

# Um Caso de Bilirrubinas Aumentadas

— Almeida Nunes\* —

*O objetivo desta rubrica é apresentar um caso cujo interesse seja eminentemente de índole prática, que possa ajudar na clínica do dia a dia. Não tanto pela sua raridade, mas mais por algo de singularidade que deva ser enfatizado.*

*Não se pretende um caso académico mas bem antes, pelo suposto da denominação um "flash" clínico. É ainda uma forma singela, mas sentida, de reeditar este conceito, havido no serviço de Medicina do Hospital de Santa Marta, em Lisboa, ao tempo do Dr. Carlos George, seu inesquecível Diretor Clínico à época.*

O aparecimento de bilirrubinas elevadas, de forma continuada, coloca ao Médico várias hipóteses diagnósticas, dependentes da faixa etária, mas também da etnia.

No jovem, a hepatite viral, outras patologias virais com "toque hepático", e em determinado contexto o consumo de drogas, são os diagnósticos mais habituais que surgem ao Clínico. Nos mais idosos, a neoplasia é sempre a grande preocupação. No indivíduo de raça negra, os quadros hemolíticos são de ponderar. Excluídas estas patologias mais habituais, outras surgem então no roteiro diagnóstico. Uma mulher á volta dos 60 anos com história de purido crónico, faz pensar em cirrose biliar primária. O alcoolismo crónico e a cirrose complicada com descompensação icterica não é uma raridade.

## Finalmente olhamos o caso presente:

Jovem do sexo masculino de 22 anos vem à consulta com queixas intermitentes de cansaço e sensação de fraqueza generalizada, coincidentes com escleróticas ictericas. Identifica o jejum prolongado e os excessos físicos como causas desencadeantes. Traz exames de imagem, previamente requisitados, nomeadamente duas ECOs abdominais que não revelam alterações hepáticas, das vias biliares ou pancreáticas. Tem a serologia para as hepatites negativa, transaminases normais, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase normais.

Havia preocupação por parte doente por não ter ainda um diagnóstico.

Da análise das bilirrubinas onde se destaca uma total de 4,59mg/dl e uma indirecta de 4,37mg/dl, percebeu-se o predomínio de bilirrubina *não conjugada*.

A contagem de reticulócitos foi normal, assim como os testes de Coombs direto e indirecto, afastando assim a hipótese de hemólise. Entramos então na pista das hiperbilirrubinemas não conjugadas, sendo a mais comum a Síndrome de Gilbert, descrita por este autor em 1900. Nesta situação existe uma carência parcial da enzima responsável pela conjugação hepática da bilirrubina: a UDP glucuroniltransferase.

Faz o diagnóstico diferencial com o Crigler Najjar tipo II; no entanto este é mais grave, com valores mais elevados das bilirrubinas. O tipo I é uma situação em que a carência enzimática é muito grave e, na infância, por aumento da bilirrubina indirecta, vai surgir Kernicterus levando à morte. Sendo o diagnóstico habitualmente feito por exclusão de outras patologias.

Neste caso fez-se a prova de jejum com uma dieta de hidratos de carbono com 400KL/dia durante dois dias, seguida da administração de fenobarbital, 50mg de 8/8h durante 3 dias. A prova de jejum aumentou em cerca de 1,7 mg/dl a bilirrubina indirecta e a administração do fenobarbital (indutor enzimático) baixou os valores para a normalidade.

Quisemos ir mais longe e pedimos a confirma-



Dr. Almeida Nunes

ção genética do diagnóstico, cujo resultado transcrevemos, no Quadro I.

Na prática clínica do dia a dia, não é necessário o diagnóstico genético da Síndrome de Gilbert (SG), mas é possível. Trata-se dum a situação heredo-familiar com incidência á volta de 6% e cerca de 4x mais frequente no homem.

O principal gesto terapêutico, é tranquilizar o doente quanto à benignidade do processo.

O acetaminofeno (paracetamol) na sua metabolização depende de enzimas que na Síndrome de Gilbert estão carentes e estes portadores podem mais facilmente fazer quadros de toxicidade com paracetamol. A Síndrome de Gilbert pode associar-se à deficiência de glucose 6-fosfato-desidrogenase, esferocitose hereditária e anemia hemolítica não esferocítica.

Curiosamente tem havido evidência de os por-

\* Especialista em Medicina Interna. Ex-Assistente Graduado do Hospital de Santa Marta, Lisboa. CLIMI, Lisboa.

**QUADRO I** - Confirmação Genética do Diagnóstico de Síndrome de Gilbert (resultado).

#### Síndrome de Gilbert – Genotipagem do promotor do gene UGT1A1

**Metodologia:** Extração de ADN a partir de amostra biológica. Genotipagem do promotor do gene UGT1A1 por sequenciação directa e bidireccional após amplificação por PCR. Estes métodos permitem a detecção de > 95% das mutações (mutações pontuais, pequenas inserções e deleções e mutações envolvendo os locais de splicing). A sequência de referência utilizada para o ADN codificante deste gene é a NM\_000463.2, em que o codão 1 corresponde ao codão de iniciação ATG e o nucleótido 1 ao A. As variantes já descritas na literatura ou na dbSNP do NCBI como não tendo significado clínico (polimorfismos) não são reportadas, estando disponíveis se solicitadas.

**Resultados:** Foi detectada a presença de mutação A(TA)7TAA em homozigotia na região promotora do gene UGT1A1.

**Comentários:** A mutação A(TA)7TAA que foi encontrada no gene UGT1A1 encontra-se descrita como sendo a causa genética mais frequentemente associada ao Síndrome de Gilbert na população caucasiana (Costa E. Blood Cells, Molecules and Diseases 36. 2006). Assim, o nosso resultado confirma o diagnóstico de Síndrome de Gilbert.

A probabilidade de transmissão desta mutação à geração seguinte é de 100%. Se nos for requisitado podemos investigar a presença desta alteração noutras familiares. Para tal, e no caso de isso não ter sido já feito, é recomendada a referenciação prévia do doente e familiares em risco a um Serviço de Genética Médica, para consulta de aconselhamento genético.

Sugerimos que a transmissão deste resultado seja efectuada num contexto adequado de aconselhamento genético. Para quaisquer esclarecimentos adicionais, por favor contacte-nos.

tadores de Síndrome de Gilbert terem menor risco de doença cardiovascular, o que parece poder atribuir-se ao pigmento biliar aumenta-

do e ao seu efeito anti-oxidante. Muitas vezes as plaquetas são moderadamente baixas.

Não há habitualmente necessidade de intervenção terapêutica, mas no limite o fenobarbital, 100mg à noite, induz uma melhoria do quadro. ▶