

EXPRESSIONES FENOTÍPICAS DAS MUTAÇÕES ABCB4 NO ADULTO. RELATO DE 4 CASOS.

Autores: Petruska de Oliveira Marques¹, Amanda Prado Nascimento², Jéssica Ferraz Ferreira Dutra³, Stênio Silveira Fortunato⁴

¹Médica Gastroenterologista e Hepatologista. Coordenadora do Centro de Hemorragia Digestiva do HGVC.

² Residente Clínica Médica Hospital Geral de Vitoria da Conquista.

³ Médica especialista em Clínica Médica pelo HGVC. Residente Gastroenterologia Hospital São Rafael.

⁴ Residente Clínica Médica Hospital Geral de Vitoria da Conquista.

INTRODUÇÃO

O gene ABCB4 localizado no cromossomo 7 (7q21) codifica a proteína ABCB4/MDR3 expressa na membrana canalicular dos hepatócitos que media a translocação dos fosfolipídios para o lúmen dos canálculos biliares. Fenótipos bem estabelecidos das mutações ABCB4 compreendem a Colestase familiar progressiva tipo 3 (PFIC 3), Colelitíase associada a baixo fosfolípide (LPAC) e colestase intra-hepática da gravidez. As apresentações clínicas destas patologias podem ser sutis e são pouco pesquisadas na população adulta.

OBJETIVOS

Relatar quatro casos de mutações ABCB4 e suas expressões fenotípicas em adultos.

MÉTODOS

Descrição da apresentação clínica e das mutações encontradas no perfil genético ABCB4, de acordo com as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics (Tabela 1).

RESULTADOS

Caso 1. Paciente feminina, 39 anos, apresentando elevação de enzimas hepáticas, GGT 600 UI/L, FA 288 UI/L, TGO 85 UI/L, TGP 145 UI/L e prurido generalizado. História familiar de irmão falecido após transplante hepático aos 37 anos e irmão de 38 anos na fila de transplante por cirrose colestática. Realizada biópsia hepática: fibrose portal e septal com reação ductular e moderada inflamação portal. Caso 2. Paciente feminina, 67 anos, com elevação persistente de GGT e FA (3x o LSN), assintomática.

Biópsia hepática: fibrose portal e septal com delimitação parcial de nódulos parenquimatosos com evidências de colestase crônica. Caso 3: Paciente feminina, 26 anos, colelitíase assintomática e elevação de enzimas hepáticas: TGO 65 U/L, TGP 135 U/L, FA 341 U/L, GGT 369 U/L. Biópsia hepática: Fibrose portal discreta com reação ductular, arquitetura preservada, inflamação portal discreta e coletoestase. Caso 4: Paciente masculino, 39 anos, colecistectomia aos 33 anos, coledocolitíase e colangite aos 35 anos com GGT persistentemente > 10x o LSN. Os pacientes desta série negaram uso de álcool, chás e suplementos. Foram afastadas esteatose, hepatites virais, doença hepática autoimune, Wilson, Hemocromatose e deficiência de alfa 1 AT. Ácido ursodesoxicólico 900 mg/dia foi instituído para todos com normalização das enzimas hepáticas e evolução assintomática no seguimento médio de 3 anos.

CONCLUSÃO

Pacientes com elevação de enzimas hepáticas, doença litíásica complexa das vias biliares e colestase subclínica podem apresentar mutações ABCB4 subdiagnosticadas, o que compromete instituição de terapêutica precoce e pode gerar complicações.

REFERÊNCIAS

1. ABCB4 disease: Many faces of one gene deficiency. Sticova E, Jirsa M. Ann Hepatol. 2020 Mar-Apr;19(2):126-133. doi: 10.1016/j.ahep.2019.09.010.
2. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. Reichert MC, Lammert F. Semin Liver Dis. 2018 Nov;38(4):299-307. doi: 10.1055/s-0038-1667299. Epub 2018 Oct 24.
3. Combined features of low phospholipid-associated cholelithiasis and progressive familial intrahepatic cholestasis 3. Poupon R, Barbu V, Chamouard P, Wendum D, Rosmorduc O, Housset C. Liver Int. 2010 Feb;30(2):327-31. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02148.x.

Pacientes	Variantes ABCB4	Zigosidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
1	c.646del(p.Leu2165erfsTer4)	Heterozigose	PFIC 3, Colestase da gravidez e LPAC	AR/AD	Provavelmente patogênica
2	NM_000443(ABCB4_v001): c.646delC;p.(Leu216Serfs*4)	Heterozigose	Colestase da gravidez, LPAC e PFIC 3	AR/AD	Patogênica
3	chr7:87.412.017 c.2800G>A (p.Ala934Thr)	Homozigose	PFIC 3	AR	Provavelmente patogênica
4	NM_018849.3(ABCB4):c.2682+1G>A:p.(?)	Heterozigose	Colestase Intrahepática da gravidez, LPAC, PFIC3.	AR/AD	Patogênica

Tabela 1. Variantes genéticas de acordo com as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics.