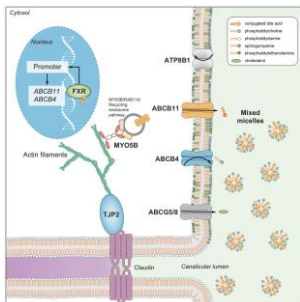


PFIC tipo 3: Evolução para Transplante Hepático em Heterozigose

Natália de Carvalho Trevizoli, Priscila Brizolla de Campos, Raquel Francine Bundchen Ullmann, Henrique Carvalho Rocha, Danielle Sacchi de Sousa Correia Bitencourt, Luiz Gustavo Guedes Diaz, Gabriel de Oliveira Nunes Cajá, Ana Virginia Ferreira Figueira, André Luis Conde Watanabe
Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal

Introdução:

A colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) é um grupo heterogêneo de distúrbios hepáticos autossômicos recessivos raros, caracterizados por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas no sistema de transporte hepatocelular. A PFIC-3 é causada por mutações no gene *ABCB4*, localizado no cromossomo 7, que codifica a proteína 3 de resistência a múltiplas drogas (MDR3/*ABCB4*). Essa proteína transporta fosfolípidos para o lúmen canalicular para neutralizar os sais biliares e prevenir lesões no epitélio biliar e nos canalículos biliares.



A doença causada por anormalidades no gene *ABCB4* é uma doença autossômica recessiva. Geralmente, a doença ocorre apenas quando ambos os alelos são anormais.

Descrição dos Casos:

Caso 1: 19 anos, masculino, evoluindo com prurido e icterícia, transplantado com Meld-Na = 14.

Caso 2: 19 anos, masculino, evoluindo com ascite e hemorragia varicosa, transplantado com Meld-Na = 17.

Caso 3: 19 anos, masculino, evoluindo com icterícia, transplantado com Meld-Na = 27.

Caso 4: 23 anos, masculino, evoluindo com icterícia e colangite de repetição, transplantado com Meld-Na = 8.

A análise de todos os explantes foi compatível com doença colestática em fase de cirrose hepática.

Todos os pacientes apresentavam variantes de significado patogênico em heterozigose:

	Variante Patogênica
Caso 1	p.Ser339Glnfs*3 (heterozigose)
Caso 2	p.Ser339Glnfs*3 (heterozigose)
Caso 3	c.2682+1G>A (heterozigose)
Caso 4	p.Lys391Argfs*7 (heterozigose)

Os casos 1 e 2 tratam-se de familiares de quarto grau (primos).

O caso 3 apresenta de forma concomitante a variante de significado incerto p.Ala934Thr.

Discussão:

Mutações no gene *ABCB4* podem causar truncamento, instabilidade e dobramento / enovelamento incorreto do MDR3, resultando em transporte anormal de fosfolípidos em diferentes níveis.

PFIC-3 é uma doença autossômica recessiva. Os pacientes são em geral homozigotos ou heterozigotos compostos para variantes patogênicas *ABCB4*. Variantes monoalélicas do *ABCB4* também podem resultar em doença hepática colestática, de forma mais rara. Mutações de alelo único também podem ocorrer em outras doenças associadas a mutações no gene *ABCB4*, incluindo síndrome LPAC (*low-phospholipid-associated cholelithiasis*), colestase intra-hepática durante a gravidez e colestase induzida por contraceptivos orais.

Conclusão:

Sugere-se que pacientes adultos jovens com cirrose de causa não esclarecida devem ser testados para *ABCB4*.

São necessários mais dados para confirmar a relação, o mecanismo e as características clínicas entre as diferentes variantes do gene *ABCB4* e os diferentes tipos de doenças, a fim de melhor detectar e diagnosticar tais doenças.