

Transplante hepático em paciente portadora de doença de Niemann–Pick com envolvimento pulmonar

Liver transplantation in a patient with Niemann–Pick disease and pulmonary involvement

Marina Silveira Mendes, Flaviana Xavier Portela, Ricardo Coelho Reis, José Daniel Vieira de Castro, José Huygens Parente Garcia, Marcelo Alcântara Holanda

Ao Editor:

A doença de Niemann–Pick (DNP) é uma afecção de depósito lisossomal rara, generalizada e grave, caracterizada por deposição intracelular de esfingomielina por insuficiência na produção da enzima esfingomielinase.⁽¹⁾ Do ponto de vista respiratório, os vários tipos de DNP, incluindo o tipo B, podem apresentar acometimento pulmonar com progressiva perda da função pulmonar e achado radiológico sugestivo. Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 27 anos, com DNP tipo B. Foi inicialmente encaminhada para acompanhamento ambulatorial em 2003, com história de hepatoesplenomegalia e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor desde a infância. A DNP foi confirmada por dosagem de esfingomielinase em leucócitos periféricos, a qual estava diminuída ($0,009 \text{ nmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ de proteína; valor de referência: $0,745 \text{ nmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ de proteína). Sorologias para HIV, *venereal disease research laboratory* e hepatite B e C foram negativas, e FAN foi não reagente. A doença de Gaucher foi afastada por dosagem normal de beta-glicosidase. A paciente evoluiu com ascite e queixa de dispneia leve, sendo encaminhada para o serviço de pneumologia. Foi submetida a um teste de caminhada de seis minutos (TC6; distância percorrida = 396 m; distância prevista = 724 m), com dispneia intensa ao final do exame (escore da escala de Borg modificada = 9), mas sem dessaturação de oxigênio ($\text{SpO}_2 = 97\%$); a espirometria revelou-se sugestiva de distúrbio ventilatório restritivo [$\text{VEF}_1 = 1,77 \text{ L}$ (61% do previsto); $\text{CVF} = 2,07 \text{ L}$ (57% do previsto); relação $\text{VEF}_1/\text{CVF} = 85\%$]. A radiografia de tórax não evidenciou alterações pulmonares. A TCAR revelou espessamento de septos interlobulares em bases e ápices, com a presença de derrame pleural à direita (Figuras 1a e 1b).

A paciente evoluiu com insuficiência hepática crônica, sendo submetida a transplante hepático ortotópico, com esplenectomia em setembro de 2010. Quatro meses após, houve completa reversão dos sintomas respiratórios. Naquela ocasião, uma nova prova de função pulmonar revelou melhora dos parâmetros espirométricos [$\text{VEF}_1 = 2,53 \text{ L}$ (80,7% do previsto); $\text{CVF} = 2,79 \text{ L}$ (77,8% do previsto); e relação $\text{VEF}_1/\text{CVF} = 90,8\%$], assim como houve melhora na distância percorrida no TC6 (a distância percorrida subiu para 426 m, sem dessaturação – $\text{SpO}_2 = 98\%$). Uma nova TCAR revelou o desaparecimento do derrame pleural (Figura 1c), mas com persistência de espessamento dos septos interlobulares.

A DNP é uma entidade rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada pela deposição anormal de esfingomielina no sistema reticuloendotelial. O tipo B apresenta manifestações clínicas heterogêneas, caracterizando-se principalmente por hepatoesplenomegalia e hiperesplenismo progressivo, sendo o envolvimento neurológico habitualmente não encontrado ou ocorrendo com leve intensidade. O diagnóstico requer anamnese e exame físico detalhados, associados à dosagem da atividade da esfingomielinase, que se mostra diminuída em leucócitos periféricos, e cultura com células de fibroblastos ou análise de biópsia da medula óssea revelando histiócitos azul-marinhos característicos. Pode ocorrer acometimento respiratório secundário ao acúmulo de macrófagos com depósito de esfingomielina em vias aéreas distais e alvéolos, o que leva a uma deterioração gradual da função pulmonar, reduzindo a tolerância ao exercício. A manifestação é heterogênea, variando desde quadros assintomáticos até insuficiência respiratória, podendo evoluir com a progressão

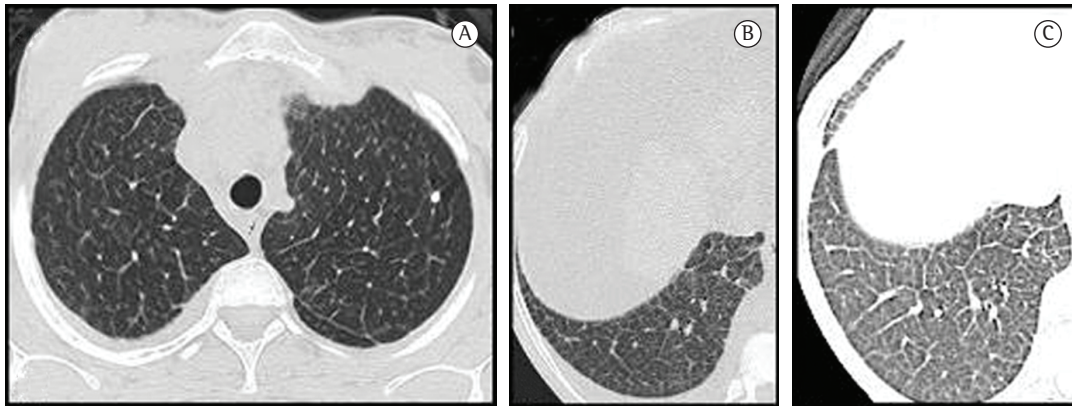


Figura 1 - Imagens de TCAR. Em a e b, espessamento de septos interlobulares em bases e ápices, com a presença de derrame pleural à direita. Em c, resolução do derrame pleural em base direita e persistência do espessamento de septos interlobulares.

da doença, levando a hipoxemia com necessidade de oxigenoterapia.^(2,3)

Achados da doença na TCAR são comuns na DNP tipo B independentemente da idade do paciente. A dissociação clínico-radiológica-funcional é frequente.⁽³⁾ Não existe correlação entre achados tomográficos e a evolução clínica na DNP tipo B.

As alterações morfológicas na TCAR incluem espessamento dos septos interlobulares, principalmente nos lobos inferiores, com opacidades em vidro fosco, geralmente em regiões apicais. Apesar de não serem predominantes, o padrão de pavimentação em mosaico⁽²⁻⁴⁾ e a presença de cistos pulmonares⁽⁵⁾ foram descritos. A espirometria pode revelar, com a evolução da doença, distúrbio restritivo leve a moderado, redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono e alterações significativas em teste de caminhada, como diminuição na distância percorrida e dessaturação de oxigênio.^(6,7)

Existem poucos relatos na literatura de pacientes com DNP tipo B submetidos a transplante hepático, e pouco se sabe sobre a evolução da doença após essa terapêutica.⁽³⁾ No presente relato, a paciente evoluiu assintomática após a cirurgia, sendo as queixas respiratórias e os achados iniciais da espirometria provavelmente relacionados ao acometimento hepático da doença (derrame pleural, ascite e pancitopenia consequente ao hiperesplenismo). Em relação aos achados tomográficos após o transplante hepático, houve desaparecimento do derrame pleural; porém, houve persistência do espessamento dos septos interlobulares. O TC6 foi realizado sem registro contínuo da SpO₂, o que poderia ser mais adequado

para observar melhor a resposta da paciente ao esforço, e não foi medida a capacidade de difusão do monóxido de carbono.⁽⁸⁾

Em resumo, a DNP é uma doença sistêmica, cujo diagnóstico pode ser dado na infância, quando são observados restrição no desenvolvimento e hepatoesplenomegalia. Os achados tomográficos compatíveis, assim como o teste de função pulmonar, são importantes ferramentas no acompanhamento do paciente com acometimento respiratório na DNP.

Marina Silveira Mendes
Acadêmica de Medicina,
Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza (CE) Brasil

Flaviana Xavier Portela
Médica Pneumologista,
Hospital Universitário Walter Cantídio,
Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza (CE) Brasil

Ricardo Coelho Reis
Médico Assistente,
Hospital Universitário Walter Cantídio,
Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza (CE) Brasil

José Daniel Vieira de Castro
Professor Adjunto,
Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza (CE) Brasil

José Huygens Parente Garcia
Médico Chefe,
Centro de Transplante Hepático do Ceará,
Fortaleza (CE) Brasil

Marcelo Alcântara Holanda
Professor Adjunto,
Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza (CE) Brasil

Referências

1. Elleder M. Niemann-Pick disease. *Pathol Res Pract.* 1989;185(3):293-328. [http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338\(89\)80006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(89)80006-8)
2. Minai OA, Sullivan EJ, Stoller JK. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: case report and literature review. *Respir Med.* 2000;94(12):1241-51. PMID:11192962. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2000.0942>
3. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology.* 2006;238(1):339-45. PMID:16304086. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2381041696>
4. Rodrigues R, Marchiori E, Müller NL. Niemann-Pick disease: high-resolution CT findings in two siblings. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(1):52-4. PMID:14716232. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200401000-00008>
5. Baldi BG, Santana AN, Takagaki TY, Fujita C, Kairalla RA, Carvalho CR. Lung cyst: an unusual manifestation of Niemann-Pick disease. *Respirology.* 2009;14(1):134-6. PMID:18699809. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01352.x>
6. Muntaner L, Galmés A, Chabás A, Herrera M. Imaging features of type-B Niemann-Pick disease. *Eur Radiol.* 1997;7(3):361-4. PMID:9087358. <http://dx.doi.org/10.1007/s003300050167>
7. Smanik EJ, Tavill AS, Jacobs GH, Schafer IA, Farquhar L, Weber FL Jr, et al. Orthotopic liver transplantation in two adults with Niemann-Pick and Gaucher's diseases: implications for the treatment of inherited metabolic disease. *Hepatology.* 1993;17(1):42-9. PMID:8423040. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840170109>
8. Pimenta SP, Rocha RB, Baldi BG, Kawassaki Ade M, Kairalla RA, Carvalho CR. Desaturation - distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(9):841-6. PMID:21049210. PMCid:2954734. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322010000900005>