



Informação Para Pais e Doentes

**Colestase Familiar
Progressiva Familiar**

PFIC



**Universitätsklinikum
Tübingen**



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases



Network
Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Autores: Anna Baumgarten-Heepe, PD. Dr. Dr. Ekkehard Sturm

Pediatric Gastroenterology/ Hepatology
Childrens Hospital Tübingen

Hoppe-Seyler-Str. 1 | 72076 Tübingen

Illustrations by Johanna Heepe (7 years old)

July 29th 2020

Tradução Português : Rui Diogo e Isabel Gonçalves, Unidade de
Transplantação Hepática, Hospital Pediátrico de Coimbra

Aos familiares de uma criança com PFIC, às crianças ou adolescentes com PFIC

Provavelmente teve conhecimento recente de um diagnóstico confirmado ou suspeito de colestase intra-hepática progressiva familiar. Com este folheto, pretendemos fornecer-lhe informações acerca das causas da PFIC, dos exames complementares de diagnóstico necessários e das terapêuticas disponíveis. Se precisar de mais informações ou apoio pode perguntar à equipa de hepatologia pediátrica.

Índice

1.	O QUE É A PFIC?	1
2.	O FÍGADO SAUDÁVEL	2
3.	OS PRIMEIROS SINTOMAS	4
4.	ORIGEM E CAUSA DA PFIC	5
5.	O QUE PODEM OS MÉDICOS FAZER – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	9
6.	O QUE PODEMOS NÓS (COMO PAIS) FAZER?	13
7.	QUEM PODE AJUDAR	15
8.	GLOSSÁRIO	16
9.	BIBLIOGRAFIA	19

1. O que é a PFIC

A PFIC é uma doença genética rara, que afecta 1 criança em cada 50 000 - 100 000. Nesta doença há um problema no transporte dos componentes da biliar para o intestino. Deste modo, os componentes da biliar acumulam-se no fígado e no sangue. Na maioria dos casos, as consequências desta doença limitam-se ao prurido (comichão) grave, noutros casos, pode provocar icterícia, mau crescimento, cirrose, falência hepática e cancro hepático.

PFIC = colestase intra-hepática progressiva familiar

**= PFIC Tipo 1-2-3, diferentes formas da doença
com alterações genéticas diferentes**

Na maior parte dos casos a PFIC é diagnosticada em lactentes e crianças pequenas, em casos menos graves, pode ser diagnosticada em idade escolar, adolescência e idade adulta (apesar de rara). A severidade dos sintomas, a evolução da doença e as opções de tratamento variam de pessoa para pessoa. Existem tratamentos que ajudam a controlar os sintomas e a retardar a progressão da doença. Neste momento, o transplante hepático é o único tratamento curativo. No futuro, a terapia genética pode vir a ser uma opção.

2. O fígado saudável

O fígado é o órgão metabólico mais importante do nosso corpo. Os nutrientes são transportados do intestino para o fígado através da veia porta e aí decompostos. Alguns também são armazenados no fígado (as vitaminas lipossolúveis, por exemplo).

O fígado também produz as proteínas do plasma sanguíneo que são importantes para o transporte de substâncias no sangue, o sistema imunológico e a coagulação sanguínea. Os produtos finais do metabolismo e as substâncias exógenas são convertidos em formas que podem ser removidas do corpo (excreção). Assim, o fígado desempenha um papel muito importante na desintoxicação.

Além disso, o fígado é a maior glândula do corpo e produz a bÍlis, que é libertada diretamente no intestino delgado ou, quando não necessária, armazenada na vesícula biliar para excreção posterior.

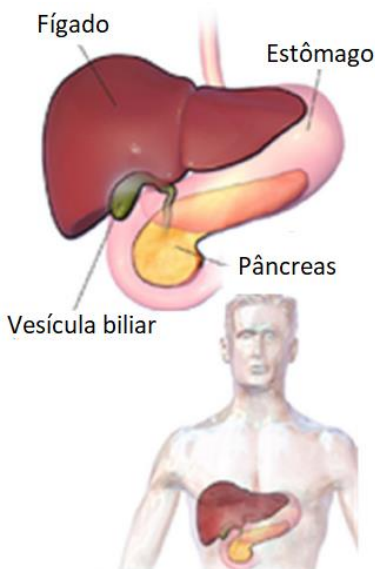


Figura 1: Detalhes anatômicos do fígado e da vesícula biliar

A bÍlis é um líquido que contém uma grande quantidade de ácidos biliares, produzidos no fígado a partir do colesterol, a principal gordura corporal. Além disso, possui bilirrubina, dando-lhe uma cor amarelo-esverdeada. A bilirrubina é um produto de degradação dos glóbulos vermelhos e é normalmente excretada nas fezes. A bÍlis auxilia a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) no intestino delgado.

Para evitar a necessidade de produzir constantemente novos ácidos biliares, uma grande proporção da bÍlis é reabsorvida no sangue na parte inferior do intestino delgado (íleon) e transportado de volta ao fígado (circulação entero-hepática) para que possa ser usada novamente. Uma pequena parte da bÍlis é excretada nas fezes e com ela os resíduos como a bilirrubina ou substâncias tóxicas.

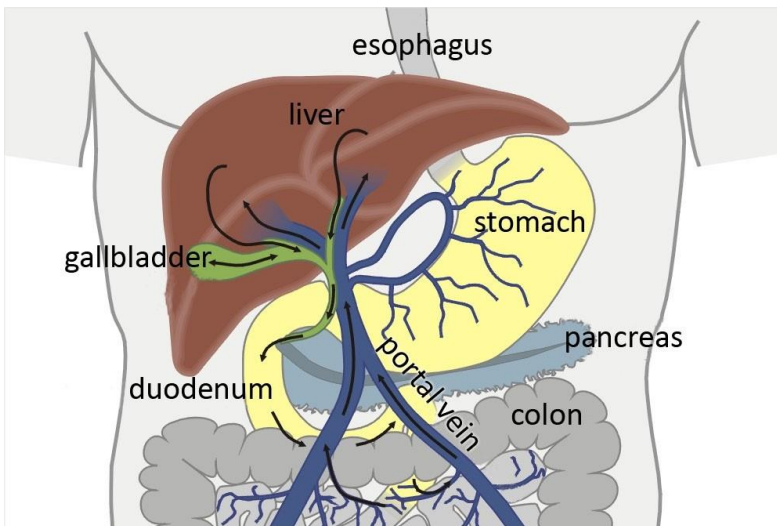


Figura 2: circulação enterohepática

(Legenda: esophagus: esófago; stomach: estômago; duodenum: duodeno; colon: cólon; liver: fígado; gallbladder: vesícula biliar; portal vein: veia porta; pâncreas: pâncreas)

3. Os primeiros sintomas

Geralmente os pais levam os filhos ao médico pela primeira vez porque eles têm um prurido persistente.



Como a PFIC é rara e não é conhecida por todos os médicos, pode ser confundida com uma doença da pele como a dermatite atópica (eczema). As crianças com PFIC grave e os adultos podem ter prurido extremo e coçar-se até provocar feridas. Como consequência podem existir problemas de sono, irritabilidade e exaustão.

Os primeiros
sintomas

Os lactentes com doença grave apresentam-se com icterícia prolongada.

Já se apercebeu que a sua criança não está a crescer e a aumentar de peso conforme o esperado para a idade? Esse pode ser outro motivo para se dirigir ao seu médico e obter ajuda. Isto pode acontecer porque o fígado não está a funcionar corretamente e existe má absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis.



4. Origem e causa da PFIC

A PFIC é causada por alterações genéticas raras. Desenvolve-se quando uma criança herda as variantes do gene PFIC (mutações, indicadas em letra vermelha) de AMBOS os pais..

Se ambos os pais são saudáveis, mas são portadores de uma variante do gene PFIC, o risco de a criança desenvolver PFIC é de 25% (ver a Figura 3).

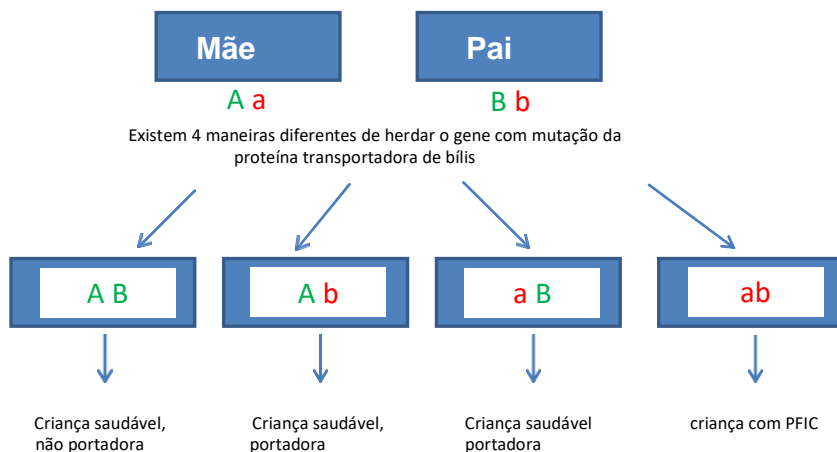


Figura 3: Hereditariedade da mutação do gene PFIC

Ser “portador” significa que as pessoas são saudáveis na maioria dos casos, mas podem desenvolver sintomas em algumas situações (por exemplo, gravidez, infecções graves ou intolerância a medicamentos).

Até agora, foram descritos 3 tipos principais de PFIC e as suas causas genéticas, mas existem mais subtipos e espera-se que sejam identificados mais no futuro. Estes diferem consoante a proteína de transporte afetada (ver Figura 4). Esta, por sua vez, afeta os sintomas e sua gravidade.

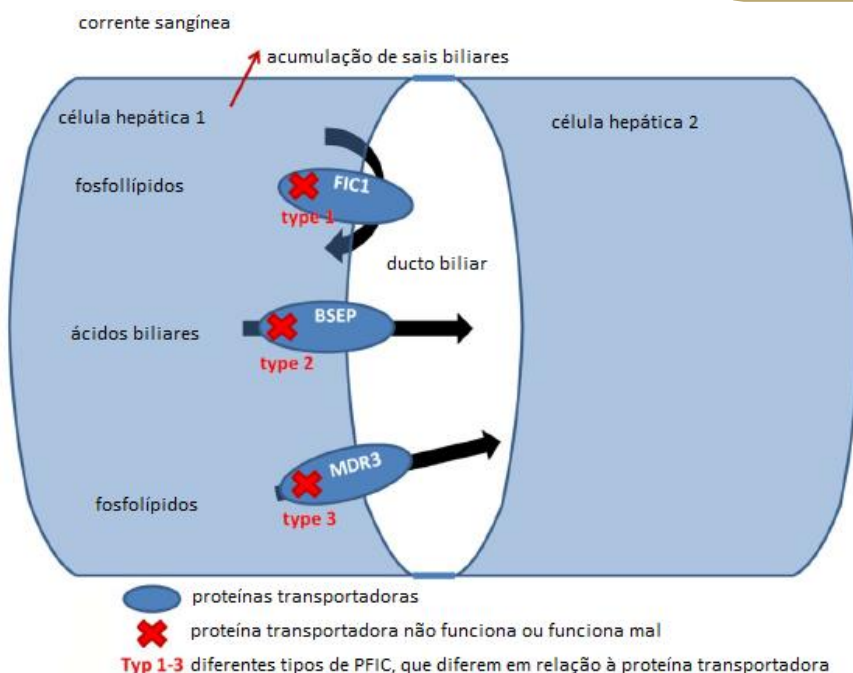


Figura 4: Proteínas de transporte afetadas e tipos de PFIC (algumas das proteínas afetadas em outros tipos de PFIC não estão incluídas).

Nos 3 tipos de PFIC, a formação da biliar e o seu transporte para os canais biliares são prejudicados, o que faz com que os ácidos biliares permaneçam nas células do fígado e sejam libertados para a corrente sanguínea.

Depois, os ácidos biliares circulam pelo corpo e contribuem para o prurido persistente. Os ácidos biliares também são tóxicos para as células do fígado e das áreas próximas. Como resultado, forma-se tecido cicatricial no fígado, a chamada fibrose. A icterícia (tom amarelado na pele e parte branca dos olhos) é um sinal de acumulação de bilirrubina no sangue e tecidos.

Como as vitaminas lipossolúveis A, D, E e K são menos facilmente absorvidas devido ao menor fluxo de bÍlis na PFIC, podem ocorrer alterações do crescimento e desenvolvimento das crianças. Além disso, a gordura não absorvida é transportada para o intestino grosso, provocando fezes claras e gordurosas (esteatorreia) e em alguns casos diarreia. Os défices vitamÍnicos podem provocar complicações adicionais (ver Tabela 1).

Tabela 1: Vitaminas lipossolúveis e resultados dos défices vitamÍnicos provocados pela PFIC

Vitamina A	Défices visuais (cegueira noturna), suscetibilidade a infeções
Vitamina E	Perturbações da coordenação, comprometimento funcional e doenças do desenvolvimento do sistema nervoso
Vitamina D	Raquitismo (fragilidade dos ossos)
Vitamina K	Perturbações hemorrágicas (hemorragia gengival e nasal), em casos graves hemorragia cerebral



Em casos mais graves, a fibrose (que pode ser inicialmente reversível) progride para cirrose. Nesta fase da doença as cicatrizes afetam a função do fígado e esta fase raramente é reversível. A pressão arterial da veia porta pode ficar elevada (hipertensão portal), o que provocar um aumento do baço e o alargamento dos vasos sanguíneos (varizes) da parte inferior do esófago ou estômago, podendo resultar em vômitos com sangue. Pode ocorrer uma acumulação de líquidos na cavidade abdominal (ascite). Em algumas crianças, a última fase da insuficiência hepática é atingida antes dos 10 anos, sendo necessário um transplante de fígado. Em casos raros pode surgir cancro no fígado.

5. O que podem fazer os médicos? - Diagnóstico e tratamento

Pode demorar algum tempo até ao diagnóstico claro de PFIC. A Rede Europeia de Referência para Doenças Hepáticas (ERN RARE-LIVER) e os seus centros europeus estão a trabalhar para encurtar este período de forma significativa e tornar o diagnóstico mais rápido. Isto é importante para que a terapia apropriada seja iniciada o mais rapidamente possível.

Como primeiro passo para o diagnóstico, são feitas análises sanguíneas no laboratório para avaliar testes de função do fígado (bilirrubina, enzima GGT, ácidos biliares, provas de coagulação, albumina). Estes exames de sangue também são feitos em análises de rotina. Através de exames de imagem, como a ecografia, é possível determinar o tamanho do fígado e do baço e medir o fluxo sanguíneo para o fígado. Os exames de radiografia podem ser usadas para determinar se a densidade óssea diminuiu devido à deficiência de vitamina D.

Muitas vezes, os médicos propõem a realização de uma biópsia hepática para avaliar melhor o dano no fígado. É retirado um cilindro muito pequeno de tecido hepático. A biópsia é feita com anestesia ou sedação. Especialistas examinam esta amostra através de um microscópio. Os riscos do procedimento são baixos. Se o seu médico recomendar este procedimento para si ou para o seu filho, vai receber informações detalhadas sobre o mesmo com antecedência.

Para determinar o tipo de PFIC, um teste genético (análise das alterações genéticas) é frequentemente realizado. O sangue dos pais também podem ser necessário para confirmar o diagnóstico. Os resultados podem demorar duas ou mais semanas a chegar.

Feito o diagnóstico, é possível iniciar o tratamento. A escolha da medicação para a PFIC depende da extensão dos sintomas. O principal objetivo dos medicamentos é aliviar os sintomas e retardar a progressão da doença.

Medicamentos frequentemente usados na PFIC:

- Ácido ursodesoxicólico
- Vitaminas lipossolúveis
- Rifampicina (uso off-label)
- Inibidores iBAT

O que podem fazer os médicos? –
Diagnóstico e tratamento

Um objetivo do tratamento é reduzir o prurido incomodativo, diminuindo a concentração de ácidos biliares no sangue. O ácido ursodesoxicólico ou a rifampicina são usados frequentemente em fases iniciais para melhorar o transporte e o metabolismo biliar. É importante referir que, nesta fase, nenhum dos medicamentos descritos foram aprovados pelas agências reguladoras para uso específico na PFIC. Deste modo, o seu uso é considerado “off-label”. Dois novos medicamentos estão a ser testados em ensaios clínicos para uso na PFIC. Estes medicamentos inibem a recaptação dos ácidos biliares no intestino, permitindo que sejam excretados nas fezes, diminuindo assim a sobrecarga de ácidos biliares no fígado. Estes fármacos pertencem ao grupo dos inibidores iBAT. Por último, dependendo das mutações identificadas em si ou no seu filho, podem ser propostos alguns medicamentos específicos para corrigir as consequências dessas mutações (farmacoterapia direcionada).

Se o crescimento e o desenvolvimento da criança forem prejudicados pela PFIC, os médicos podem prescrever uma dieta com teor de energia e gordura adaptado às necessidades especiais das crianças com doença hepática. Para melhorar os níveis vitamínicos, as vitaminas lipossolúveis são prescritas na forma de comprimidos, gotas ou injeções. Embora as crianças com PFIC necessitem de mais energia dos alimentos devido à dificuldade de absorção das gorduras, muitas vezes têm falta de apetite. Em casos raros, necessitam de ser alimentadas por tubo que vai para o estômago através do nariz (sonda nasogástrica), para suporte nutricional.

Se os medicamentos não resultarem, os sintomas podem ser melhorados através de cirurgia em casos específicos. Através da drenagem biliar, os ácidos biliares podem ser drenados ou desviados, para que menos ácidos biliares regressem do intestino para o fígado.

A drenagem biliar pode ser “externa”, através de uma saída (estoma) para a parede abdominal (ver figura 5) ou “interna”, através de um desvio (bypass). Nesta última a vesícula biliar é conectada ao intestino grosso (cólon), havendo um desvio da parte final do intestino delgado (íleon). Uma pequena parte do intestino delgado é usada para funcionar como uma conexão da vesícula biliar para a parede abdominal ou cólon.

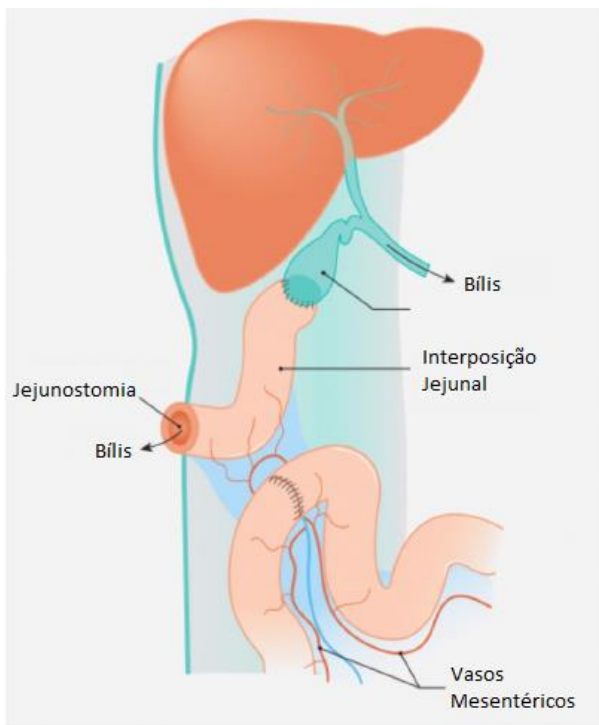


Figura 5: Drenagem biliar externa com estoma

O seu médico irá fornecer-lhe as informações sobre os benefícios e riscos destes procedimentos antes de estes serem planeados.

Se estes tratamentos não provocarem o alívio esperado, o seu filho pode precisar de um transplante de fígado.

O que podem fazer os médicos? –
Diagnóstico e tratamento



Em alguns casos, é possível o transplante de fígado de dador vivo, através do qual uma pessoa saudável doa parte do seu fígado a uma pessoa com PFIC. No entanto, esta cirurgia só pode ser realizada após uma avaliação cuidadosa das vantagens e desvantagens. As crianças normalmente ficam muito bem após o transplante de fígado e recuperam um nível elevado de qualidade de vida. No entanto, na maioria dos casos é necessária medicação imunossupressora ao longo da vida, para evitar que o corpo rejeite o novo fígado. Algumas das complicações do transplante de fígado são específicas do tipo de PFIC do seu filho. A equipa multidisciplinar que cuida do seu filho irá fornecer-lhe informações detalhadas sobre este procedimento, se considerar que o seu filho beneficia de um transplante hepático.

6. O que podemos fazer enquanto pais?

O prurido é provavelmente o sintoma mais incómodo da PFIC, e afeta toda a família. As pomadas hidratantes podem dar algum alívio a si ou ao seu filho. Às vezes um banho mais frio e uma temperatura ambiente inferior podem ser úteis para arrefecer a pele e ajudar a resolver os sintomas.

Vista o seu filho principalmente com roupas de algodão; não compre roupas de lã ou poliéster. Mantenha as unhas curtas. Para evitar coçar à noite, use luvas de algodão e macacões. Durante o dia, as distrações (caminhadas, ouvir música, brincar com outras crianças) podem ajudar temporariamente a lidar com o prurido.



Em casa, procure uma alimentação saudável e equilibrada e permanecer calmo durante as refeições. Não há alimentos que as pessoas com PFIC não possam comer. O seu filho tem uma dieta específica? Deixe-o juntar-se à mesa com a família e comer da mesma forma equilibrada e regular como o resto da família. Isto é importante para o desenvolvimento de hábitos alimentares saudáveis.

Se a sua criança for alimentada através de uma sonda nasogástrica, será treinado para isso pela equipa pediátrica de enfermagem ou de nutrição do seu hospital.

A alimentação através de uma sonda pode ser assustadora inicialmente, mas também pode ser um alívio para si, pois o seu filho receberá de forma segura a energia e as vitaminas de que necessita para crescer.

Também deve cuidar de si próprio. Não se esqueça de comer, dormir e descansar regularmente. Procure revezar-se com o seu companheiro/a para cuidar do seu filho. Falar sobre a sua situação com outras famílias afetadas ou com amigos pode ajudar. Desta forma, pode recarregar as baterias e ser um bom apoio para o seu filho.



7. Quem pode ajudar?

Mais informações sobre como tratar do seu filho e cuidar do seu filho em casa podem ser obtidas através da equipa pediátrica de hepatologia/ gastroenterologia do seu hospital.

Se estiver à procura de mais informações on-line, procure fontes de informações confiáveis e atualizadas tais como:

- Rede Europeia de Referência para Doenças Hepáticas Raras - ERN RARE LIVER: www.rare-liver.eu/
- Associação de crianças com doença hepática: <https://childliverdisease.org/>
- Informações sobre doenças raras: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PT>
- Associação de crianças e jovens com doença hepática <http://hepaturix.pt>

8. Glossário

Bílis

Os constituintes da bílis são os ácidos biliares, fosfolípidos (lecitina, por exemplo), bilirrubina, eletrólitos e água. Estes são produzidos nos hepatócitos (células do fígado) e excretados diretamente no intestino ou armazenados na vesícula biliar (ver abaixo). A bílis é necessária para a digestão da gordura.

Bilirrubina

... é um produto final dos glóbulos vermelhos e é excretada pela bílis. A sua cor é amarela. Quando o metabolismo hepático e/ou biliar é perturbado, a bilirrubina acumula-se no corpo e níveis mais altos do que o normal circulam na corrente sanguínea. É a bilirrubina que torna a pele e os olhos amarelos.

Colestase

... é uma perturbação em que o fluxo de bílis do fígado para o intestino delgado é reduzido. Pode haver razões mecânicas (cálculos biliares, por exemplo) ou metabólicas (alteração da produção de bílis) para este problema. Provoca o aumento da bílis no fígado e na corrente sanguínea, que por sua vez causa prurido (comichão). Menos bílis no intestino causa menor absorção de gordura da dieta e leva à descoloração das fezes.

Circulação enterohepática

... é uma espécie de reciclagem da bÍlis. Os ácidos biliares são excretados no duodeno (primeira parte do intestino delgado) e depois 95% são reabsorvidos no íleon (parte final do intestino delgado), permitindo ao corpo assegurar a elevada necessidade dos ácidos biliares para digerir as gorduras.

Excretados/ excretar

... excretar significa remover do corpo.

Vitaminas lipossolúveis

... são as vitaminas A, D, E e K. Lipossolúveis significa que têm características químicas semelhantes às gorduras. Assim, com a ajuda da bÍlis, são absorvidas da mesma forma que as gorduras. Estas são armazenadas no fígado, ao contrário das vitaminas hidrossolúveis.

Vesícula biliar

... A vesícula biliar armazena a bÍlis. Se o fígado excretar mais bÍlis do que a necessária para a absorção de gordura, a bÍlis regressa do intestino de volta à vesícula biliar.

Defeito genético/ doença genética

... é uma alteração em um ou mais locais do material genético (ADN). Estes defeitos também são chamados de mutações ou variantes patogénicas. Podem ter origem em fatores externos (como radiação ou nicotina) ou internos. Os defeitos genéticos podem ser herdados. Se o gene contém a informação para construir uma proteína com uma função específica (como o transporte através de uma membrana celular), o seu defeito pode levar à perda dessa função ou a uma proteína com menos função.

Íleon

... última parte do intestino, onde a bÍlis é reabsorvida.

Comichão

... a comichão (nome técnico é prurido) é uma manifestação extremamente incomodativa do envolvimento cutâneo da PFIC. As irritações cutâneas podem também ocorrer quando se coça a pele afetada. A causa da comichão ainda não é completamente compreendida, mas acredita-se que seja causada pela grande quantidade de ácidos biliares na corrente sanguínea. Pode afetar todo o corpo ou áreas específicas. É um fardo muito desgastante e muitas vezes é subestimada. Muitos doentes relatam que é pior à tarde e à noite.

Icterícia

... é causada pelo aumento da concentração de bilirrubina no sangue, que depois entra nos tecidos do corpo onde se acumula. Primeiro a parte branca dos olhos torna-se amarela, depois a pele fica com uma coloração amarelada. Pode haver várias razões para a icterícia, mas na PFIC todas estão relacionadas com perturbações do fígado ou bÍlis..

Prurido

... ver comichão

Estoma

... descreve uma conexão de um órgão interno com a pele. Serve como forma de ingestão (nutrientes, vitaminas) e de excreção (fezes, bÍlis, urina) se houver perturbação da maneira normal.

9. Bibliografia

- (1) Antiga, Lorenzo D' (Hrsg.): Pediatric Hepatology and Liver Transplantation. Springer: 2019.
- (2) Rodeck, B.; Zimmer, K.-P.(Hrsg.): Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2. Auflage. Springer:2013
- (3) Slavetinsky, C.J.; Sturm, E.: Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen, Kinder – und Jugendmedizin: 2020
- (4) Sturm, E.: Causes and Consequences of Cholestasis, Universität Groningen, Niederlande: 2003
- (5) Rodeck, B.; Zimmer, K.-P.(Hrsg.): Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2. Auflage. Springer:2013

Tabela de Figuras

- FIGURE 1: LIVER AND GALLBLADDER WITH ANATOMIC DETAILS
[Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014. 010. ISSN 20018762.]
- FIGURE 2: ENTEROHEPATIC CIRCULATION
[<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=324246>,
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/deed.de>]
- FIGURE 3: SCHEME OF INHERITING THE PFIC GENE DEFECT FROM PARENTS TO CHILDREN
- FIGURE 4: AFFECTED TRANSPORT PROTEINS AND RELATED TYPE OF PFIC
- FIGURE 5: EXTERNAL BILE DUCT DRAINAGE WITH STOMA
[from: Slavetinsky, C.J.; Sturm, E.: Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen

Notas

