



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BRUNA ROBERTA MOREIRA DOS SANTOS

**Pseudo-obstrução Intestinal Crónica Pediátrica –
Caso Clínico**

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. JULIANA LOUREIRO FIDALGO RODA

PROFESSORA DOUTORA MARIA FRANCELINA DE SOUSA CRUZ LOPES

ABRIL/2022

**Pseudo-obstrução Intestinal Crónica Pediátrica –
Caso Clínico**

***Paediatric Chronic Intestinal Pseudoobstruction –
Case Report***

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Autor: Bruna Roberta Moreira dos Santos¹

Orientador: Dra. Juliana Loureiro Fidalgo Roda^{1, 2}

Co-orientador: Professora Doutora Maria Francelina de Sousa
Cruz Lopes^{1, 2}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Índice

Resumo	5
Palavras-chave.....	5
Abstract.....	6
Keywords	6
I. Introdução	7
II. Caso clínico.....	8
II. Discussão e Conclusão.....	12
IV. Agradecimentos	16
V. Referências Bibliográficas.....	17
VI. Anexos	19

Índice de Tabelas

Tabela 1 Exames laboratoriais.....	11
-------------------------------------	----

Índice de Figuras

Figura 1 Radiografia simples do abdómen.....	10
Figura 2 Estudo baritado do trânsito intestinal.....	10
Figura 3 Angiotomografia computadorizada em plano sagital.....	10
Figura 4 Angiotomografia computadorizada em plano transversal.....	10

Resumo

A Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica Pediátrica é uma condição rara e grave que se caracteriza por sintomas de obstrução intestinal, na ausência de causa mecânica oclusiva. Esta patologia está associada a um grupo heterogéneo de alterações que afetam a função e estrutura dos componentes neuromusculares do intestino. O prognóstico da doença é reservado, associando-se a elevada morbimortalidade com grande impacto na qualidade de vida das crianças. Neste caso clínico, descrevemos o quadro de um doente do sexo masculino, com 2 anos e 7 meses de idade, com diagnóstico pré-natal de megabexiga hipotónica, sem dismorfismos e com adequado desenvolvimento psicomotor, que aos 12 meses teve o primeiro episódio de suboclusão intestinal. Foram excluídas causas secundárias e orgânicas de oclusão ou dismotilidade intestinal. No estudo genético molecular foi identificada a mutação c.769C>T p.(Arg257Cys) no gene *ACTG2*, que está descrita como sendo patogénica. Esta mutação está associada a uma miopatia visceral, com perturbação do músculo liso do sistema gastrointestinal e da bexiga, com diferentes apresentações clínicas, de gravidade variável. Apesar de múltiplas crises de pseudo-oclusão intestinal com necessidade de internamento para fluidoterapia endovenosa, decompressão gastrointestinal e nutrição parentérica intermitente, tem mantido uma progressão estatura-ponderal adequada. O prognóstico é reservado, com eventual necessidade de nutrição parentérica crónica a longo prazo. Neste caso, a avaliação genética permitiu estabelecer o diagnóstico sem haver a necessidade de recorrer a técnicas mais invasivas.

Palavras-chave

Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica Pediátrica; gene *ACTG2*; dismotilidade gastrointestinal

Abstract

Paediatric Chronic Intestinal Pseudoobstruction is a rare and serious disease characterized by symptoms of intestinal obstruction in the absence of an occlusive mechanical cause. This pathology is associated with several alterations that affect the function and structure of the neuromuscular components of the bowel. The prognosis of the disease is poor since it's associated with high morbidity and mortality, emphasizing the huge impact on the quality of life of these children. In this clinical case, we describe the clinical condition of a male patient, 2 years and 7 months old, with a prenatal diagnosis of hypotonic megabladder, without dysmorphisms and with adequate psychomotor development, that had the first episode of bowel pseudo-obstruction at 12 months of age. We excluded secondary and organic causes of the bowel obstruction or dysmotility. In the molecular genetic study, the mutation c.769C>T p.(Arg257Cys) in the *ACTG2* gene was identified and it is described as pathogenic. This mutation is associated with a visceral myopathy, with disturbance of the smooth muscle of the gastrointestinal system and the bladder, with different clinical presentations and degrees of severity. Despite multiple episodes of intestinal pseudo-obstruction that required hospitalization for intravenous fluid therapy, gastrointestinal decompression, and intermittent parenteral nutrition, he has maintained an adequate height-weight progression. The prognosis is poor, with an eventual need for long-term chronic parenteral nutrition. In this case, the genetic studies made it possible to establish the diagnosis without the need for more invasive techniques.

Keywords

Paediatric Chronic Intestinal Pseudoobstruction; *ACTG2* gene; gastrointestinal motility

I. Introdução

A pseudo-obstrução intestinal crônica pediátrica é uma condição grave e rara de dismotilidade gastrointestinal, caracterizada por sintomas de obstrução intestinal na ausência de uma causa mecânica oclusiva.⁽¹⁾ Existem poucos estudos epidemiológicos sobre a patologia, mas estima-se que a incidência em nados-vivos nos Estados Unidos da América seja de, aproximadamente, 1 em 40000.⁽²⁾

Esta patologia está associada a um grupo heterogêneo de alterações que afetam a função e estrutura dos componentes neuromusculares do intestino, podendo resultar de causas primárias ou secundárias, tais como, infeções, doenças autoimunes ou erros inatos do metabolismo.⁽³⁻⁵⁾

A apresentação clínica é extremamente heterogênea e varia consoante a idade de aparecimento e a localização e extensão do trato gastrointestinal afetado.⁽²⁾ Os doentes apresentam frequentemente desconforto abdominal, havendo períodos de exacerbação, com sintomas de obstrução intestinal, tais como, distensão e dor abdominal, vômitos alimentares e biliares, náuseas e paragem na eliminação de fezes.^(4,6,7) A sintomatologia é incapacitante e limita a qualidade de vida dos doentes, podendo, em casos mais graves, culminar em falência intestinal.⁽⁸⁾

Pelas manifestações clínicas inespecíficas e a variabilidade dos mecanismos patogénicos envolvidos, é frequente haver um atraso no seu diagnóstico.^(1,4) O objetivo na abordagem ao doente é excluir causas secundárias ou tratáveis, como as causas mecânicas de obstrução intestinal, tais como, má rotação, volvo intestinal, invaginação intestinal e hérnias encarceradas e confirmar a dismotilidade gastrointestinal.^(2,3) Para isso recorre-se a análises laboratoriais, exames radiológicos e endoscópicos, manometrias e biópsia para histopatologia.^(9,10)

Ainda não existe uma terapêutica definitiva e, por esse motivo, é necessária uma abordagem multidisciplinar.⁽²⁾ Assim sendo, a abordagem destes doentes consiste em medidas para melhorar o estado nutricional, terapêutica conservadora de suporte durante os episódios agudos, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida das crianças.^(3,11)

Apesar da melhoria nas abordagens de diagnóstico e tratamento, o prognóstico global da doença ainda continua reservado, associado a uma elevada taxa de morbimortalidade e com grande impacto na qualidade de vida dos doentes.^(4,6)

Neste trabalho, descrevemos o quadro clínico de um doente do sexo masculino, com 2 anos e 7 meses de idade, com diagnóstico de Pseudo-Obstrução Intestinal Crônica Pediátrica associado a uma mutação no gene *ACTG2*.

II. Caso clínico

Doente do sexo masculino, com 2 anos e 7 meses de idade, cujo parto foi através de cesariana às 40 semanas, com somatometria adequada à idade gestacional e sem complicações perinatais. Apresentava diagnóstico pré-natal de megabexiga hipotónica, sendo que o diagnóstico pré-natal invasivo (cariótipo e *arrayCGH*) não mostrou alterações. Houve necessidade de algaliação intermitente desde o nascimento.

Aos 12 meses teve o primeiro episódio de suboclusão intestinal, que se manifestou com vômitos incoercíveis alimentares e, posteriormente, biliares, associados a dor abdominal do tipo cólica, distensão abdominal, ausência de dejeções e recusa alimentar.

Necessitou de internamento para hidratação endovenosa, drenagem do conteúdo entérico por sonda nasogástrica e esclarecimento etiológico.

A radiografia do abdómen mostrou dilatação intestinal nos quadrantes superiores e evidência de níveis hidroaéreos. (Fig.1) Realizou estudo baritado do trânsito intestinal que confirmou dismotilidade com atraso significativo da progressão de contraste, mais evidente ao nível do cólon transverso. (Fig. 2) Estas alterações são compatíveis com um provável quadro de Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica.

O doente realizou clister opaco e biópsias retais que permitiram excluir a doença de *Hirschsprung*. Realizou ainda uma cistouretrografia miccional, que mostrou uma megabexiga, com aparente dismorfia e flacidez, com franco aumento da capacidade vesical em possível relação com hipotonia do músculo detrusor e resíduo pós-miccional aumentado. (Fig. 3)

A criança não apresentava alterações cardíacas, excluídas por eletrocardiograma e ecocardiograma. Os exames bioquímicos, autoimunes e o estudo de doenças metabólicas com gasometria, doseamento da amónia e lactatos e quantificação sérica da transferrina deficiente em carboidratos não apresentaram alterações. (Tabela 1) Foi também excluída a doença celíaca. O doente não tinha história familiar de doenças gastrointestinais, metabólicas/mitocondriais ou neurológicas. Foi avaliado pelo serviço de Neurologia e não foram identificadas alterações no exame neurológico, nem sinais sugestivos de disrafismo espinhal. Foi identificada heterocromia da íris.

Assim sendo, a possibilidade de Pseudo-Obstrução Intestinal secundária foi excluída, tornando-se mais sugestivo uma etiologia primária.

Foi então realizado estudo genético molecular, que identificou uma variante patogénica no gene *ACTG2*, c.769C>T p.(Arg257Cys), que está associada a uma miopatia visceral com envolvimento variável do sistema gastrointestinal e da bexiga.

Aos 25 meses, devido a um quadro de suboclusão com dor intensa tipo cólica e por suspeita de má rotação intestinal na ecografia abdominal, realizou angiotomografia computadorizada (Fig. 4), que não permitiu excluir volvo intestinal ou hérnia interna. Foi, por este motivo, submetido a laparotomia exploradora, que apenas confirmou a presença de ascite quilosa, distensão intestinal e congestão linfática do mesentério e intestino.

O doente mantém uma alimentação adequada à idade. Faz medicação crónica com macogrol e necessidade de clisteres de limpeza diariamente. Apresenta, ainda, quadros recorrentes de suboclusão intestinal, sendo necessário internamentos hospitalares frequentes para descompressão gastrointestinal por sonda nasogástrica, fluidoterapia endovenosa, procinéticos (domperidona ou eritromicina) e, por vezes, nutrição parentérica. Uma vez que apresenta infeções urinárias baixas de repetição, faz profilaxia com cotrimoxazol.

Aos 26 meses, pelo facto de ter crises cada vez mais frequentes, houve necessidade de colocar um cateter venoso central de longa duração, de forma a facilitar a nutrição parentérica e fluidoterapia durante as crises.

Até à data, o doente não apresenta dismorfismos ou atraso do desenvolvimento psicomotor, sendo que tem mantido uma progressão estaturo-ponderal adequada (Anexo 1), não apresentando, ainda, necessidade de nutrição parentérica crónica.

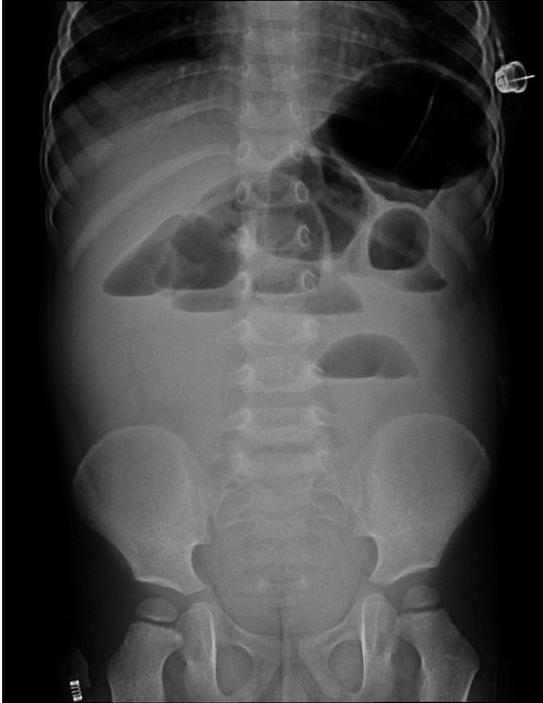


Figura 1| Radiografia simples do abdômen: evidência de distensão intestinal e presença de vários níveis hidroaéreos.



Figura 2| Estudo baritado do trânsito intestinal: na imagem obtida às 66 horas ainda se verifica opacificação e dilatação do cólon transverso, e o reto encontra-se debilmente opacificado, o que evidencia um atraso significativo da progressão do contraste.

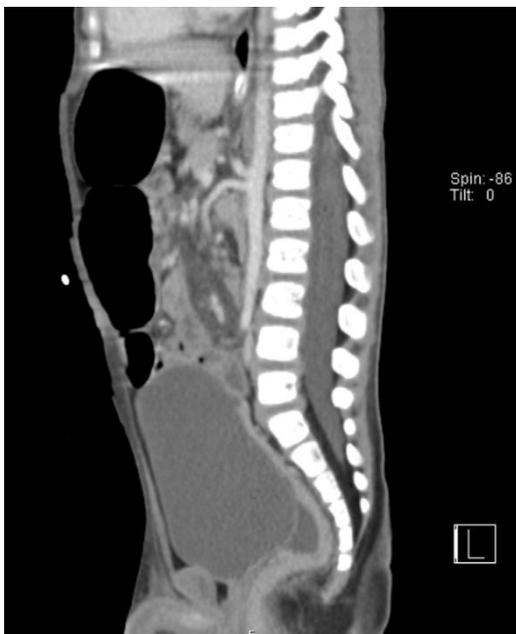


Figura 3| Angiotomografia computadorizada em plano sagital: evidência de megabexiga.

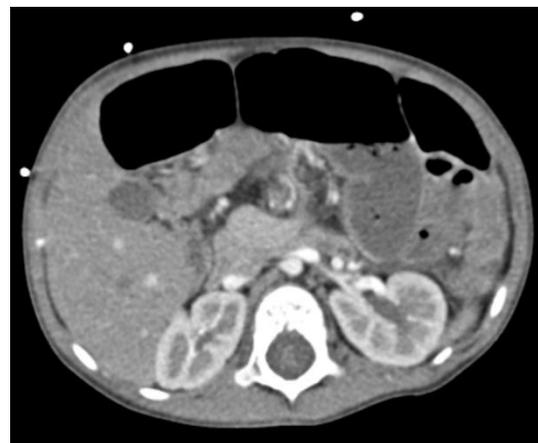


Figura 4| Angiotomografia computadorizada em plano transversal: ansa intestinal distendida na região central, contorna os vasos mesentéricos superiores à esquerda e cruza a linha média em direção à direita, no espaço aorto-mesentérico, em posição inferior ao duodeno, achados que não permitem excluir hérnia interna, nem volvo intestinal.

Tabela 1| Exames laboratoriais: realizados para exclusão de causas secundárias.

Análises Realizadas	Resultados
Hemograma com Leucograma	Anemia Microcítica
Creatinina; Ureia	Sem alterações
Albumina; Bilirrubina total; AST; ALT; FA; GGT	Sem alterações
Ferritina; Ferro; Saturação de Transferrina	Ferritina diminuída
Ionograma; Cálcio; Fósforo; Magnésio	Sem alterações
Amilase	Sem alterações
Elastase fecal; Calprotectina fecal	Sem alterações
Vitaminas A, D, E, B12 e B9	Sem alterações
Provas de Coagulação	Sem alterações
TSH; T4; Cortisol	Sem alterações
Colesterol total; Colesterol HDL e LDL; Triglicédeos;	Sem alterações
Imunoglobulina A;	Sem alterações
Anticorpo anti-gliadina deaminada IgA e IgG; Anticorpo anti-transglutaminase IgA e IgG	Sem alterações
Amónia; Lactatos	Sem alterações
Serologia CMV e Epstein-Barr	Sem alterações
Eletroforese de proteínas	Sem alterações
Quantificação sérica da transferrina deficiente em carboidratos	Sem alterações
Imunoglobulina E; Leite; α -Lactoalbumina; β -Lactoglobulina; Caseína	Sem alterações
Gasometria	Sem alterações

AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; FA: Fosfatase Alcalina; GGT: Gama Glutamil Transferase; TSH: *Thyroid Stimulating Hormone*; T4: Tiroxina; HDL: *High Density Lipoprotein*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; IgA: Imunoglobulina A; IgG: Imunoglobulina G; CMV: Citomegalovírus.

II. Discussão e Conclusão

A maioria dos casos de Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica Pediátrica tem uma etiologia primária e congénita que pode ser devida a neuropatias, miopatias, mesenquimopatias ou etiologia mista.^(3,11)

O diagnóstico de Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica deve ser evocado quando estão presentes: ⁽²⁾

- Diagnóstico pré-natal de megabexiga;
- Sintomas de obstrução intestinal persistentes ou recorrentes após exclusão de doença de *Hirschsprung* e hipotiroidismo;
- Sintomas de obstrução intestinal associados a dismotilidade vesical, ou ptose, ou surdez, ou anomalias cardíacas;
- Vômitos persistentes e episódios de suboclusão após correção de volvo intestinal.

Tendo em consideração estas características, é possível suspeitar sobre qual a etiologia mais provável. Por exemplo, alterações da função cardíaca estão mais associadas a miopatias, enquanto distúrbios visuais estão mais frequentemente relacionados com neuropatias.⁽²⁾

Analisando o caso clínico, havia uma grande suspeita clínica de Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica, uma vez que o doente tinha diagnóstico pré-natal de megabexiga, episódios recorrentes de obstrução intestinal, tendo sido excluída a doença de *Hirschsprung* e o hipotiroidismo.

De acordo com a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, para o diagnóstico de Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica Pediátrica é necessário a presença de 2 ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: avaliação objetiva de envolvimento neuromuscular intestinal, dilatação intestinal recorrente e/ou persistente, anomalias genéticas e/ou metabólicas associadas à Pseudo-Obstrução Intestinal Crónica Pediátrica e incapacidade de manter uma nutrição e/ou crescimento adequados sob alimentação oral.⁽²⁾

Desta forma, nos doentes com suspeita de Pseudo-Obstrução Intestinal, o exame complementar de diagnóstico de primeira linha a realizar é a radiografia abdominal, de forma a pesquisar sinais de obstrução intestinal, como dilatação intestinal e presença de níveis hidroaéreos.^(2,4) Também pode ser realizada imagiologia de contraste, ressonância magnética, tomografia abdominal e exames endoscópicos para exclusão de causa orgânica da obstrução.⁽⁴⁾

Salienta-se ainda, a importância de exclusão de causas secundárias, principalmente quando apresentam, associadamente, envolvimento cardíaco, dermatológico ou neurológico, sem causa aparente, surdez, história familiar semelhante e suspeita ou diagnóstico de distúrbios mitocondriais.^(2,8) É de ressaltar que no caso apresentado não havia nenhum antecedente familiar e pessoal relevante.

Para avaliar a motilidade e o trânsito intestinal recorre-se a estudos manométricos, que auxiliam no diagnóstico, na distinção entre etiologia neuropática e miopática e na otimização da terapêutica.^(2,8)

Em alguns casos, pode ser realizada biópsia de toda a parede intestinal, o que implica uma intervenção cirúrgica por laparoscopia ou laparotomia.⁽²⁾ No entanto, ainda não existe boa correlação entre os achados histopatológicos e o diagnóstico.⁽⁴⁾ A histopatologia pode ser útil na orientação da investigação etiológica da doença e para o estabelecimento do prognóstico, porém, raramente, tem impacto nas decisões terapêuticas.⁽¹⁰⁾

Neste caso, não foram realizadas manometria nem biópsia para avaliação histopatológica, uma vez que, com o estudo genético e detecção da mutação no gene *ACTG2*, foi possível estabelecer o diagnóstico de miopatia visceral.⁽⁴⁾

Apesar de ser mais frequente o surgimento de casos de forma esporádica, algumas mutações têm sido relatadas, sendo que uma das mais prevalentes se encontra associada ao gene *ACTG2*.^(3,6) No caso clínico, a mutação relatada é a c.769C>T p.(Arg257Cys), que é uma das mais frequentemente encontradas e que se associa a fenótipos mais graves.

O gene *ACTG2* codifica uma actina muscular expressa nas camadas de músculo liso do trato gastrointestinal e sistema urinário, que tem como função controlar a contratilidade muscular.⁽⁶⁾ Uma mutação neste gene leva a alterações da conformação ou da estrutura da actina, provocando uma disfunção do peristaltismo e hipotonia do sistema gastrointestinal e urinário.^(12,13)

Esta mutação associa-se a miopatia visceral que apresenta um amplo espectro de manifestações, podendo ser mais ligeiras, como infecções urinárias recorrentes, disfunção vesical e obstrução intestinal funcional, ou mais graves, como megabexiga, síndrome de hipoperistalse intestinal megabexiga e microcólon, pseudo-obstrução intestinal crônica ou, ainda, uma sobreposição entre elas.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Foram realizados, neste doente, trânsito intestinal baritado e clister opaco que demonstraram a presença de megacólon e não de um microcólon, o que ajuda no diagnóstico diferencial entre duas das principais manifestações.

Devido à presença de estase e dilatação intestinal, é comum o sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado, que condiciona períodos de diarreia com malabsorção e, conseqüentemente, sinais de desnutrição.^(4,10) Deste modo, é frequente o compromisso do crescimento e desenvolvimento nestas crianças.⁽⁹⁾ Cerca de 89% dos doentes com esta mutação, a longo prazo, dependem de nutrição parentérica crónica e pode surgir a necessidade de transplantação intestinal.⁽¹³⁾ É importante também salientar que, em cerca de 30% dos doentes, está presente má rotação intestinal.⁽²⁾ Neste caso, houve a necessidade de laparotomia exploradora num episódio que poderia indicar volvo intestinal secundário a má rotação.

Para além dos sintomas associados à pseudo-obstrução intestinal, o envolvimento concomitante do sistema urinário surge em cerca de 33-92% dos doentes.^(2,3) É comum a necessidade de algaliação intermitente, assim como a existência de infeções urinárias de repetição.⁽²⁾

Para além destes exames, é recomendado realizar ecografia renal e vesical e cistouretografia, com o objetivo de avaliar o envolvimento do sistema urinário.⁽⁴⁾ É ainda indicado a realização de manometria e biópsia retal, para exclusão de doença de *Hirschsprung*.⁽²⁾

Está indicado o estudo e aconselhamento genético, principalmente em doentes com outras anomalias congénitas.^(4,13) Apesar de ser pouco frequente, alguns casos estão associados a mutações genéticas específicas. Desse modo, é importante haver uma gestão familiar, sendo que, havendo uma mutação genética patogénica identificada, deve ser oferecida procriação medicamente assistida numa futura gravidez. Podem também ser realizados testes pré-implantação ou pré-natais, com o intuito de realizar um diagnóstico precoce e iniciar, atempadamente, a abordagem terapêutica adequada, evitando cirurgias desnecessárias aquando das manifestações de obstrução intestinal.⁽¹⁵⁾

No presente caso, como estamos perante uma mutação autossómica dominante, torna-se imprescindível o aconselhamento genético em futuras gestações.

Em termos da gestão nutricional, é importante otimizar a alimentação oral e a nutrição entérica, no entanto, uma elevada percentagem de doentes irá necessitar de nutrição parentérica a longo prazo, o que permite uma melhoria da sintomatologia, apesar de estar associada a um elevado risco de complicações futuras.^(3,4,13) Em determinados casos, considerando a evolução ponderal e sinais de falência intestinal, avançamos para nutrição parentérica crónica. Neste caso clínico ainda não havia esta necessidade, pois o doente mantinha, até à data, uma progressão ponderal e estatural

adequadas e não havia evidência de falência intestinal. Porém, é importante manter uma vigilância apertada.

De momento, não existe nenhuma terapêutica farmacológica específica, recorrendo-se a diferentes antibióticos para controlo do crescimento bacteriano⁽⁴⁾ e a procinéticos para alívio sintomático dos episódios agudos e para tentar aumentar a tolerância à alimentação oral.^(7,11)

Para a descompressão intestinal, recorre-se a sondas nasogástricas/retais ou gastrostomias/ ileostomias, que induzem um alívio sintomático, mas a curto prazo.^(4,9)

Como única terapêutica definitiva, temos o transplante intestinal isolado ou multivisceral, que tem vindo a demonstrar um aumento da qualidade de vida e da sobrevida de alguns doentes. Deve ser considerado em doentes com baixa qualidade de vida e um elevado risco de morbimortalidade e em doentes sob nutrição parentérica crónica com complicações, como falência intestinal associada a doença hepática e perda de acessos venosos.^(2,4,8)

Apesar do prognóstico desta doença ser reservado e estar associada a elevada mortalidade e morbilidade, é necessário haver um acompanhamento multidisciplinar para que os diagnósticos sejam atempados, as terapêuticas adequadas e a deteção de complicações seja precoce, de forma a aumentar a qualidade de vida e sobrevida dos doentes.^(3,4,6)

No caso, a avaliação genética foi fulcral, uma vez que permitiu estabelecer o diagnóstico sem haver a necessidade de recorrer a técnicas mais invasivas, como é o caso da biópsia para estudo histopatológico, que só deve ser executada quando se realizam intervenções cirúrgicas. Isto porque, está recomendado minimizar o número de intervenções cirúrgicas, para evitar potenciais complicações, como adesões ou ressecções intestinais de modo a não comprometer ainda mais a função intestinal.^(2,10)

IV. Agradecimentos

À Dra. Juliana Roda, a minha orientadora e à Professora Doutora Maria Francelina Lopes, a minha coorientadora, pela orientação, pela ajuda, pelos conselhos, pela disponibilidade e pela constante presença ao longo da realização deste trabalho.

À minha família, pelo apoio e o incentivo que me deram ao longo de todo este percurso e por me ajudarem a tornar este sonho possível.

A todas as minhas amigas e amigos mais próximos, pelo companheirismo, por me incentivarem e ajudarem a ultrapassar as dificuldades.

A todos, que de forma direta ou indireta, ajudaram na realização deste trabalho.

V. Referências Bibliográficas

1. Venkatesh V, Aneja A, Seetharaman K, Anushree N, Rana SS, Lal SB. A novel cohesinopathy causing chronic intestinal pseudo obstruction in 2 siblings and literature review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(3):436–7.
2. Thapar N, Saliakellis E, Benninga MA, Borrelli O, Curry J, Faure C, et al. Paediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Evidence and Consensus-based Recommendations from an ESPGHAN-Led Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(6):991–1019.
3. Ko D, Yang HB, Youn J KH. Clinical outcomes of pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction. *J Clin Med.* 2021;10(11):2376.
4. Zenzeri L, Tambucci R, Quitadamo P, Giorgio V DGR. Update on chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(3):230–7.
5. Collins RRJ, Barth B, Megison S, Pfeifer CM, Rice LM, Harris S et al. ACTG2 associated visceral myopathy with chronic intestinal pseudo-obstruction, intestinal malrotation, hypertrophic pyloric stenosis, choledochal cyst, and a novel missense mutation Rebecca. *Int J Surg Pathol.* 27(1):77–83.
6. Xiong X, Li J, Liu C, Xu F. Visceral myopathy diagnosed by a de novo ACTG2 mutation in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction—a case report. *Transl Pediatr.* 2021;10(3):679–85.
7. Cameron JC, Vaillancourt R, Major-Cook N, Boland M, Zucker M LD. Clinical Recovery of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction With Cisapride in a Complex Pediatric Patient. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30(4):403–5.
8. El-Chammas K SM. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(2):99–107.
9. Di Nardo G, Manca MB, Iannicelli E, D'Ambra G, Laviano A, Guarino M et al. Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy in pediatric intestinal pseudo-obstruction. *Nutrition.* 2021;86:111174.
10. Lu W, Xiao Y, Huang J, Lu L, Tao Y, Yan W et al. Causes and prognosis of chronic intestinal pseudo-obstruction in 48 subjects: A 10-year retrospective case series. *Med.* 2018;97(36):e12150.
11. Mutalib M, Kammermeier J, Vora R, Borrelli O. Prucalopride in intestinal pseudo obstruction, paediatric experience and systematic review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(3):429–34.

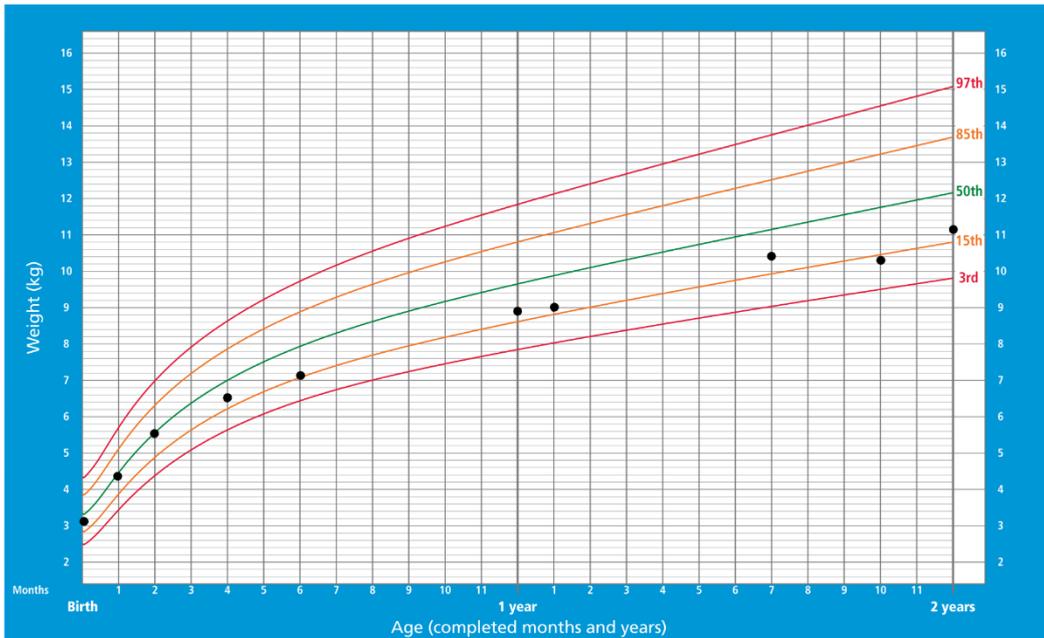
12. James KN, Lau M, Shayan K, Lenberg J, Mardach R, Ignacio R Jr et al. Expanding the genotypic spectrum of ACTG2-related visceral myopathy. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2021;7(3):1–9.
13. Bhagwat PK , Wangler MF. ACTG2 Visceral Myopathy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
14. Assia Batzir N, Kishor Bhagwat P, Larson A, Coban Akdemir Z, Baglaj M, Bofferding L et al. Recurrent Arginine Substitutions in the ACTG2 Gene are the Primary Driver of Disease Burden and Severity in Visceral Myopathy. *Hum Mutat.* 2020;41(3):641–54.
15. Matera I, Bordo D, Di Duca M, Lerone M, Santamaria G, Pongiglione M, Lezo A, Diamanti A et al. Novel ACTG2 variants disclose allelic heterogeneity and bi-allelic inheritance in pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction. *Clin Genet.* 2021;99(3):430–6.
16. WHO. Length/height-for-age [Internet]. www.who.int. 2021. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>

VI. Anexos

1. Curvas de percentis ⁽¹⁶⁾

Weight-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)

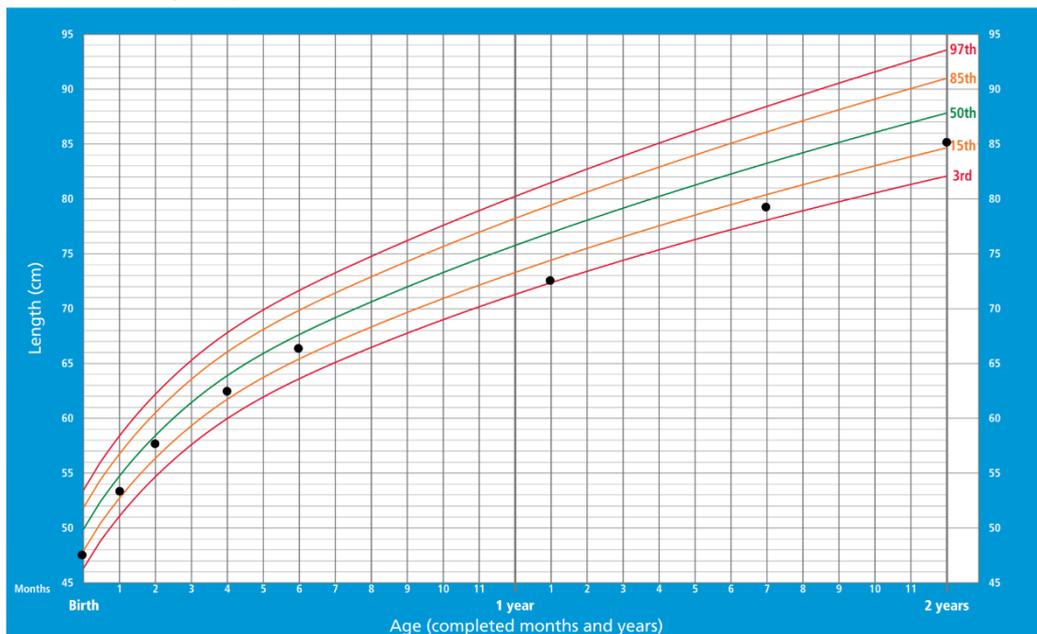


WHO Child Growth Standards

Evolução ponderal nos 2 primeiros anos de idade. Adaptado das curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde.

Length-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

Evolução estatural nos 2 primeiros anos de idade. Adaptado das curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde.