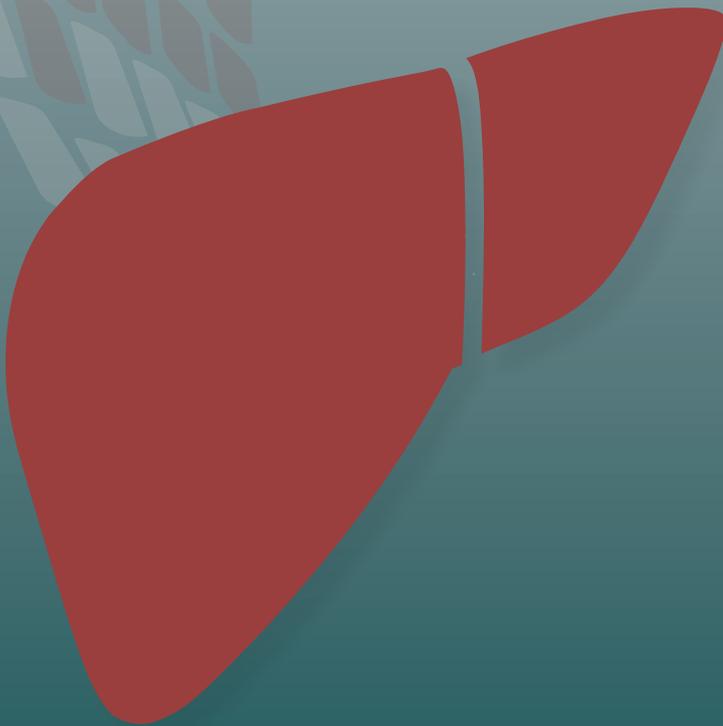


REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA

# Programa de Educação Médica Continuada



## Colestases familiares

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA



**RAYMUNDO PARANÁ**  
Presidente

## Editorial

*A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.*

*A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.*

*Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Colestases Familiares.*

---

## Editores Científicos



**ALBERTO QUEIROZ FARIAS**

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepatico do Hospital das Clinicas da USP



**PAULO LISBOA BITTENCOURT**

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador - BA  
Doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Membro do Grupo Internacional de Estudo da Hepatite Autoimune



REALIZAÇÃO:  
**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:  
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



# Colestases familiares



## Gilda Porta

Prof. Livre-docente do Departamento de Pediatria da FMUSP

Médica da Unidade de Hepatologia do Instituto da Criança HC-FMUSP

Médica do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Sírio-Libanês e do Hospital A.C. Camargo, em São Paulo

As colestases familiares constituem um grupo heterogêneo de doenças crônicas que se manifestam, na grande maioria das vezes, na infância, ainda no período neonatal, e que têm características clínicas semelhantes e mecanismos patogênicos diferentes. Dentre os mecanismos patogênicos, as alterações podem ocorrer na embriogênese, no transporte canalicular (ácido biliar ou fosfolípido) ou na biossíntese dos ácidos biliares. Estas entidades, isoladamente, são raras, mas coletivamente são comuns. A prevalência ainda é desconhecida, mas estima-se que a incidência varie de 1/50.000 a 1/100.000 nascidos vivos<sup>(1)</sup> (Tabela 1).

Tabela 1. Colestases familiares intra-hepáticas.

Alterações na embriogênese
Síndrome de Alagille
Alterações no transporte canalicular
Colestase familiar - 1 (PFIC-1)
Colestase familiar - 2 (PFIC-2)
Colestase familiar - 3 (PFIC-3)
Alterações na biossíntese dos ácidos biliares

## Síndrome de Alagille

A colestase familiar intra-hepática mais frequente também é conhecida como displasia artério-hepática, hipoplasia de vias biliares intra-hepática e síndrome de rarefação dos ductos biliares interlobulares<sup>(2,3)</sup>. Na maioria dos casos, o diagnóstico é realizado na primeira infância, com os seguintes achados: a) colestase crônica decorrente da ductopenia, presente em mais de 90% dos casos<sup>(4)</sup>. Seu início é precoce, nos primeiros meses de vida, com sinais de colestase e pode ser persistente. Pode ser confundida com atresia de vias biliares. O prurido surge após 4 meses de vida, podendo ser leve ou intenso. A função hepática, na maioria dos casos, está preservada; b) cardiopatia congênita: presente em 52% a 85%<sup>(5,6)</sup> dos casos, a maioria com estenose de ramo periférico da artéria pulmonar<sup>(5)</sup>. Outras anomalias podem ser encontradas: tetralogia de Fallot, atresia pulmonar, comunicação septal ventricular, atrial, ducto arterioso patente, coarctação da aorta<sup>(5,6)</sup>; c) anomalias esqueléticas: presentes em 33% a 87% dos casos<sup>(4,6)</sup>, a maioria com vértebras em forma de asa de borboleta. Outras deformidades podem ocorrer: espinha bífida incompleta<sup>(5)</sup> ou

diminuição da distância interpedicular na espinha lombar<sup>(5)</sup>, encurtamento das falanges distais e da ulna e deformidades de articulações, particularmente no adulto, semelhantes a artrite reumatoide<sup>(5,6)</sup> (Figura 1); d) anomalias oculares: presentes em 56% a 90% dos casos<sup>(4,6)</sup> com achado de embriotoxon posterior<sup>(4-6)</sup>. Alguns casos apresentam deformidade de pupila, glaucoma congênito, alterações pigmentares retinianas que não são específicas. Foram descritos casos de miopia de alto grau e ceratoconus<sup>(6)</sup> (Figura 2); e



Figura 1

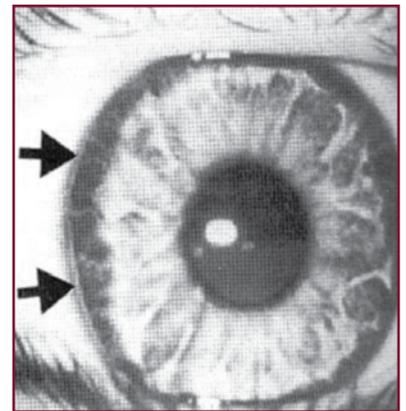


Figura 2

e) Fácies – presentes em 70% a 90% dos casos<sup>(4-6)</sup> com alterações: nariz plano com a ponta bulbosa, olhos profundos e espaçados, mandíbula pequena com queixo pontiagudo, rima bucal para baixo e fronte proeminente.

O diagnóstico clínico baseia-se no achado de pelo menos três das características descritas. Outras anormalidades podem ser encontradas, como voz estridente e aguda, nefropatia membranosa com depósitos de lipídios na membrana basal tubular e glomerular, duplicação da pelve renal, fibrose intersticial, nefronoftise juvenil, cistos medulares<sup>(7,8)</sup>, insuficiência pancreática<sup>(9)</sup>, baixa estatura<sup>(10)</sup>, retardo mental, acometimento auditivo<sup>(11)</sup>, hipogonadismo<sup>(4)</sup>. O aparecimento de xantomas é secundário, decorrente da colestase crônica<sup>(12)</sup>.

Os achados bioquímicos mostram aumentos em graus variáveis da bilirrubina conjugada, das aminotransferases, elevações significantes de gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, ácidos biliares e colesterol. Os níveis de HDL colesterol são baixos.

As alterações histopatológicas mostram ductopenia com relação aos espaços-porta menores que 0,5<sup>(13)</sup>. Em alguns ca-

tos, há proliferação ductal, presença de células gigantes e arquitetura lobular preservada<sup>(14,15)</sup>. Em cerca de 10% a 20% dos pacientes, as alterações histopatológicas progridem com septos porta-porta, fibrose portal, cirrose biliar secundária. O prognóstico é variável. A progressão para cirrose ocorre em 10% a 20% dos casos. A morbidade está relacionada com as complicações referentes à colestase crônica, às anomalias cardíacas, à presença de infecções e ao aparecimento de hipertensão portal. Raramente há progressão para carcinoma hepatocelular<sup>(16,17)</sup>. Nos casos em que não há resposta ao tratamento clínico ou com prurido intratável, a cirurgia de derivação biliar parcial e o transplante hepático devem ser considerados para melhora da qualidade de vida.

## Colestases familiares intra-hepáticas progressivas (PFIC)

Correspondem a um grupo de doenças hereditárias, autosômicas recessivas e raras cuja incidência ainda é desconhecida, mas há estimativas de 1/50.000 a 1/100.000 nascidos vivos<sup>(18,19)</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos dessas entidades envolvem alterações na geração do fluxo biliar – sendo três entidades classificadas: PFIC-1, PFIC-2 e PFIC-3 – e estão relacionados às mutações dos genes do sistema de transporte hepatocelular envolvidos na formação da bile.

Estas doenças apresentam o mesmo espectro clínico. Assim, caracterizam-se por: colestase crônica e ausência de distúrbios anatômicos identificáveis. Abaixo seguem os aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos das três doenças (Tabela 2)<sup>(20)</sup>.

Tabela 2. Aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos

	<b>PFIC-1</b>	<b>PFIC-2</b>	<b>PFIC-3</b>
<i>Prurido</i>	<i>Grave</i>	<i>Grave</i>	<i>Moderado</i>
<i>GGT</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Elevado</i>
<i>Colesterol</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Elevado</i>
<i>Histologia</i>	<i>Colestase canalicular leve, graus variáveis de fibrose, bile granular e grosseira (ME)</i>	<i>Hepatite com células gigantes, bile amorfa na ME</i>	<i>Proliferação ductal, infiltrado inflamatório portal</i>
<i>Ácidos biliares séricos</i>	<i>Muito elevados</i>	<i>Muito elevados</i>	<i>Elevados</i>
<i>Locus cromossomo</i>	<i>18q21-22</i>	<i>2q24</i>	<i>7q21</i>
<i>Gene/proteína</i>	<i>ATP8B1/FIC1</i>	<i>ABCB11/BSEP</i>	<i>ABCB4/MDR3</i>
<i>Outros sítios de expressão</i>	<i>Colangiócitos, intestino, pâncreas</i>	<i>Nenhum</i>	<i>Nenhum</i>
<i>Defeito funcional</i>	<i>Transporte aminofosfolípide ATP-dependente</i>	<i>Transporte de ácido biliar ATP-dependente na bile</i>	<i>Translocação da fosfatidilcolina ATP-dependente na bile</i>

### Colestase intra-hepática familiar progressiva tipo I (PFIC-1)

A incidência estimada é de 1/9.000 nascidos vivos<sup>(21,22)</sup>. Trata-se de uma doença autossômica recessiva, com envolvimento de múltiplos órgãos, decorrente da mutação do gene

ATP8B1 (FIC1), localizado no cromossomo 18q21-22, que codifica um membro da família das ATPases tipo P envolvido no transporte de aminofosfolípidos dependente de ATP<sup>(23)</sup>. Este gene tem também sido identificado na colestase familiar recorrente nas ilhas Faroë, na colestase familiar da Groenlândia e na colestase intra-hepática recorrente benigna tipo 1 (BRIC1)<sup>(24)</sup>.

As características clínico-laboratoriais e histológicas são:

- Colestase crônica – Inicia-se, na maioria dos casos, nos primeiros 3 a 12 meses de idade, com icterícia de graus variados, colúria, hipocolia fecal. A icterícia pode ser intermitente nos primeiros anos de vida e depois pode se tornar persistente. O prurido está quase sempre presente, é persistente e intenso. A hepatomegalia é um achado constante, com ou sem esplenomegalia. Pode haver retardo de crescimento<sup>(22,25)</sup>, baixa estatura, diarreia aquosa persistente, pancreatite, surdez sensoneural, aumento de eletrólitos no suor. Ausência de anomalias em outros órgãos. Em quase todos os pacientes a doença progride para insuficiência hepática, necessitando de transplante hepático ainda na infância<sup>(22,25)</sup>. Ausência ou elevações discretas de GGT, FA e colesterol sérico, ácidos biliares muito elevados. As alterações histológicas mostram colestase<sup>(26)</sup>, ductopenia, fibrose periportal, intralobular, formação de nódulos e progressão para cirrose biliar. A microscopia eletrônica detectou presença de bile granular e grosseira no canalículo (bile de Byler)<sup>(26)</sup>.

O tratamento clínico baseia-se no suporte nutricional, na reposição de vitaminas e nas medidas direcionadas ao prurido. Para o prurido, recomenda-se o ácido ursodesoxicólico e a rifampicina, mas estas apresentam sucesso limitado, sendo comum a presença de prurido refratário<sup>(27)</sup>. A derivação biliar externa ou a exclusão do íleo terminal são opções terapêuticas que podem melhorar a qualidade de vida destes pacientes. A vesícula é externalizada por um estoma feito com alça de intestino delgado, havendo diminuição da reabsorção dos ácidos biliares, com redução do pool dos ácidos biliares intra-hepáticos, e diminuição do prurido. Recomenda-se fazer esta cirurgia antes do aparecimento de cirrose hepática<sup>(28)</sup>. A doença pode evoluir para falência hepática na infância ou na adolescência. Indica-se transplante hepático a pacientes com cirrose, falência hepática e aos que não se submetem a derivação externa ou interna<sup>(29)</sup>.

### Colestase familiar tipo 2 (PFIC-2)

Pacientes portadores desta doença apresentam mutações no gene ABCB11, localizado no cromossomo 2q24, que codifica uma proteína - bomba de excreção dos sais biliares (BSEP). A BSEP está expressa principalmente no fígado, localiza-se na membrana canalicular e funciona como um transportador de ácidos biliares dependente de ATP. A mutação da BSEP resulta da diminuição do transporte de ácidos biliares, com acúmulo destes no interior dos hepatócitos, levando à lesão hepatocelular<sup>(30,31)</sup>. Este gene tem sido também identificado na colestase intra-hepática recorrente benigna tipo 2 (BRIC2), doença com sintomas leves e sem evolução para cirrose hepática.

As manifestações clínicas são graves, com icterícia persistente nos primeiros meses de vida. A evolução para insuficiência hepática é rápida ainda nos primeiros anos de vida e pode haver aparecimento de carcinoma hepatocelular mesmo an-

tes de 1 ano de idade. O prurido é frequente, persistente e muitas vezes intratável. Não há manifestações extra-hepáticas e pode haver colelitíase. As características laboratoriais são semelhantes às da PFIC-1, porém tendem a ser acentuadas. Os achados histológicos mostram presença de células gigantes, colestase canalicular e fibrose perivenular, pericelular e periportal, com progressão para cirrose. À ME, presença de bile amorfa<sup>(32)</sup>.

O tratamento clínico baseia-se no suporte nutricional, na reposição de vitaminas e nas medidas direcionadas ao prurido, semelhantes ao da PFIC-1. A maioria das crianças tem indicação de transplante hepático<sup>(32)</sup>.

### Colestase familiar tipo 3 (PFIC-3)

Pacientes com esta doença apresentam mutação no gene ABCB4, localizado no cromossoma 7q21, que codifica a proteína de resistência multidrogas-3 (MDR3), a qual funciona como um transportador de fosfolípidios (flippase) e se encontra na membrana canalicular. As mutações do MDR3 alteram o transporte de fosfolípidios para os canalículos. Na formação de bile há baixa concentração de fosfolípido, mas, proporcionalmente, alta concentração de ácido biliar na bile, conferindo efeito tóxico aos hepatócitos<sup>(33,34)</sup>.

Os achados clínicos de colestase aparecem no primeiro ano de vida em 1/3 dos pacientes e raramente no período neonatal. Algumas crianças apresentam sintomas mais tardiamente ou mesmo na adolescência e adultos jovens. O prurido é leve. A evolução clínica caracteriza-se por colestase com ou sem icterícia, hipertensão portal e insuficiência hepática. Achados laboratoriais mostram aumento das aminotransferases e bilirrubina direta, e níveis muito elevados de GGT. Histologicamente há proliferação ductal, infiltrado inflamatório, fibrose portal e periportal com progressão para cirrose<sup>(34)</sup>.

Outras manifestações podem estar associadas: colelitíase (com baixo teor de fosfolípido); colestase induzida por drogas; e colestase da gravidez (pacientes heterozigotos)<sup>(32,35)</sup>. Cerca de 50% dos pacientes são submetidos a transplante hepático antes dos 10 anos de vida.

### Erros inatos da síntese dos sais biliares

As alterações da síntese dos ácidos biliares podem ser primárias e secundárias. As primárias são decorrentes de deficiências congênitas das enzimas envolvidas na síntese dos ácidos cólico e quenodesoxicólico. As secundárias são decorrentes de desordens peroxissomais, como a síndrome de Zellweger e a síndrome de Smith-Lemli-Opitz, ocasionadas pela deficiência da D7-desaturase<sup>(35,36,37)</sup>.

Os erros inatos da síntese dos ácidos biliares são responsáveis por 1% a 2% das hepatopatias em crianças e adolescentes, o que torna esta entidade uma importante categoria de doenças hepáticas metabólicas. As alterações decorrentes da falta de produção de uma das 14 enzimas da cascata do metabolismo dos ácidos biliares provocarão acúmulo de ácidos biliares atípicos, que são tóxicos para os hepatócitos, levando à destruição dos mesmos. O quadro clínico é semelhante ao dos portadores de colestase intra-hepática familiar. Há aumento da bilirrubina direta e das aminotransferases, mas os ácidos biliares séricos são normais. É frequente a

má absorção da gordura e das vitaminas lipossolúveis. O tratamento consiste na administração de ácidos biliares. O diagnóstico é realizado com a cromatografia de ácidos biliares na urina, onde há aumento dos ácidos biliares atípicos (Tabela 3)<sup>(38)</sup>:

Tabela 3. Deficiências observadas

<b>Efeito</b>	<b>Consequências</b>
<i>7 β-hidroxilase colesterol (CYP7A1)</i>	<i>Aumento de colesterol intra-hepático. Em adultos: aumento de LDL, hipercolesterolemia, cálculos biliares de colesterol</i>
<i>7 α-hidroxilase oxisterol (CYP7B1)</i>	<i>Acumulo de AB mono-hidroxil. Grave hepatite neonatal</i>
<i>3 β- hidroxilase c28-esteróide oxirredutase (3βHSD)</i>	<i>Colestase neonatal grave, prurido, síndrome de má absorção</i>
<i>δ-4-3 – oxisteroide 5 β-redutase (2O5bR)</i>	<i>Doença hepática rapidamente progressiva</i>
<i>27-hidroxilase (CYP27A1)</i>	<i>Xantomatose cerebrotendinosa</i>
<i>Ausência total ou parcial de peroxissomos</i>	<i>Síndrome de Zellweger, doença de Refsum, adrenoleucodistrofia neonatal, acidemia hiperpipecólica</i>
<i>Enzimas peroxissomais alteradas</i>	<i>Pseudo-Zellweger, pseudoadrenoleucodistrofia, adrenoleucodistrofia ligada ao X</i>

### Deficiência de 3β-hidroxi-c<sub>27</sub>-esteróide oxirredutase (3βHSD)

A deficiência da enzima 3 HSD provoca a alteração da biossíntese dos ácidos biliares mais comum, havendo produção diminuída dos ácidos biliares coleréticos, como o ácido cólico, e uma superprodução de metabólitos de ácidos biliares hepatotóxicos<sup>(35,36-38)</sup>.

Clinicamente, os pacientes apresentam sintomas nos primeiros meses de vida, com hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, icterícia, esteatorreia, ausência de prurido. Às vezes, o curso clínico é heterogêneo. As manifestações podem desaparecer após quadro de hepatite neonatal, no primeiro ano de vida, mas após alguns anos os pacientes retornam com doença hepática avançada e necessidade de transplante hepático. Outros podem iniciar as manifestações clínicas em idades mais avançadas, com esteatorreia, deficiência de vitaminas lipossolúveis e raquitismo. Dessa forma, esta é uma possibilidade diagnóstica que deve ser avaliada em adolescentes e adultos com doença hepática idiopática.

O quadro laboratorial mostra aumento dos níveis de bilirrubina conjugada, ALT, AST e níveis normais da GGT e dos ácidos biliares. A histologia hepática mostra achados inespecíficos com colestase, desarranjo lobular, transformação gigantocelular e pseudoacinar dos hepatócitos.

O diagnóstico desta doença é muito importante, pois, se não for feito precocemente, o curso pode ser fatal. O tratamento consiste na administração de ácido cólico (10 a 15mg/kg/dia) e ursodesoxicólico (15 a 20mg/kg/dia).

## Deficiência de D<sup>4</sup>-3-oxosteroide 5β-redutase (D4O5βR)

O quadro clínico da deficiência de D<sup>4</sup>-3-oxosteroide 5- $\beta$ -redutase é similar ao descrito na deficiência da enzima 3 HSD, mas a evolução clínica tende a ser mais grave, com rápida progressão para cirrose e óbito, se não tratada. As alterações bioquímicas mostram GGT elevada. A confirmação diagnóstica também é realizada pela cromatografia de ácidos biliares na urina.

O tratamento consiste na administração de ácido cólico ou ursodesoxicólico<sup>(35,36-38)</sup>.

### Tratamento

O tratamento da colestase crônica envolve a prevenção e o manuseio das complicações decorrentes da progressão da doença<sup>(39)</sup>.

#### 1. Manifestações clínicas por diminuição do fluxo biliar:

Ácidos biliares ————— prurido  
Bilirrubina ————— icterícia  
Cobre ————— hepatotoxicidade

#### 2. Prejuízo da função excretória

Colesterol ————— xantomas

#### 3. Redução da bile no intestino

Deficiência de vitaminas lipossolúveis

Vitamina A ————— cegueira noturna  
Vitamina D ————— raquitismo

## Referências

- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P et al. Intrahepatic cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005; 42(1):222-35.
- Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child*. 1973; 48:459-66.
- Alagille D, Habib EC, Thomasin N. L'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques avec voies biliaires extra-hépatiques perméables chez l'enfant: à propos de 25 observations. *J Pediatr*. 1969; 301-18.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987; 110:195-200.
- Greenwood RD, Rosenthal A, Crocker AC, et al. Syndrome of intrahepatic biliary dysgenesis and cardiovascular malformations. *Pediatrics*. 1976; 58:243-7.
- Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: Diagnostic difficulty; severe morbidity throughout early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 8:65-71.
- Chung-Park M, Petrelli M, Tavill AS et al. Renal lipidosis associated with arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome). *Clin Nephrol*. 1982; 18:314-20.
- Tolia V, Dubois RS, Watts FB et al. Renal abnormalities in paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6:971-6.
- Chong SKF, Lindridge J, Moniz C et al. Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of the interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989; 9:445-9.
- Bucavalas JC, Horn JA, Carlsson L et al. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1993; 76:1477-82.
- Okuno TH, Shibahara Y, Hashida Y et al. Temporal bone histopathologic findings in Alagille's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116:217-20.
- Weston CF, Burton. Xanthomas in the Watson Alagille syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16:1117-21.
- Hadchouel M. Paucity of interlobular bile ducts. *Semin Diagn Pathol*. 1992; 9:24-30.
- Desmet VJ. Congenital disease of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*. 1992; 16:1069-83.
- Kahn EI, Daurin F, Markowitz J. Arteriohepatic dysplasia. II. Hepatobiliary morphology. *Hepatology*. 1983; 3:77-84.
- Rabinovitz M, Imperial JC, Schade RR et al. Hepatocellular carcinoma in Alagille's syndrome. A family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989; 8:26-30.
- Kaufman SS, Wood P, Shaw BW et al. Hepatocarcinoma in child with the Alagille syndrome. *A J Dis Child*. 1987; 141:698-700.
- Van Mil SWC, Klomp L, Bull LN et al. FIC1 disease: A spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liv Dis*. 2001; 21:535-544.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis: genetic basis and treatment. In: *Pediatric liver*. Clin Liver Dis. 2000; 4:753-63.
- Spraul AD, Gonzales E, Baussan C and Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009; 4:1-12.

Vitamina E ————— degeneração neuromuscular

Vitamina K ————— coagulopatia

Esteatorreia, desnutrição — retardo do desenvolvimento neuropsicomotor.

O prurido é complicação séria que altera o comportamento físico-mental em decorrência dos impulsos nervosos aferentes transmitidos por fibras não mielinizadas e trato espinotalâmico em resposta a estímulos nociceptivos agindo na pele. Geralmente é persistente, localizado ou generalizado, com variações quanto à gravidade, podendo levar a lesões na pele. Drogas que podem melhorar os sintomas do prurido: ursodesoxicólico (UDCA) 15-20mg/kg/dia, colestiramina 12-16g/dia, fenobarbital 10mg/kg/dia e rifampicina 5mg/kg/dia, antagonistas opiáceos, anti-histamínicos H1, hemoperfusão e plasmáfereze, fototerapia e cirurgia de diversão biliar.

## Complicações decorrentes da progressão da doença

#### 1. Distúrbios nutricionais:

- Anorexia: frequente, e pode estar associada a infecções como colangite, à deficiência de ferro e à gravidade da doença;
- Vômitos: compressão das vísceras abdominais levam à saciedade precoce;
- Refluxo gastroesofágico: decorrente de ascite ou visceromegalias;
- Hipermetabolismo acentuado;
- Esteatorreia e má absorção de vitaminas lipossolúveis;
- Dano hepático progressivo.

- Poley JR. Progressive familial intrahepatic cholestasis with cirrhosis and fatal outcome (Byler disease). In: Anderson CM, Burke V, Gracey M (eds). *Paediatric Gastroenterology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1987; pp 550-1.
- Clayton RJ, Iber FL, Reubner BH et al. Byler's disease: Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *J Pediatr*. 1965; 67:1026-8.
- Van Mil SWC, Klomp L, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: A spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liv Dis*. 2001; 21:535-44.
- Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet*. 1998; 18:219-24.
- Whittington PF, Freese DK, Alonso EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 18:134-41.
- Alonso EM, Snover DC, Montag A et al. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 18:128-33.
- Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW et al. Nasobiliary drainage induces longlasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 2006; 43:51-3.
- Yang H, Porte RJ, Verkade HJ et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49:216-21.
- Soubrane O, Gauthier F, DeVictor D et al. Orthotopic liver transplantation for Byler disease. *Transplantation*. 1990; 50:804-6.
- Thompson R, Strautnieks S. BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liv Dis*. 2001; 21:545-50.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet*. 1998; 20:233-8.
- Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DAC. A Alagille Syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver disease in children*. Cambridge University Press, 2007; pp 326-45.
- Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liv Dis*. 2001; 21:551-62.
- Gonzales E, Spraul AD, Baussan C, Buffet C et al. Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci*. 2009; 14:4242-56.
- Carvalho E, Bezerra JA. Síndromes coleostáticas intra-hepáticas: etiologia, diagnóstico e tratamento. In: De Tommaso AMA e Porta G. *Manual de Hepatologia Pediátrica, CIDADE: EDITORA*, 2009; pp 59-77.
- Bove KE, Daugherty CC, Tyson W et al. Bile acid synthetic defects and liver disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2000; 3(1):1-16.
- Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Satchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7:315-34.
- Monte MJ, Marin JGG, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:804-16.

# “Primary sclerosing cholangitis: Updates in diagnosis and therapy”

Piero Portincasa, Michele Vacca, Antonio Moschetta, Michele Petruzzelli, Giuseppe Palasciano, Karel J. van Erpecum, Gerard P. van Berge-Henegouwen



## Paulo Lisboa Bittencourt

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador - BA

Doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Membro do Grupo Internacional de Estudo da Hepatite Autoimune

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença crônica colestatática do fígado de etiologia imunomediada caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos que exhibe curso clínico variável e progressão lenta para a cirrose hepática. Recentemente, Portincasa et al. (2005)<sup>1</sup> publicaram artigo de revisão no *World Journal of Gastroenterology* ressaltando diversos aspectos epidemiológicos, etiopatogênicos, diagnósticos e terapêuticos da doença, os quais serão comentados de acordo com o estado atual do conhecimento sobre a CEP e suas particularidades no Brasil.

A prevalência estimada da CEP é de 1-6 casos para cada 100 mil habitantes na América do Norte, sendo relativamente rara no Brasil. Acomete, predominantemente, indivíduos do sexo masculino com idade média de 39-40 anos na proporção de 2:1. Cerca de 2/3 dos pacientes acometidos apresentam doença inflamatória intestinal (DII). Numa casuística nacional publicada no periódico *Gut* sobre associação da doença com antígenos HLA<sup>2</sup>, foram avaliados 36 pacientes adultos e 27 crianças com diagnóstico de CEP. A maioria (65%) dos pacientes era do sexo masculino, com média de idade de 34 anos para os indivíduos adultos e de 15 anos para aqueles na faixa etária pediátrica, caracterizada, no estudo, por idade inferior a 16 anos. A doença inflamatória intestinal foi observada em 65% dos pacientes com CEP, associação semelhante àquela relatada na literatura.

A etiopatogenia da CEP é pouco conhecida. Sabe-se que existe predisposição genética associada aos alelos de HLA-B e DRB1. Na Europa, os alelos mais fortemente relacionados à doença foram o HLA-B8 e o DRB1\*03 (DR3). No Brasil, assim como na Escandinávia, a doença foi associada ao HLA-DRB1\*13<sup>2</sup>, não sendo encontrada associação da doença com outros loci HLA e não HLA genericamente associados a algumas doenças autoimunes do fígado, tais como HLA-A, B e C, TNFA, MICA e CTLA-4 (dados não publicados).

Vários distúrbios do sistema imune já foram descritos em pacientes com CEP, incluindo: 1) associação com outras doenças autoimunes, 2) presença de autoanticorpos circulantes: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos com padrão perinuclear de padrão atípico (p-ANCA atípico), antinúcleo e antimúsculo liso, 3) imunocomplexos circulantes, 4) hipergamaglobulinemia às custas de IgM, e 5) alterações nas contagens de células CD4 e CD8.

Os mecanismos responsáveis pela inflamação e lesão do epitélio biliar também permanecem desconhecidos, tendo sido postuladas várias hipóteses, entre as quais: lesão tóxica biliar secundária à bacteremia portal; infecção viral por retrovírus e citomegalovírus; e lesão isquêmica do plexo arterial peribiliar. Nenhuma delas sobreviveu ao escrutínio científico. Acredita-se atualmente que a CEP seja uma doença imunomediada, secundária à inflamação portal multifatorial e secundária a maior expressão local de moléculas de adesão e receptores de quimiocinas, que atraem neutrófilos, macrófagos, células T e NK, que ativam e podem causar lesão ao epitélio biliar.

O diagnóstico de CEP deve ser questionado em pacientes com colestase intra-hepática, principalmente naqueles que apresentem colangite aguda de repetição, DII e ausência de anticorpo antimitocôndria (AAM). Deve-se descartar causas secundárias de colangite esclerosante. A doença pode ser assintomática ou se manifestar por fadiga, astenia e perda de peso e sinais e sintomas de colestase: icterícia, colúria, acolia fecal e/ou prurido. A colangite aguda é observada em 10%-15% dos casos no início da doença. Os exames

laboratoriais revelam padrão bioquímico colestatático com elevação de fosfatase alcalina (FA) e gamaglutamiltranspeptidase (GGT). A GGT pode ser o único marcador de colestase na CEP da infância. As aminotransferases podem também estar aumentadas e a hipergamaglobulinemia é observada em 30% dos pacientes. Autoanticorpos, particularmente os anticorpos antinúcleo e antimúsculo liso, podem ser detectados. O diagnóstico da CEP é habitualmente realizado por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), que demonstra presença de irregularidades e/ou múltiplas estenoses na árvore biliar intra e/ou extra-hepática intercaladas por segmentos normais ou dilatados. Atualmente, a colangiressonância magnética (CPRM) tem demonstrado acurácia diagnóstica semelhante à da CPRE, sendo preferível a esta última por ser método não invasivo, com menor risco de complicações.

Os achados histológicos na CEP são frequentemente inespecíficos, podendo-se encontrar desde graus variáveis de hepatite periportal associada a fibrose ductular e ductopenia até cirrose de padrão biliar.

A história natural da doença é caracterizada por evolução lenta e progressiva para cirrose e pelo aparecimento de complicações, tais como osteopenia ou osteoporose, colangites de repetição e colangiocarcinoma. O curso evolutivo da doença é variável e a sobrevida média após o diagnóstico é de 9-17 anos. O tratamento da CEP pode ser dividido em medidas de suporte, terapêutica endoscópica, uso de drogas imunomodulatórias e imunossupressoras e transplante de fígado na presença de falência hepática. O tratamento de suporte é voltado para o controle dos sintomas e das complicações da colestase. O tratamento endoscópico com dilatação com balão e uso de próteses biliares é factível em pacientes com estenoses dominantes, após exclusão de colangiocarcinoma. Várias drogas já foram testadas em pacientes com CEP. O ácido ursodeoxicólico (AUDC) foi avaliado em vários estudos clínicos, tendo sido demonstrada melhora nos parâmetros bioquímicos da doença com emprego de doses de 8-15 mg/kg/dia, sem impacto nos sintomas ou na sobrevida da doença. Estudos subsequentes utilizando doses maiores de AUDC (20-30 mg/kg/dia) revelaram, no entanto, além de melhora bioquímica e histológica, impacto na sobrevida projetada, empregando o modelo prognóstico da Mayo Clinic. É importante, contudo, ressaltar os resultados de dois estudos recentes, não descritos na revisão de Portincasa et al<sup>1</sup>, que não demonstraram o mesmo tipo de benefício. Olsson et al (2005)<sup>3</sup> investigaram o efeito a longo prazo do AUDC (17-23 mg/kg/dia) em 219 pacientes com CEP, não observando nenhum efeito da droga na frequência de sintomas e na sobrevida da doença. Por sua vez, Lindor et al. (2009)<sup>4</sup>, embora tenham descrito melhora bioquímica significativa nos pacientes com CEP tratados com AUDC (28-30 mg/kg/dia) por cinco anos, observaram piores desfechos (maior risco de desenvolvimento de varizes e de necessidade de transplante de fígado) neste mesmo grupo de pacientes, quando comparados ao grupo-controle. Diante destes dados, recente reunião de consenso<sup>5</sup> não recomendou o uso da droga de forma generalizada para pacientes com CEP, sugerindo seu uso apenas por pacientes selecionados, com DII e alto risco de câncer colorretal, devido ao efeito protetor do AUDC contra o desenvolvimento de displasia. O tratamento definitivo da CEP é o transplante hepático, que, quando indicado, proporciona sobrevida em torno de 85% em cinco anos.

## Referências

- Portincasa P et al. Primary sclerosing cholangitis: Updates in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7-16.
- Bittencourt PL et al. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis in Brazil is associated with HLA-DRB1\*13 but not with tumour necrosis factor alpha -308 promoter polymorphism. *Gut*. 2002; 51:609-10.
- Olsson R et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year

multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 129:1464-72.

Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009; 50:808-14.

EASL Clinical Practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51:237-67

# Ursacol

## ácido ursodesoxicólico

O uso prolongado diminui a progressão da CBP e a necessidade de transplante hepático<sup>1</sup>

**Estimula a secreção biliar<sup>2</sup>**

**Diminui a evolução para o óbito e melhora os sintomas de prurido e fadiga**



202728 Ursacol Revista SBH/ Out2010

**Bibliografia Bibliográfica:** 1. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis; The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:1342-7. 2. Bula do produto Ursacol®.

Ursacol®, ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, em balagens com 20 comprimidos. Uso oral - Uso adulto. Indicações: Dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentem litase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcional ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentaram contraindicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calcácea em vesícula biliar funcional; litase residual do colédoco ou residuais após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptica-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicéides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

**Contraindicações:** Ictericia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais, que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

**Precauções e advertências:** - *Seais:* Os cálculos indolores, que melhor respondem ao tratamento fibrítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcional; um eventual controle da composição biliar para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento. - *Gravidez e/ou lactação:* Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.

**Interações medicamentosas:** Com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

**Reações adversas:** Dor de estômago, náusea e vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. Posologia e administração: A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses. - Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia. - Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses. - Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS: 1.0064.0057. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

SAC Zambon: 0800-0177011 - www.zambon.com.br

[figadosaudavel.com](http://figadosaudavel.com)

**Zambon**