5. Holschneider, A. M. & Puri, P. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. (Springer, 2008).
6. Austin, K. M. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 21, 319–327 (2012).
7. Sasselli, V., Pachnis, V. & Burns, A. J. The enteric nervous system. *Dev. Biol.* 366, 64–73 (2012).
8. Butler Tjaden, N. E. & Trainor, P. A. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl. Res.* 162, 1–15 (2013).
9. Goldstein, A. M., Hofstra, R. M. W. & Burns, A. J. Building a brain in the gut: development of the enteric nervous system. *Clin. Genet.* 83, 307–16 (2013).
10. Haricharan, R. N. & Georgeson, K. E. Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 17, 266–75 (2008).
11. McKeown, S. J., Stamp, L., Hao, M. M. & Young, H. M. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2, 113–29 (2013).
12. Frykman, P. K. & Short, S. S. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention

- and therapy. *Semin. Pediatr. Surg.* 21, 328–35 (2012).
13. De La Torre, L. & Langer, J. C. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Semin. Pediatr. Surg.* 19, 96–106 (2010).
  14. Anbardar, M. H., Geramizadeh, B. & Foroutan, H. R. Evaluation of Calretinin as a New Marker in the Diagnosis of Hirschsprung Disease. *Iran. J. Pediatr.* 25, e367 (2015).
  15. Wilkinson, D. J., Edgar, D. H. & Kenny, S. E. Future therapies for Hirschsprung's disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 21, 364–70 (2012).
  16. Langer, J. C. Laparoscopic and transanal pull-through for Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 21, 283–90 (2012).
  17. Dellinger, R., Levy, M. & Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care ...* 41, 580–637 (2013).