Colestase intra-hepática benigna recorrente

Benign recurrent intrahepatic cholestasis

JOSUE FERREIRA DA SILVA JR – Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia. Professor de Clínica Médica da UNESC. Médico do Serviço de Gastroenterologia do Hospital São José, Criciúma, SC.
JULIANA SONEGO ARGENTE – Residente de Clínica Médica.
GEÓRGIA NUNES ANTUNES – Residente de Clínica Médica.
FRANCIANI DE OLIVEIRA BASSO – Residente de Clínica Médica.
RICARDO TONIAL – Médico.

Hospital São José, Criciúma – SC Serviço de Gastroenterologia.

✉ Endereço para correspondência:
Josue Ferreira da Silva Jr.
Rua Antonio de Luca, 50, 1º andar – Centro
888011-513 – Criciúma, SC – Brasil
☎ (48) 3433-7175
josuefsj@terra.com.br

RESUMO

A colestase intra-hepática recorrente benigna é uma doença rara, caracterizada por episódios autolimitados e recorrentes de icterícia e prurido de duração variável, na ausência de obstrução extra-hepática ou outras causas de colestase, tendo prognóstico clínico favorável. O objetivo deste artigo é mostrar um caso de síndrome colestática em uma paciente jovem do sexo feminino com história de icterícia e prurido no período gestacional, sendo atribuída inicialmente à colestase intra-hepática gestacional com interrupção prematura da gravidez; a recorrência dos sintomas numa fase tardia do puerpério redirecionou-nos a outro diagnóstico etiológico. Neste episódio foi realizada uma investigação criteriosa, para a exclusão de outras causas de colestase.

UNITERMOS: Colestase, Recorrente, Benigno, Prurido, Icterícia.

ABSTRACT

Benign recurrent intrahepatic cholestasis is a rare disorder, characterized by self-limited and recurrent episodes of jaundice and pruritus with variable duration, in the absence of extrahepatic obstruction or other causes of cholestasis, having a favorable clinical prognosis. The objective of this article is to show a case of cholestatic syndrome in a young female patient with a history of jaundice and pruritus in the pregnancy period, which was first attributed to an intrahepatic cholestasis of pregnancy with premature interruption of pregnancy, but the recurrence of symptoms in a late puerperal stage redirected us to a different etiologic diagnosis. In this episode a judicious investigation was carried out for excluding other causes of cholestasis.

KEYWORDS: *Cholestasis, Pruritus, Jaundice.*

INTRODUÇÃO

A colestase intra-hepática recorrente benigna (CIRB) é uma doença rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por episódios intermitentes de prurido e icterícia, de número e duração bastante variáveis (1). Entre as crises os pacientes permanecem assintomáticos durante meses ou anos, e não há o desenvolvimento de doença hepática crônica ou cirrose (2). Foi descrita pela primeira vez em 1959 por Summerskill e Walshe, sendo denominada "icterícia intra-hepática obstrutiva recorrente benigna" para diferenciá-la de outras causas de colestase (3). A patogênese tem sido elucidada com estudos moleculares dos transportadores de sais biliares, assim como seu caráter familiar, que é reconhecido em 50% dos casos (4).

RELATO DE CASO

M.N.G., 24 anos, casada, branca, admitida no Hospital São José – Criciúma-SC, em fevereiro de 2007 com queixa de icterícia, acompanhada de prurido intenso, colúria e acolia fecal com um mês de evolução. Ao exame físico apresentava icterícia cutâneo-mucosa intensa, na ausência de outros sinais de hepatopatia. O primeiro episódio de icterícia ocorreu três anos antes da internação, no sétimo mês de gestação, com resolução após a realização de parto pré-termo. Seguiram-se então novos episódios de icterícia e prurido com duração de 15 a 45 dias, com melhora espontânea. Seis meses antes da internação apresentou novo episódio de icterícia durante a segunda gestação, negando dor, hipertensão ou hemorragias. Pela suspeita clínica de hepatopatia associada à gestação foi optado pela interrupção desta com parto prematuro e morte fetal, persistindo com icterícia por mais dois meses após o parto. Negava o uso de anticoncepcionais orais bem como de outros medicamentos, álcool ou drogas ilícitas. Sem antecedentes mórbidos pessoais ou familiares dignos de nota. Os exames laboratoriais eram compatíveis com quadro colestático e mostraram bilirrubina total de 11,65 mg/dL à custa da fração direta e fosfatase alcalina de 180 U/L (Normal até 130 U/L). Enzimas hepáticas, gamaglutaminatranspeptidase (GGT), albumina sérica e tempo de protrombina dentro dos limites da normalidade. A etiologia viral foi descartada com marcadores virais: Anti-HVA IgM, Anti-HBc IgM, HBsAg e Anti-HCV negativos. A pesquisa para anticorpo antimúsculo liso, antimitocondrial e antinuclear foi negativa, imunoglobulina G 1,12g/dL.

Recebido: 17/11/2007 – Aprovado: 31/7/2008

15-142-Colestase intra-hepática benigna recorrente.pmd 209 15/10/2008, 11:01

A ultra-sonografia e a tomografia de abdome demonstraram fígado de aspecto normal e ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas. Seguiu-se a investigação com a realização de biópsia hepática percutânea, cujo resultado foi de colestase hepatocelular, sem alterações estruturais, inflamatórias ductulares ou ductopenia. Após a exclusão das possíveis causas de colestase, associada ao caráter recorrente e dos sintomas sem seqüelas estruturais hepáticas, e sua recorrência mesmo em períodos não gravídicos, podemos concluir que se tratava de um caso de CIRB tipo 2, com manifestação inicial na fase adulta. O período de internação durou aproximadamente 30 dias. Neste período a paciente persistiu com queixa de icterícia, colúria e prurido a despeito do uso de anti-histamínicos, colestiramina, fenobarbital e ácido ursodesoxicólico. O prurido e a icterícia desapareceram em 40 dias após a alta hospitalar, acompanhados da normalização da fosfatase alcalina e bilirrubinas.

DISCUSSÃO

A CIRB é uma doença rara, sendo encontrados 77 casos relatados na literatura, sendo apenas 5 casos brasileiros. Ocorre mais freqüentemente no sexo masculino, entre os 10 e os 30 anos de idade, manifestando-se em até 80% dos casos em torno da segunda década de vida (5), faixa etária condizente com a observada neste relato. Apesar disso, muitos autores têm mostrado que a apresentação pode ser bastante variável sendo relatados casos na infância (5, 6, 7), adolescência (8, 9) e idade adulta (10, 11, 12), um deles aos 53 anos (1). A causa da doença está ligada à expressão dos transportadores de sais biliares BSEP ("bile salt export pump") e FIC (13), que apresentando mutações nos genes ATP8B1 e ABCB11, respectivamente, produzindo um quadro clínico variável. O mais grave, a colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 2, que invariavelmente evolui com doença hepática terminal antes da idade adulta (14). Já uma deficiência parcial da sua função pode causar a CIRB tipo 2, que tem início na vida adulta e é marcada por episódios recorrentes de colestase intra-hepática sem doença hepática progressiva (11). A predisposição genética está bem descrita na literatura, o que corrobora com o estudo de Korning *et al.*, onde foram mostradas várias gerações de uma mesma família afetada pela CIRB (15). Estudos genéticos têm demonstrado que esta desordem pode ser resultado da mutação no ATP8B1, um gene que codifica a proteína FIC1, também afetada em outras formas de colestase intra-hepática familiar (16). Jacquemin, em 1998, identificou duas mutações no braço longo do cromossoma 18 na posição 18q21-q22 em portadores de CIRB (17). Entretanto, formas esporádicas, como a deste caso, têm sido relatadas (7). Os sinais e sintomas que podem estar presentes são: náuseas, vômitos, anorexia, mal-estar, dor em hipocôndrio direito, sendo que neste caso a paciente apresentava apenas prurido e icterícia. Nos períodos de remissão permaneceu assintomática, confirmando um critério fundamental à definição de CIRB (2, 3). Em geral, o diagnóstico é estabelecido tardiamente, já que não há um marcador sorológico ou anormalidade estrutural hepática que seja patognomônica desta entidade clínica. Os achados laboratoriais encontrados durante os episódios de colestase se assemelham àqueles apresentados neste caso e são: hiperbilirrubinemia com predomínio da fração direta e aumento da fosfatase alcalina, o achado de colestase com GGT normal também é sugestivo desta patologia (14). No entanto, estes dados não são suficientes para que se estabeleça o diagnóstico, que geralmente é confirmado após a exclusão de outras possíveis causas de colestase (9), sejam elas congênitas ou adquiridas (5).Tygstrup e Jensen em 1969 propuseram critérios clínicos para o diagnóstico desta entidade (18), sendo os seguintes: (1) pelo menos dois episódios de icterícia e prurido separados por períodos assintomáticos com duração de vários meses a anos; (2) alterações bioquímicas consistentes com colestase; (3) demonstração de colestase centrilobular em espécime hepático; (4) vias biliares intra e extra-hepáticas normais à colangiografia; (5) ausência de outras causas conhecidas de colestase. No presente relato de caso, a investigação inicial incluiu a solicitação de marcadores séricos imunológicos e virais, com o objetivo de afastar causas de colestase intra-hepática como as hepatites virais, cirrose biliar primária e hepatite auto-imune. Os métodos de imagem afastaram causas obstrutivas extra-hepáticas; a colangiografia endoscópica, assim como relatada por Tygstrup e Jenssen, tem como objetivo diagnosticar doenças dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, como na colangite esclerosante, neste caso não foi realizada pelo custo e risco de colangite, além dos achados das biópsias descartarem "plugs" biliares ou proliferação que indicariam doença dos canalículos biliares, e não de origem no hepatócito. A história clínica foi suficiente para descartar o efeito tóxico de drogas, álcool e hormônios. Embora dois episódios de colestase tenham ocorrido durante a gestação, o diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez foi descartado devido à presença de episódios de icterícia fora do período gestacional e da persistência desta após o parto. Segundo Stremmel e colaboradores, a gravidez e o uso de contraceptivos orais podem desencadear fases de icterícia ou torná-la mais intensa (12). O diagnóstico diferencial da colestase no período gestacional inclui como hipóteses a colestase intra-hepática gestacional. Esta apresenta-se de forma muito semelhante ao caso relatado, também com prognóstico favorável, ocorrendo durante o segundo ou terceiro trimestre da gestação. Ocorre com icterícia e prurido, mas apresentando como característica a elevação das transaminases de duas a dez vezes a referência, assim como apresentação de "plugs" biliares intra-canaliculares na biópsia hepática (19). Listamos também a síndrome HELLP, que tem pior prognóstico materno-fetal, mas apresenta sintomas mais marcantes, como dor abdominal em hipocôndrio direi-

15-142-Colestase intra-hepática benigna recorrente.pmd 210 15/10/2008, 11:01

to, alteração das enzimas hepáticas, trombocitopenia e pré-eclâmpsia. O fígado gorduroso gestacional, além dos sintomas de dor, icterícia, elevação de transaminases e associação com eclâmpsia, apresenta na biópsia hepática infiltração gordurosa com aumento dos lóbulos hepáticos, compressão sinusoidal, alterações inflamatórias e por vezes necrose hepatocelular (19). As definições de etiologia e patogênese da colestase acrescentarão importantes informações para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, até então destinadas apenas ao alívio dos sintomas. As drogas utilizadas para controle sintomático, como rifampicina, fenobarbital e ácido ursodesoxicólico, não têm se mostrado efetivas para prevenir a recorrência das crises, sendo evidenciado por Crosignani *et al. (20)* e Nicolas *et al.* (8). Além disso, como alternativas para o tratamento do prurido encontram-se os anti-histamínicos, a colestiramina e os antagonistas opióides (naloxona e naltrexona) (21). Recentemente os inibidores da recaptação de serotonina (sertralina) também têm sido aplicados com essa finalidade (22). Pode-se concluir que a CIRB é uma doença com poucos casos relatados na literatura e de difícil diagnóstico. Apesar de sua sintomatologia intensa com prejuízo temporário da qualidade de vida do paciente, evolui sem seqüelas funcionais hepáticas (2), cujo tratamento permanecerá sintomático até que sejam obtidos novos conhecimentos a respeito desta patologia. Apesar disso, os portadores da doença devem ser esclarecidos quanto à recorrência dos sintomas e ao seu caráter benigno, evitando, como neste caso, a interrupção prematura da gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cissarek T, Schumacher B, Schwöbel H, Sarbia M, Neuhaus H. Follow-up of benign recurrent intrahepatic cholestasis (Summerskill-Walshe-Tygstrup syndrome) over 46 years. Z Gastroenterol 1998; 36(5):379-83. German.
2. Parolin MB, Langowiski AR, Ioshii SO, Maggio EM, Coelho JC. Colestase intra-hepática benigna recurrente benigna: seguimento de um caso por 7 anos. Arq Gastroenterol 2000; 37(4):231-34.
3. Summerskill WH, Walshe JM. Benign recurrent intrahepatic obstructive "jaundice". Lancet 1959; 31(2):686-90.
4. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, Sturm E, Jansen PL, Bull LN et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology 2004; 127(2):379-84.
5. Bruni L, Amato R, Tozzi MC, Tarani L, Vignetti P. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Description of a clinical case. Pediatr Med Chir 1991; 13(2):189-91. Italian.
6. Mezey E, Burns C, Burdick JF, Braine HG. A case of severe benign intrahepatic cholestasis treated with liver transplantation. Am J Gastroenterol 2002; 97(2):475-7.
7. Gupta V, Kumar M, Bhatia BD. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Indian J Pediatr 2005; 72(9):793-4.
8. Nicolas I, Pons JA, Vargas A, Gallardo F, Albaladejo A, Nicolas JM. Ursodeoxycholic acid treatment shortens the course of cholestasis in two patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis. Gastroenterol Hepatol 2003; 26(7):421-3.
9. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Mao TL, Wang TH et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. J Formos Med Assoc 1997; 96(5):370-3.
10. Wannagat L. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121(34-35); 1050-4. German.
11. Rutherford AE; Pratt DS. Cholestasis and Cholestatic Syndromes. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22(3):209-14.
12. Stremmel W, Scholten T, Miller B, Strohmeyer G. Benign recurring intrahepatic cholestasis—a case report. Z Gastroenterol 1984; 22(6):300-4. German.
13. Kagava T, Watanabe N, Mochizuki K, Numari A, Ikeno Y, Itoh J, et al. Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant BSEP and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. Am J Physiol Gastrintest Liver Physiol 2008; 294(1):G58-67.
14. Whitington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 18(2):134-41.
15. De Korning TJ, Sandkuijl LA, de Schryver JE, Hennekam EA, Beemer FA, Houwen RH. Autossomal-recessive inheritance of benign recurrent intrahepatic cholestasis. Am J Med Genet 1995; 57(3):479-82.
16. Luketic VA, Schiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis 2004; 8(1):133-49.
17. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis and hereditary anomalies if hepatocellular metabolism of bile acids. Arch Pediatr 1998; 5(1):45-53. French.
18. Tygstrup N, Jensen B. Intermittent intrahepatic cholestasis of unknown etiology in five young males from the Faroe Islands. Acta Med Scand 1969; 185(6):523-30.
19. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32(1):407-36.
20. Crosignani A, Podda M, Bertolini E, Battezzati PM, Zuin M, Setchell KD. Failure of ursodeoxycholic acid to prevent a cholestatic episode in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis: a study of bile acid metabolism. Hepatology 1991; 13(6):1076-83.
21. Terg R, Coronel E, Sorda J, Munoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. J Hepatology 2002; 37(6):717-22.
22. Mayo MJ, Handem I, Saldona S, Jacobe H, Getachew Y, Ruser AJ. Sertraline as first line treatment for cholestatic pruritus. Hepatology 2007; 45(3):666-74.

15-142-Colestase intra-hepática benigna recorrente.pmd 211 15/10/2008, 11:01