

Colestase intra-hepática familiar progressiva: relato de dois casos

Progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases

Claudia Yamada Utagawa¹, Ana Clara Gonçalves Oliveira¹,
Isabela Ribeiro Pereira¹, Thamires Pereira Noronha¹

RESUMO

A colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) é um grupo heterogêneo de doenças raras, de herança autossômica recessiva, que se apresenta com colestase hepatocelular devido a um defeito na secreção biliar, geralmente manifestada na infância. Suas características clínicas comuns são: icterícia na primeira infância, hepatosesplenomegalia, prurido intratável grave e retardo de crescimento. Não se conhece bem a epidemiologia dessas doenças, mas estima-se que a incidência seja de 1:50 mil a 1:100 mil nascimentos. A PFIC acomete igualmente ambos os sexos e tem sido relatada em diversas regiões geográficas. Descrevemos dois casos de irmãos, filhos de pais consanguíneos com a PFIC tipo 1. O presente relato busca ampliar o conhecimento médico dessas manifestações genéticas raras e auxiliar no diagnóstico precoce dos pacientes com a enfermidade.

Palavras-chave: colestase intra-hepática; lactente; hereditariedade; icterícia neonatal; prurido.

ABSTRACT

The progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a heterogeneous group of rare diseases, autosomal recessive, presenting with hepatocellular cholestasis due to a defect in the bile secretion, usually manifested in the childhood. Its common clinical features are: jaundice in infancy, hepatomegaly, splenomegaly, severe intractable pruritus and growth retardation. The epidemiology of these diseases is unknown, but it is estimated that the incidence is 1/50 thousand to 1/100 thousand births. They affect both genders and have been reported in different geographical regions. We describe two cases of siblings, children of consanguineous parents with PFIC type 1. This case report seeks to expand the medical knowledge of these rare genetic manifestations and assist in the early diagnosis of patients with this disease.

Keywords: cholestasis, intrahepatic; infant; heredity; jaundice, neonatal; pruritus.

INTRODUÇÃO

A colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) é um grupo heterogêneo de doenças genéticas autossômicas recessivas que se apresentam com colestase hepatocelular devido a um defeito na secreção biliar, geralmente manifestada na infância. Estima-se que a incidência seja de 1:50 mil a 1:100 mil nascimentos, sem predisposição de sexo e relatada em diversas regiões geográficas.^{1,2}

A PFIC é responsável por 10 a 15% das síndromes colestatas neonatais, podendo evoluir para falência hepática em 15% dos casos, necessitando de transplante de fígado.¹⁻⁴ Atualmente, são reconhecidas três formas de PFIC (1, 2 e 3), baseadas no defeito genético envolvido no transporte de bile.¹

O objetivo deste artigo é descrever o caso de dois irmãos com PFIC tipo 1, que apresentam manifestações hepáticas, pancreáticas e intestinais. Por serem doenças genéticas raras de evolução grave e com prognóstico desfavorável, tais re-

latos são importantes para ampliar o conhecimento médico e auxiliar no diagnóstico precoce. Os relatos de caso foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e a responsável legal pelos pacientes assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RELATOS DE CASOS

Caso Clínico 1

Menino, seis anos, branco, filho de pais consanguíneos. Com 15 dias de vida apresentou icterícia, colúria, acolia fecal e prurido grave. Aos 12 meses foi internado para investigação diagnóstica. As avaliações oftalmológica, cardiológica, ultrassonografia abdominal e radiológica torácica foram normais. Os exames de internação revelaram sorologias negativas para toxoplasmose, HIV, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e hepatite A, B e C. A dosagem de

¹Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA) – Volta Redonda (RJ), Brasil.

Contato: acgoliveiraa@gmail.com

Recebido em 20/07/2016. Aceito para publicação em 16/12/2016.

alfa-1 antitripsina sérica foi de 152 mg/dL (N:71-190 mg/dL). Evidenciou-se em seus exames laboratoriais: aspartato aminotransferase (AST) 78 U/L (N: 9 – 80 U/L); alanina aminotransferase (ALT) 52 U/L (N: 13 – 45 U/L); e gama-glutamyltransferase (GGT) 61 U/L (N: até 23 U/L). Também foi realizada laparotomia exploradora, que revelou fígado aumentado e endurecido, vesícula biliar normal, repleta de bile e colédoco visível. A biópsia hepática indicou arquitetura lobular preservada, espaços porta com dimensões mantidas, discreta proliferação ductular periférica e leve permeação por células inflamatórias mononucleares; hepatócitos tumefeitos, ocasionalmente multinucleados ou com leve acúmulo de pigmento biliar; associavam-se frequentes trombos biliares em canalículos e células de Kupffer contendo ceróide.

Foi instituído o uso de Ursacol e vitamina K. O paciente evoluiu com persistência da colestase e hepatoesplenomegalia. No exame físico aos seis anos de idade, apresentava-se icterício (+/4+), prurido intenso, ressecamento de pele, frouxidão ligamentar, hiperlordose e escoliose. O abdome era globoso, indolor, com fígado liso, endurecido palpável a 9 cm do rebordo costal direito e baço a 3 cm do rebordo costal esquerdo.

Caso Clínico 2

Menina, cinco anos, branca, irmã biológica do caso clínico 1. Aos cinco meses apresentou icterícia, colúria, acolia fecal e prurido moderado. Foram realizados ultrassom abdominal, ecocardiograma, alfa-1 antitripsina, sorologias para toxoplasmose, HIV, sífilis, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, hepatite A, B e C, os quais não apresentaram alterações. Exames laboratoriais realizados aos sete meses revelaram: AST: 85U/L (N: 9 – 80 U/L); ALT: 66U/L (N:13 – 45 U/L) e GGT 35 U/L (N: até 23 U/L). Foi instituído o uso de Ursacol.

No exame físico, aos cinco anos, a paciente encontrava-se icterícia (+/4+), com prurido intenso e déficit pondero-estatural. O abdome era globoso, indolor, com fígado a 5 cm do rebordo costal direito, de consistência endurecida, superfície lisa e contornos regulares, sem nodularidade e com baço não palpável. Não foram registradas outras alterações.

DISCUSSÃO

A colestase neonatal (CN) traduz-se por uma deficiência na excreção da bile, podendo ser causada por defeitos de produção, transporte ou obstrução mecânica do fluxo biliar. Sua frequência é de 1:2.500 nascimentos, com diversas etiologias.⁵

Além da anamnese e do exame físico minuciosos em pacientes com CN, deve-se valorizar a história familiar, como consanguinidade, irmãos ou outros familiares afetados que possam sugerir doenças genéticas.⁶⁻⁸

A CN costuma ser dividida em intra ou extra-hepática. A extra-hepática resulta da obstrução dos ductos biliares localizados fora do fígado ou no hilo hepático. Diferentemente, a intra-hepática tem como fatores etiológicos medicamentosos, doenças metabólicas e infecciosas, entre outros.⁶

Os pacientes do presente estudo apresentaram quadro compatível com o descrito em literatura, incluindo sintomas

colestáticos logo nos primeiros meses de vida, sendo descartadas atresia biliar, deficiência de alfa-1-antitripsina, colangite esclerosante e síndrome de Allagile. Nos pacientes com colestase de origem indeterminada, a PFIC deve estar entre as hipóteses aventadas.

A PFIC é classificada em três tipos, todas associadas a mutações de genes do sistema de transporte hepatocelular envolvidos na formação da bile. A PFIC1 e 2 geralmente apresentam as manifestações clínicas iniciais nos primeiros meses de vida, enquanto a PFIC3 pode surgir na infância ou em adultos jovens. Outras características auxiliam nessa diferenciação, como a GGT elevada em PFIC3 e normal nas demais; ALT pouco elevada em PFIC1 e 3, conforme encontrada nos pacientes mencionados, e até cinco vezes acima do valor normal em PFIC2. Sintomas extra-hepáticos podem ser especialmente encontrados na PFIC1.⁴

A PFIC1 é causada por mutações no gene ATP8B1, que codificam uma ATPase do tipo P, localizada na membrana canalicular do hepatócito.⁹ O mecanismo com que essas mutações provocam a colestase não é bem elucidado. Postula-se que a função da proteína anormal pode perturbar indiretamente a secreção de ácidos biliares, explicando a baixa concentração desses ácidos encontrada em pacientes PFIC1. Diferentes estudos têm demonstrado também que a função prejudicada de ATP8B1 nesses pacientes causaria menor resposta de um receptor nuclear envolvido na regulação do metabolismo de ácidos biliares.²

As características clínicas comuns da PFIC1 são: icterícia na primeira infância, hepatoesplenomegalia, prurido intratável grave e retardo de crescimento. Diarreia, epistaxe, pancreatite, cálculos biliares e perda auditiva são alguns achados clínicos adicionais que podem ser encontrados na doença. A intensidade do prurido varia ao longo de tempo, podendo diminuir com a progressão para o estágio final da enfermidade.¹⁰

Um alargamento dos dedos dos pés e das mãos, que se assemelham às de trabalhadores manuais, tem sido relatado em PFIC1.¹¹ A progressão para cirrose ocorre com certa frequência.¹²

Apesar do teste genético ser o padrão-ouro para o diagnóstico, esse recurso ainda não está disponível como exame de rotina. A clínica e outros exames complementares auxiliam no diagnóstico. Pacientes com PFIC1 apresentam algumas alterações laboratoriais, incluindo nível sérico de ácidos biliares muito elevado, no entanto, exibem GGT e níveis de colesterol normais, como nos casos relatados.^{1,12}

A histologia hepática também é muito importante para o diagnóstico diferencial dessa doença. A PFIC1 é caracterizada por colestase canalicular e ausência de proliferação ductular verdadeira, somente com metaplasia biliar periportal dos hepatócitos.¹² O resultado histopatológico da biópsia hepática realizada no caso 1 é compatível com PFIC1. Os hepatócitos tumefeitos, multinucleados, com leve acúmulo de pigmento biliar, associados a trombos biliares em canalículos e células de Kupffer contendo ceróide, demonstrado na biópsia do caso relatado, é também condição presente nessa doença.^{4,13}

A terapia medicamentosa é a primeira escolha em todos os tipos de PFIC e os objetivos são atenuar o prurido, melhorar o estado nutricional e retardar as complicações.¹ O tratamento tem como alvo a composição, a toxicidade biliar e a secreção de ácidos biliares. A terapêutica ideal deve conter anticoléstativo, antifibrótico e propriedades antineoplásicas, sendo o ácido ursodexocólico, a rifampicina e a colestiramina os mais utilizados. Como as terapias padrão não são totalmente eficientes, outras opções estão sendo pesquisadas, entre elas a terapia gênica com hepatócitos modificados e drogas que aumentam a expressão de proteínas transportadoras funcionais na membrana canalicular. Pacientes com cirrose e doença hepática em estágio final requerem transplante hepático.^{1,9}

CONCLUSÃO

Estes relatos incidem sobre a etiopatogenia, quadro clínico, diagnóstico e terapêutica de dois irmãos com PFIC1. A doença deve ser suspeitada em pacientes com história clínica de colestase de origem indeterminada, principalmente que evoluem com icterícia prolongada, excluídas as causas mais comuns.

É possível observar também que mais estudos são necessários para determinar novas opções terapêuticas e, dessa forma, proporcionar melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:25-36.
2. Spraul-Davit A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:1.
3. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9418-26.
4. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:S26-35.
5. Silva ES. Colestase neonatal como abordar. *Rev Hosp Criança Maria Pia*. 2008;17(3):S188-91.
6. Meyer A, Penteadó S, Jukemura J. Clínica médica diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 1653-62.
7. Bellomo-Brandão MA, Arnaut TT, Tommaso AM, Hessel G. Diagnóstico diferencial de colestase neonatal: parâmetros clínicos e laboratoriais. *J Pediatr*. 2010;86:40-4.
8. Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N. Inherited disorders associated with conjugated hiperbilirrubinemia. In: Lindor KD, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; 2015 [acesso em 13 maio 2016]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-associated-with-conjugated-hyperbilirubinemia>
9. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol*. 2010;52:258-71.
10. Popoun R, Chopra S. Pruritus associated with cholestasis. In: Lindor KD, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; 2015 [acesso em 10 maio 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pruritus-associated-with-cholestasis>
11. Ganesh R, Suresh N, Sathiyasekeran M, Ramachandran P. Partial internal biliary diversion: a solution for intractable pruritus in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17:212-4.
12. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1, 2 and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis*. 2011;31:3-10.
13. Villar Rodriguez JL, Díaz Cano S, Llamas Cadaval JR, González Campora R. Bases morfológicas para la interpretación de la biopsia hepática. In: Herrerias Gutiérrez JM, Díaz Belmonte A, Jimenez Sáenz MJ, editors. Tratado de hepatología. Sevilla: Universidad de Sevilla; 1996. v. 2. cap. 3. p. I34-40.