

Colestase intra-hepática familiar progressiva

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFICs)



Dra. Elisa de Carvalho
Gastroenterologista Pediátrica
Doutora em Ciências da Saúde
Chefe do Serviço de GastroHepato do HCB
Diretora Clínica do HCB
Professora Titular do Centro Universitário de Brasília
Secretária do Depart. de Gastroenterologia SBP

PFICs: doenças raras



**Doenças raras: acometem até 65 pessoas em cada 100 mil
1,3 pessoa para cada 2.000 indivíduos (OMS)**



Etiologia:
80%: fatores genéticos (que podem ou não ser hereditários)
20%: fatores ambientais, imunológicos ou infecções.



Mais de 7.000 doenças raras atualmente identificadas



**Estima-se que 6 a 8% da população são afetados
por doenças raras.**



**300
milhões**

O paradoxo da raridade



**13
milhões**

Doenças Raras do Fígado



Doenças hepáticas raras: diagnóstico diferencial



Importância do diagnóstico precoce em doenças hepáticas raras



Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFICs)



Jornada do paciente



Como construir boas histórias no Brasil

Doenças Hepáticas Raras

Doença	Causa	Idade comum	Sintomas principais	Diagnóstico	Tratamento
Atresia de vias biliares (AVB)	Obstrução congênita dos ductos	Neonatal (0-2 meses)	Icterícia persistente, fezes claras	Ultrassom, biópsia, colangiografia cirúrgica	Cirurgia de Kasai, transplante
Doença de Wilson	Acúmulo de cobre (genético)	> 5 anos	Tremores, icterícia, alterações neurológicas	Ceruloplasmina, cobre urinário, estudo molecular	Quelantes, zinco, transplante
Deficiência de Alfa-1 Antitripsina	Mutação genética	Neonatal a vida adulta	Icterícia, fígado aumentado, risco de cirrose	Dosagem da proteína, genética	Suporte, transplante em casos graves
Síndrome de Alagille	Mutação JAG1/NOTCH2	Desde o nascimento	Icterícia, face típica, cardiopatia, fezes claras	Clínica, genética, biópsia	Suporte, IBAts, transplante hepático
PFICs	Mutações genéticas	Primeira infância	Coceira intensa, colestase crônica	Genética, biópsia hepática	UDCA, cirurgia, IBAts, transplante
Hepatite autoimune pediátrica	Autoimune	Qualquer idade	Icterícia, fadiga, hepatomegalia	Autoanticorpos, biópsia	Corticoides, imunossupressores
Glicogenoses hepáticas	Erros inatos do metabolismo	Primeira infância	Hipoglicemia, hepatomegalia, atraso crescimento	Exames metabólicos, enzimáticos, genéticos	Dieta específica, controle metabólico
Hiperoxalúria primária	Doença metabólica	Lactentes a inf.	Cálculos renais, insuficiência hepática/renal	Urina (oxalato), genética	Suporte, transplante fígado-rim
Niemann-Pick tipo C	Acúmulo lipídico (lisossomal)	Lactente a infância	Icterícia, hepatoesplenomegalia, neurodegeneração	Testes genéticos, biópsia	Suporte, terapias específicas

Colestase neonatal: diagnóstico diferencial

QUADRO 1 Causas de colestase neonatal e inf gene responsável	
Doença	Alterações laboratoriais e biomarcadores
Causas extra-hepáticas	
Atresia de vias biliares	GGT e ABs elevados
Cisto de colédoco	–
Colelitíase	–
Bile espessa	–
Perfuração congênita do ducto biliar comum	–
Causas intra-hepáticas	
Fibrose cística	Cloro no suor elevado
Deficiência de alfa-1-antitripsina	Nível sérico baixo de alfa-1-antitripsina
Defeitos do transporte biliar canalicular	
PFIC1	ABs alto, GGT normal, suor elevado
PFIC2	ABs alto, GGT normal
PFIC3	ABs alto, GGT elevada
PFIC 5 (deficiência de FXR)	ABs alto, GGT normal
Colestase relacionada a MYO5B	ABs alto, GGT normal
Defeitos de junção firmes	
PFIC 4 (deficiência de TJP2)	ABs alto, GGT normal
Deficiência de USP53	ABs alto, GGT normal
Síndrome NISCH	ABs alto, GGT elevada
Distúrbios de síntese e de conjugação de ácidos biliares	
Deficiência de 3-beta-HSD-oxidoreductase	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Deficiência de D4-3-oxosteróide 5 beta-redutase	GGT elevada, ABs baixa excreção de massa de ácidos biliares alterada
Xantomatose cerebrotendinosa	ABs baixo, colesterol elevado
Deficiência de BACL	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Deficiência de BAAT	ABs e GGT normais, espectrometria de massa de ácidos biliares alterada
Deficiência de 2-metilacil-CoA racemase	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada

QUADRO 1 Causas de colestase neonatal e infantil, suas causas genéticas responsáveis (continuação)	
Doença	Alterações laboratoriais e biomarcadores
Deficiência de oxisterol-7-alfa-hidroxilase	ABs e GGT normais, espectrometria de massa de ácidos biliares alterada
Defeitos no desenvolvimento biliar	
Síndrome de Alagille	GGT, ABs, colesterol e triglicérides elevados
Colangite esclerosante neonatal (isolada)	GGT, ABs elevados
Colangite esclerosante neonatal com icterícia	GGT, ABs elevados
Síndrome ARC	ABs alto, GGT alta ou normal, acidose metabólica, hipofosfatemia
Doença de Caroli	GGT, ABs elevados
Ciliopatia	GGT, ABs elevados
Doença de depósito lisossômico	
Doença de Niemann-Pick tipo C	Oxisteróis e lisoesfingolipídios aumentados no plasma, acúmulo de colesterol não esterificado no citoplasma em fibroblastos da pele (coloração com filipino), quitotriosidase elevada, histiocitose azul-marinho na medula óssea
Deficiência de esfingomielinase ácida (doença de Niemann-Pick tipo A e B)	Oxisteróis e lisoesfingolipídios aumentados no plasma, atividade reduzida da esfingomielinase ácida (sangue e fibroblastos)
Doença de Wolman (deficiência de lipase ácida lisossomal)	Atividade reduzida da lipase ácida (sangue e fibroblastos), perfil lipídico anormal, linfócitos vacuolizados, ativação de macrófagos
Doença de Gaucher	Atividade reduzida da glicocerebrosidase (sangue, fibroblastos), células espumosas na medula óssea, enzima conversora de angiotensina elevada, fosfatase ácida resistente ao tartarato elevada, quitotriosidase elevada, trombocitopenia
Distúrbios mitocondriais	
Síndrome da depleção do DNA mitocondrial	Hipoglicemia, acidose láctica, alfa-fetoproteína elevada, sobrecarga de ferro, hiperferritinemia, coagulopatia, alteração nos ácidos orgânicos urinários

QUADRO 1 Causas de colestase neonatal e infantil, suas causas genéticas responsáveis (continuação)	
Doença	Alterações laboratoriais e biomarcadores
SUCLG1, C10ORF2, fator de alongamento G1, relacionado a TRMU e deficiência de BCS1L	Hipoglicemia, alteração nos ácidos orgânicos urinários
Defeitos de oxidação de ácidos graxos mitocondriais	
Deficiência de LCHAD/MTP	Hipoglicemia, hipoglicemia de CPK, de acilcarnitina orgânicos na urina
Distúrbios peroxissômicos	
Síndrome de Zellweger	Ácidos graxos de cadeia longa elevados, ácidos graxos de cadeia curta elevados no plasma, reduzidos em eritros, atividade reduzida em fibroblastos
Aminoacidopatias	
Tirosinemia tipo 1	Sucinilacetona, metionina elevada, coagulopatia, hipoglicemia, hipoglicemia, ácido delta-amilovalerato na urina
Deficiência de adenosina cinase	Hipoglicemia (hipoglicemia), elevação (intermitente) de metionina no plasma, adenosina e urina (trânsito)
Deficiência de S-adenosilhomocisteína hidrolase	Elevação de metionina, homocisteína, S-metionina e homocisteína no plasma, níveis elevados de metionina e homocisteína na urina
Erro inato dos polióis e do metabolismo das proteínas	
Deficiência de transaldolase	Coagulopatia, alteração nos ácidos orgânicos urinários
Defeitos no metabolismo de carboidratos	
Galactosemia clássica	Galactose elevada, redução em eritros, hipoglicemia, sepsis neonatal, cianose reductoras urinárias

QUADRO 1 Causas de colestase neonatal e infantil, suas causas genéticas responsáveis (continuação)	
Doença	Alterações laboratoriais e biomarcadores
Glicogenose tipo IV	Hipoglicemia em jejum, elevados de CPK, níveis positivos na histologia muscular, atividade reduzida (tecido hepático), leucócitos
Distúrbios congênitos da glicosilação (CDG)	Fatores de coagulação (VII, IX, X, XI, AT-III), isoformas anormais de transferrina sérica
Defeitos do ciclo da ureia	
Defeitos do ciclo da ureia	Hiperamonemia, peptídeos de aminoácidos no plasma, orotato elevado na urina
Deficiência de citrulina (NICCD)	Citrulina elevada, glicocitrulina elevada, hiperamonemia
Distúrbios do metabolismo do colesterol	
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	7-desidrocolesterol, 8-desidrocolesterol no plasma
Acidúria mevalônica	Anemia e trombocitopenia, hiper-IgD, alteração nos ácidos orgânicos na urina
Anormalidades no tráfico celular	
Deficiência de NBAS	Hipoglicemia, acidose, coagulopatia, ácido urina alterado
Síndrome de CALFAN	GGT normal
Distúrbio do metabolismo de metais	
Síndrome de Mednik	Cobre e ceruloplasma séricos normais, coagulopatia, urina elevada, alteração de VLCFA plasmática
Colestase síndrome (mais relevantes)	
Síndrome de Down e Edwards	Alteração no cariótipo
Síndrome de Kabuki	GGT normal ou elevada
Síndrome de Noonan	GGT elevada
Síndrome de Aagenaes	GGT elevada

QUADRO 1 Causas de colestase neonatal e infantil, suas causas genéticas responsáveis (continuação)	
Doença	Alterações laboratoriais e biomarcadores
Distúrbios de síntese e de conjugação de ácidos biliares	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Pan-hipopituitarismo	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Insuficiência renal	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Doenças infecciosas	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Citomegalovírus	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Herpes tipo 8	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Toxoplasmose	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Parvovírus B19	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
(incluindo coxsackievírus), sifilis, HIV, listeriose, mononucleose, tuberculose	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Transtornos de coagulação	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Linfocitose	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Hemofilia	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Hemocromatose (GALT e não)	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Lúpus congênito	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada
Colestase por drogas	ABs e GGT normais, excreção de massa de ácidos biliares alterada

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA PEDIÁTRICAS

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

EDITORAS
Cristina Targa Ferreira
Elisa de Carvalho
Luciana Rodrigues Silva

2024

2ª EDIÇÃO revisada e atualizada

manole editora

Doenças hepáticas raras

Importância do diagnóstico precoce



Em sua maioria, são doenças crônicas, progressivas, debilitantes e que impactam significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, reverberando em todo seu círculo familiar.

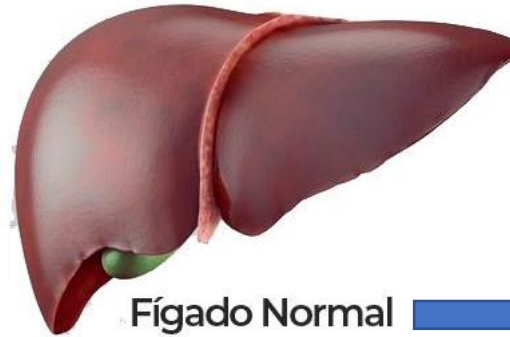
Diagnóstico e tratamento precoce doenças hepáticas

IMPORTANTE!

Lesões irreversíveis

Fígado

Outros órgãos



Fígado Normal



Sobrevida com fígado nativo



Atresia biliar: Importância do diagnóstico precoce



Evitar progressão da doença



**Sobrevida
fígado nativo**

Doenças hepáticas raras

Galactosemia



Diarréia
Perda de peso
Anorexia
Vômitos
Hipoglicemia



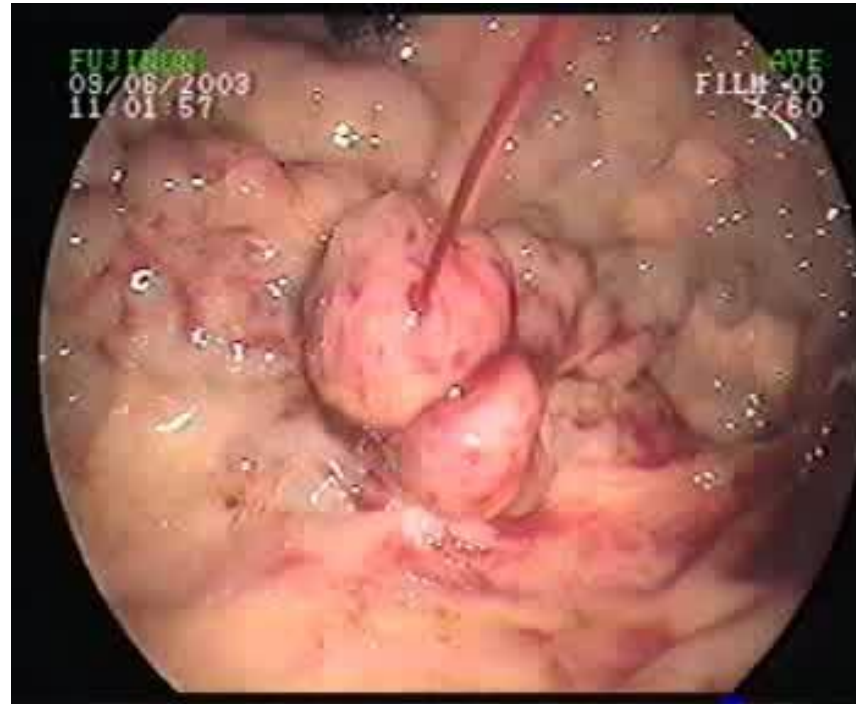
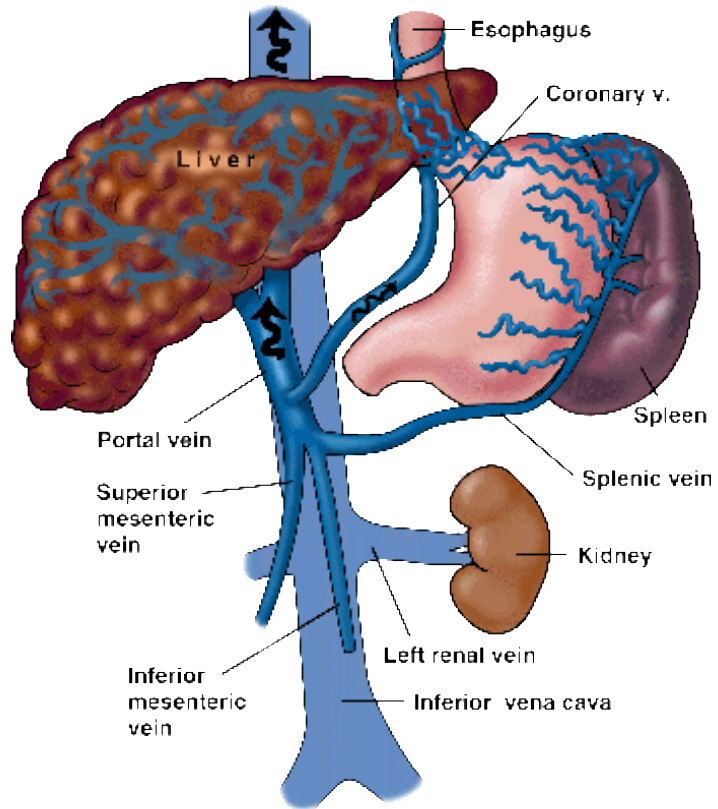
Doenças hepáticas raras

Tirosinemia

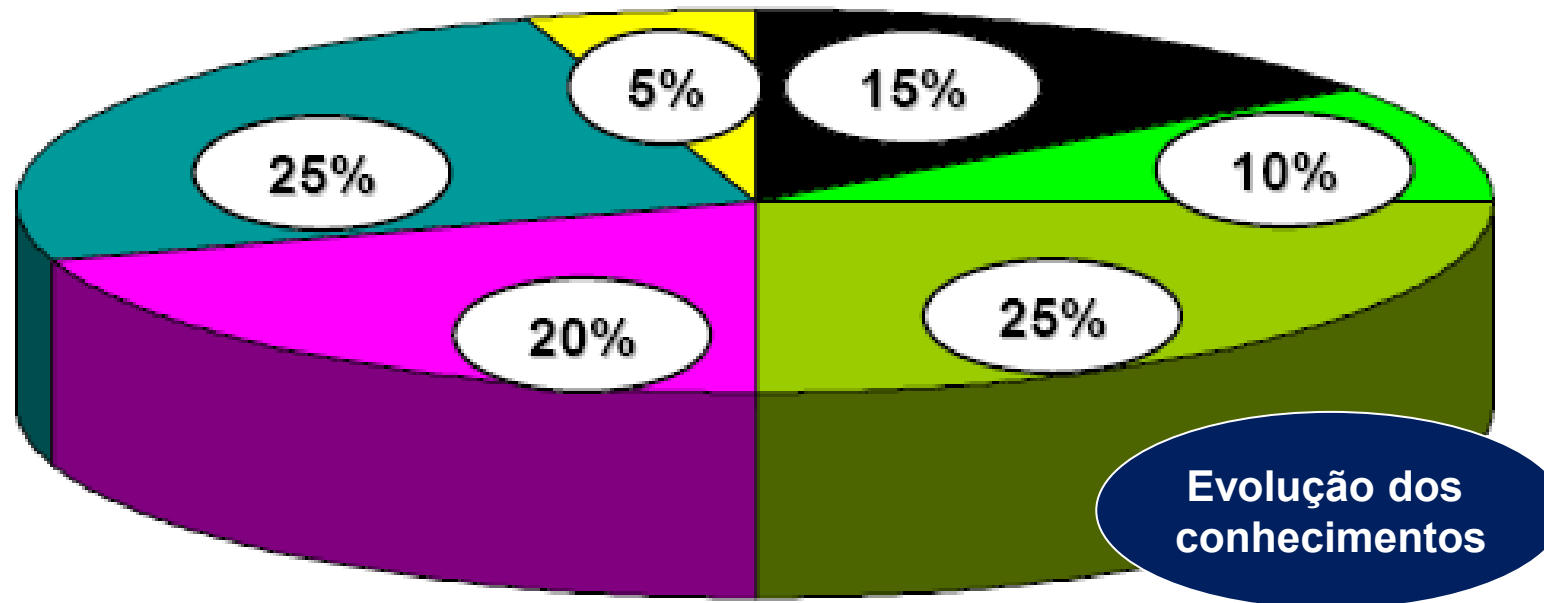


Doenças hepáticas raras

Hepatite autoimune



Doenças hepáticas colestáticas (raras): perfil epidemiológico



- "Idiopathic Neonatal Hepatitis"
- A-1-AT deficiency
- PFIC, Alagille, BASD
- Metabolic Disease
- Biliary Atresia
- Viral

Colestases intra-hepáticas familiares

Colestase intra-hepática familiar progressiva
Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFICs)



Prurido intenso



Doença hepática crônica

Impacto devastador para crianças e suas famílias e cuidadores

Evolução dos conhecimentos
Novas opções de tratamento

Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFICs)

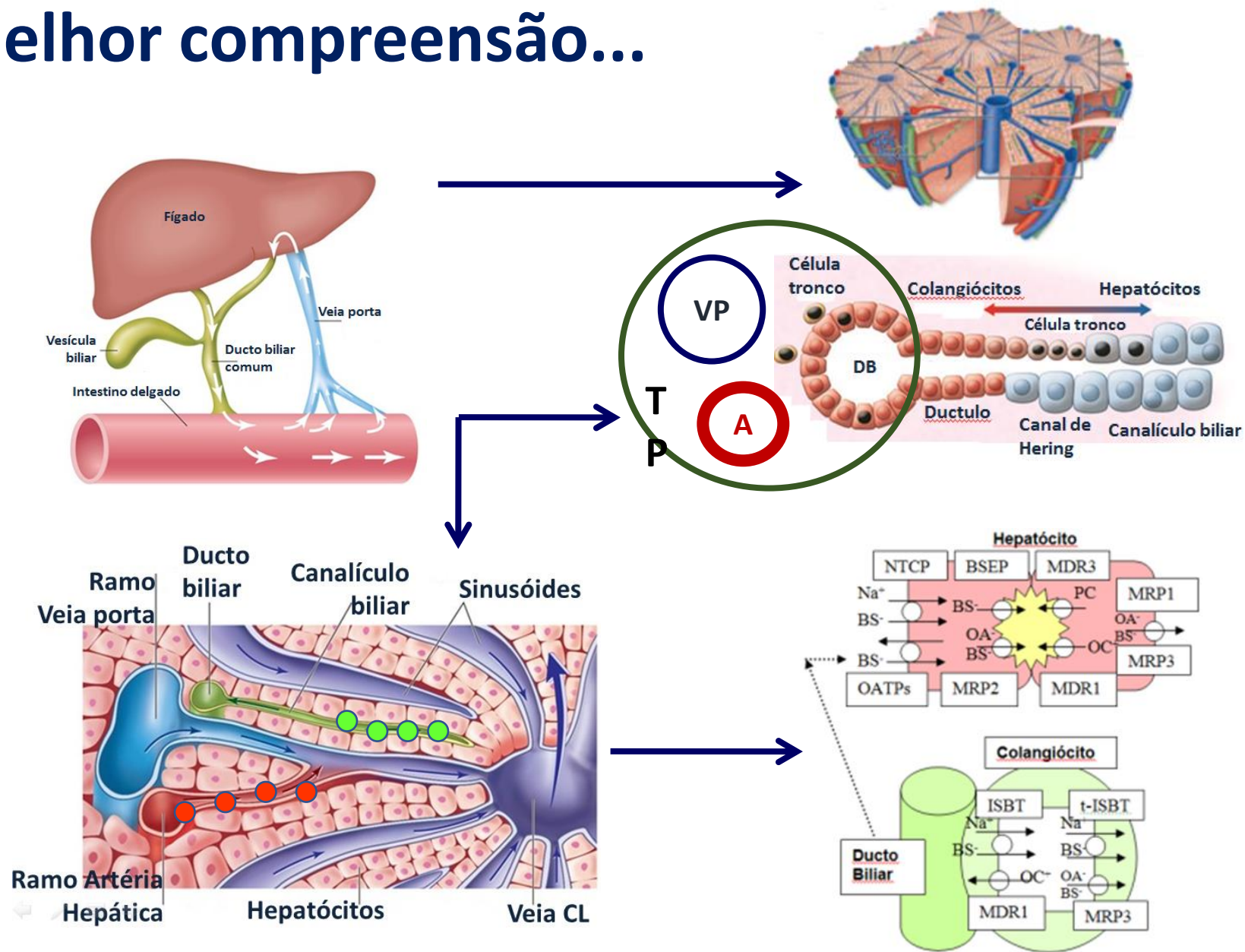
Grupo heterogêneo de doenças hepáticas crônicas

Monogênicas, autossômicas recessivas

10 a 20% dos casos de colestase neonatal

10 a 15% dos transplantes hepáticos em crianças

Para melhor compreensão...



PFICs: manifestações clínicas

PFICs: apresentação clínica

Prurido

Uma das manifestações clínicas mais significativas

Extremamente angustiante

O prurido é frequentemente desproporcional à hiperbilirrubinemia (icterícia).

Pode estar presente em todos os tipos de PFICs

Geralmente mais grave

FIC1 disease
(PFIC 1)
Gene: *ATP8B1*

BSEP disease
(PFIC 2)
Gene: *ABCB11*

BSEP disease
(PFIC 2)
Gene: *ABCB11*



Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol* 2022 January 27; 14(1): 98-

Vignesh Vinayagamoorthy, Anshu Srivastava, Moinak Sen Sarma. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis . *World J Hepatol* 2021 December 27; 13(12): 2024-2038

Sara Hassan, MDa, Paula Hertel, MDb, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis *Clin Liver Dis* 26 (2022) 371–390

Idade de início

Início precoce	Início precoce	Início tardio – 2ª década	Início precoce
FIC1 disease (PFIC 1) Gene: <i>ATP8B1</i>	BSEP disease (PFIC 2) Gene: <i>ABCB11</i>	MDR3 disease (PFIC 3) Gene: <i>ABCB4</i>	TJP2 disease (PFIC 4) Gene: <i>TJP2</i>
Colestase nos primeiros meses de vida	Tipicamente presente durante a infância	Doença biliar progressiva com início geralmente mais tardio do que outros PFIC As manifestações clínicas geralmente se iniciam na infância ou adolescência e não em lactentes	Mais comumente presente durante a primeira infância Fluxo biliar prejudicado no período neonatal
Início precoce ou tardio		Início precoce ou tardio	Início precoce ou tardio
FXR disease (PFIC 5) Gene: <i>NR1H4</i>		USP53 (PFIC 7) Gene: <i>USP53</i>	MYO5B disease (PFIC 10) Gene: <i>MYO5B</i>
Colestase: período neonatal Antes dos 2 meses de idade Segundo ano de vida também foi relatado		Apresenta-se durante a infância na maioria dos pacientes, mas durante a infância ou adolescência em alguns.	Tipicamente no final da infância ou no início do segundo ano de vida

Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. *World J Hepatol* 2022 January 27; 14(1): 98-118

Vignesh Vinayagamoorthy, et al. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol* 2021 December 27; 13(12): 2024-2038

Sara Hassan, Paula Hertel, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis *Clin Liver Dis* 26 (2022) 371–390

Manifestações extra-hepáticas

BSEP disease
(PFIC 2)
Gene: *ABCB11*

Doença hepática
BSEP é expressa exclusivamente no fígado,
não apresenta manifestações extra-hepáticas

X

FIC1 disease
(PFIC 1)
Gene: *ATP8B1*

“Doença sistêmica”
ATP8B1 (FIC1) é expresso em **pâncreas, rins e intestino delgado**
Muitas manifestações extra-hepáticas

Diarreia, pancreatite, insuficiência pancreática exócrina, cloreto no suor elevado

Perda auditiva neurosensorial

Cálculos renais, resistência ao hormônio da paratireoide não atribuível à má absorção de gordura.

Pneumonia

Hipotireoidismo congênito (clínico + subclínico)

Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. World J Hepatol 2022 January 27; 14(1): 98-118
Vignesh Vinayagamorthy, et al. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol 2021 December 27; 13(12): 2024-2038
Sara Hassan, Paula Hertel, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Clin Liver Dis 26 (2022) 371–390

Manifestações extra-hepáticas

MDR3 disease
(PFIC 3)
Gene: *ABCB4*

Puberdade atrasada

TJP2 disease
(PFIC 4)
Gene: *TJP2*

Perda auditiva neurosensorial

Sintomas neurológicos

Doença respiratória

MYO5B disease
(PFIC 10)
Gene: *MYO5B*

Associado à doença de inclusão das microvilosidades intestinais(MVID)

Diarreia congênita grave que pode necessitar de nutrição parenteral e transplante intestinal

Sintomas neurológicos em alguns casos

USP53
(PFIC 7)
Gene: *USP53*

Perda auditiva neurosensorial

Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. World J Hepatol 2022 January 27; 14(1): 98-118

Vignesh Vinayagamoorthy, et al. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis . World J Hepatol 2021 December 27; 13(12): 2024-2038

Sara Hassan, Paula Hertel, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Clin Liver Dis 26 (2022) 371–390

Tratamento

Nutrição adequada

**Suplementação de vitaminas
A, D, E, K**



**Neuropatia por
deficiência de vitamina E**

Doença hepática e evolução

10 a 15% dos transplantes hepáticos em crianças



Progressão

MYO5B disease (PFIC 10) Gene: <i>MYO5B</i>	USP53 (PFIC 7) Gene: <i>USP53</i>	FIC1 disease (PFIC 1) Gene: <i>ATP8B1</i>	BSEP disease (PFIC 2) Gene: <i>ABCB11</i>	TJP2 disease (PFIC 4) Gene: <i>TJP2</i>	FXR disease (PFIC 5) Gene: <i>NR1H4</i>	MDR3 disease (PFIC 3) Gene: <i>ABCB4</i>
Lento	Lento Não progressiva	Taxa moderada de progressão	Rapidamente progressiva	Rápida	Muito rápida	Taxa variável de progressão

Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. World J Hepatol 2022 January 27; 14(1): 98-118

Vignesh Vinayagamoorthy, et al. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis . World J Hepatol 2021 December 27; 13(12): 2024-2038

Sara Hassan, Paula Hertel, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Clin Liver Dis 26 (2022) 371–390

Risco de câncer

**BSEP disease
(PFIC 2)
Gene: *ABCB11***

**HCC
Colangiocarcinoma
Adenocarcinoma pancreático**

**Pacientes com PFIC 2 (BSEP) estão
em risco particularmente de CHC,
mesmo na ausência de cirrose, e o
CHC pode se desenvolver mesmo em
pacientes muito jovens**

**MDR3 disease
(PFIC 3)
Gene: *ABCB4***

**Colangiocarcinoma
HCC**

**TJP2 disease
(PFIC 4)
Gene: *TJP2***

HCC

Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. World J Hepatol 2022 January 27; 14(1): 98-118

Vignesh Vinayagamoorthy, et al. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis . World J Hepatol 2021 December 27; 13(12): 2024-2038

Sara Hassan, Paula Hertel, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Clin Liver Dis 26 (2022) 371–390

Colestases genéticas em adultos

Received: 7 April 2022 | Accepted: 31 May 2022

DOI: 10.1002/hep4.2051

ORIGINAL ARTICLE



Clinical phenotype of adult-onset liver disease in patients with variants in *ABCB4*, *ABCB11*, and *ATP8B1*

Jeremy S. Nayagam^{1,2} | Pierre Foscett¹ | Sandra Strautnieks¹ |
Kosh Agarwal¹ | Rosa Miquel³ | Deepak Joshi¹ | Richard J. Thompson^{1,2}

Hepatology Communications. 2022;6:2654–2664.

- ◆ Coorte de pacientes com doenças hepáticas
- ◆ Início > 18 anos de idade
- ◆ Sequenciamento dos genes: colestases familiares
- ◆ Avaliar a correlação genótipo-fenótipo

356 pacientes testados



101 (28,4%)

Pelo menos uma variante

46: *ABCB4*

71,7%: Doença hepática crônica

75%: disfunção hepática associada à gravidez
início mais jovem nos genótipos mais graves ($p = 0,046$).

35 *ABCB11*

82,4%: disfunção hepática associada à gravidez

40%: colestase aguda/episódica

Sem associação entre idade de início e gravidade do genótipo.

28 *ATP8B1*

75%: doença hepática crônica

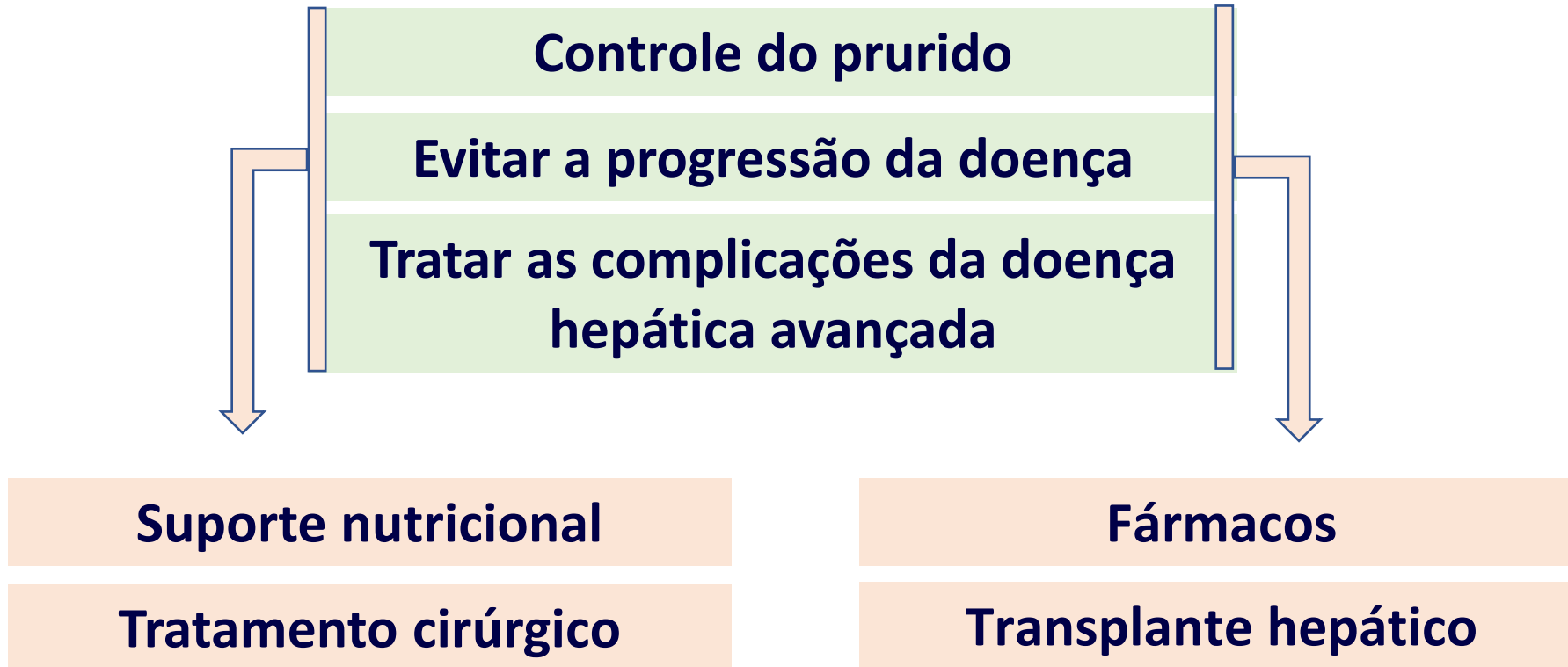
Comumente observados em pacientes com alternativa de doença hepática e as variantes eram de baixo valor previsto patogenicidade.

Em **adultos com suspeita de colestase genética**, variantes nos genes da colestase foram frequentemente identificadas e provavelmente contribuíram para o desenvolvimento de doença hepática, particularmente ***ABCB4* e *ABCB11***.

As variantes foram frequentemente em **estado heterozigoto e não devem mais ser considerados traços mendelianos recessivos**.

Tratamento

Objetivos da terapia



Prurido

Prurido sistêmico

Sem doença cutânea

Coçar contínuo



Escoriações secundárias,
hiperpigmentação e cicatrizes

PFICs

Comum: 76–80% dos pacientes

Impacto negativo: sono, humor,
concentração, qualidade de vida.

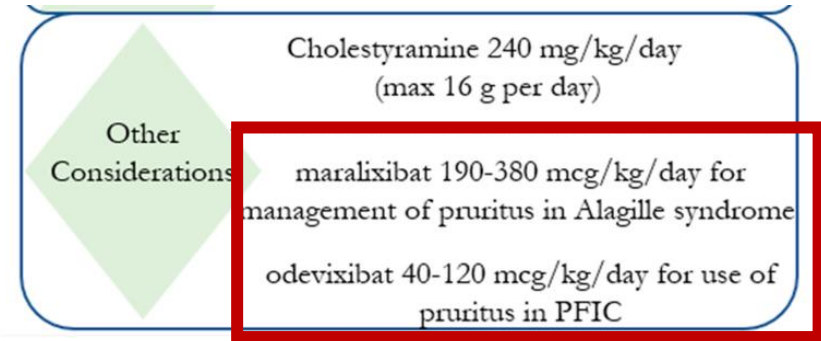


BSEP disease
(PFIC 2)

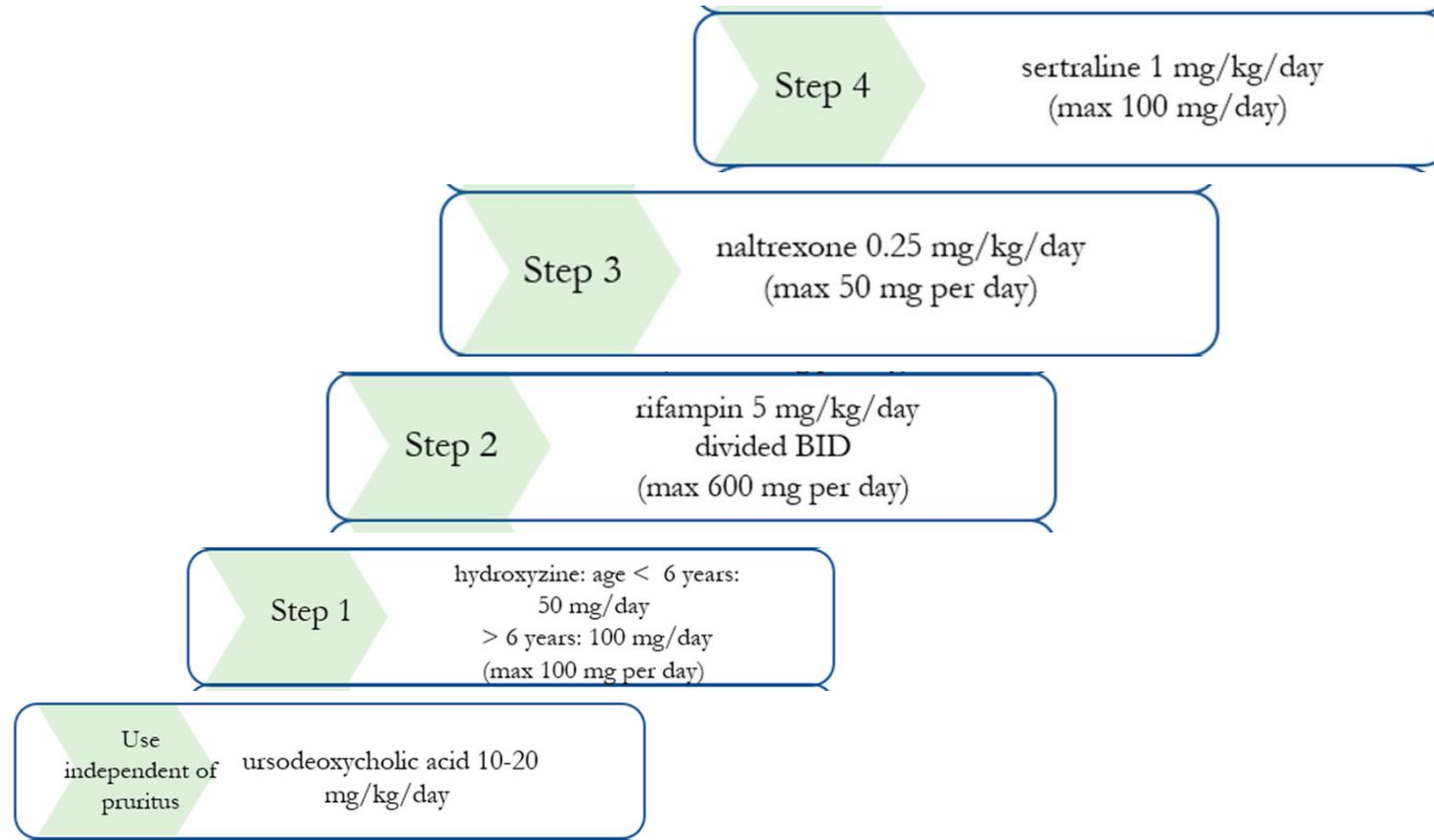
Review

Cholestatic Pruritus in Children: Conventional Therapies and Beyond

Rodrigo, M.; Dong, X.; Chien, D.; Karnsakul, W. Cholestatic Pruritus in Children: Conventional Therapies and Beyond. *Biology* 2023, 12,756.

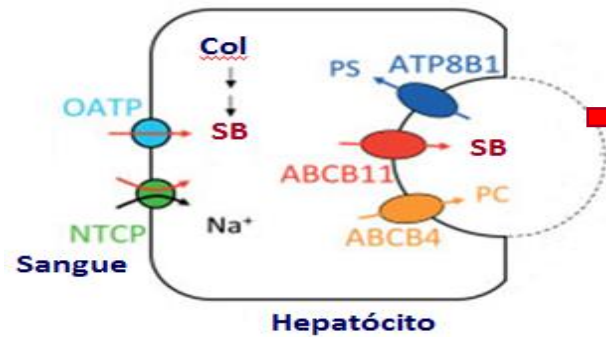


NEW



Tratamento farmacológico

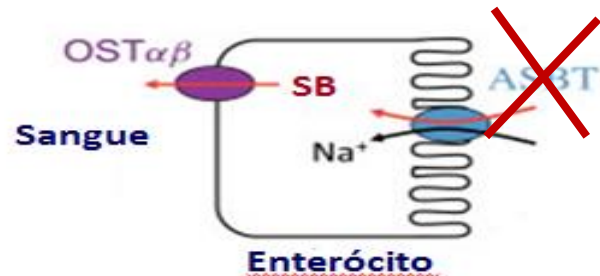
Inibidor do ASBT (transportador ileal de ácido biliar)



↓ Ciclo enterohepático dos sais biliares

↓ Concentração sérica dos AB

↓ Prurido e progressão da doença hepática

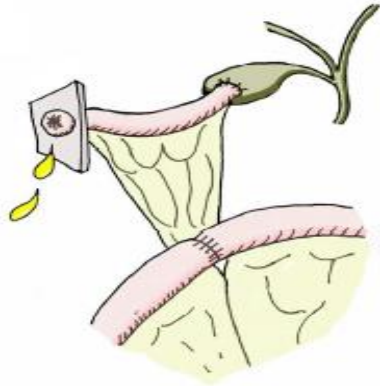


Ação:
Ácido biliar

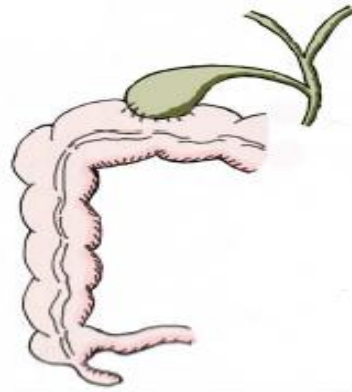
95%
Circulação
enterohepática
dos SB

5%

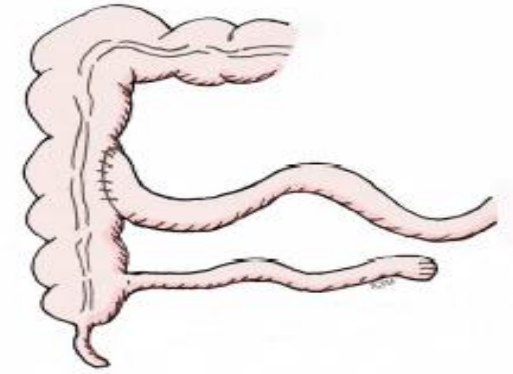
Tratamento cirúrgico: não TxH



Derivação biliar externa



Derivação biliar interna: vesícula-colon



Exclusão do íleo terminal

Modo de ação

↓ **Circulação enterohepática de sais biliares.**

Promove: maior concentração de ácidos biliares hidrofílicos.

Indicação: **PFICs com GGT normal/baixa** – Síndrome de **Alagille grave**

Diarreia colerética: alta carga de sais biliares desviados para o cólon.

Jericho H S, Kaurs E, Boverhof R, Knisely A, Shneider BL, Verkade HJ et al. Bile acid pool dynamics in progressive familial intrahepatic cholestasis with partial external bile diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60:368-374.

Transplante hepático: evolução

FIC1 disease
(PFIC 1)
Gene: *ATP8B1*

Esteatose hepática com fibrose progressiva pós-transplante

50%: Diarreia

BSEP disease
(PFIC 2)
Gene: *ABCB11*

Risco de recorrência após TxH devido ao anti-BSEP (BSEP2 e BSEP3).

FXR disease
(PFIC 5)
Gene: *NR1H4*

Esteatose hepática pós-transplante

Seema Alam, Bikrant Bihari Lal. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. World J Hepatol 2022 January 27; 14(1): 98-118

Vignesh Vinayagamoorthy, et al. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis . World J Hepatol 2021 December 27; 13(12): 2024-2038

Sara Hassan, Paula Hertel, Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Clin Liver Dis 26 (2022) 371–390

Received: 7 August 2023 | Accepted: 17 August 2023
DOI: 10.1002/jc.0000000000000000

ORIGINAL ARTICLE



OPEN

Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis

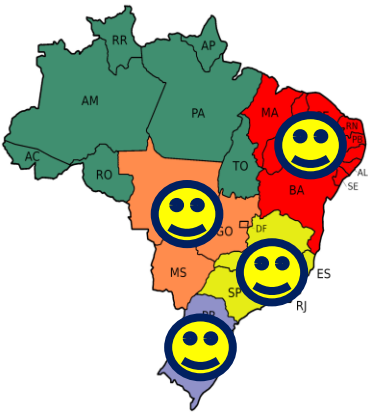
Anna Maria Kavarlar¹ | Christoph Mayerhofer¹ | Denise Aldrian¹ |
Tatsuya Okamoto² | Thomas Müller¹ | Georg Friedrich Vogel^{1,3}

PFICs: Escalada dos conhecimentos



The spectrum and outcomes of progressive familial intrahepatic cholestasis: results of a multicenter Brazilian study (PFICS-BS)

106 children from 14 Brazilian centers were included



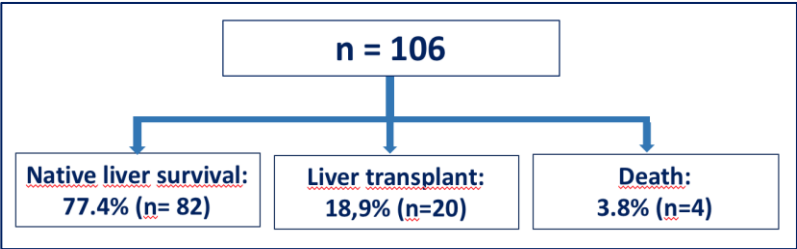
Gene - <u>protein</u>	n	%
ABCB4 - MDR3 deficiency	52	49
ABCB11 - BSEP deficiency	12	11.3
TJP2 - TJP2 deficiency	11	10.4
VPS33B - ARC syndrome	9	8.51
ATP8B1 - FIC1 deficiency	7	6.6
MYO5B - MYO5B deficiency	7	6.6
USP53 - USP deficiency	6	5.7
NR1H4 - FXR deficiency	1	0.9
KIF12 - KIF12 deficiency	1	0.9

In this Brazilian cohort of PFIC patients, the four most prevalent subtypes were MDR3 deficiency, BSEP deficiency, TJP2 deficiency, and ARC syndrome.

The main clinical findings included jaundice, pruritus, and hepatomegaly.

The most benign course, characterized by the lowest death rate, was observed in MDR3 deficiency, while ARC syndrome presented the most severe genotype.

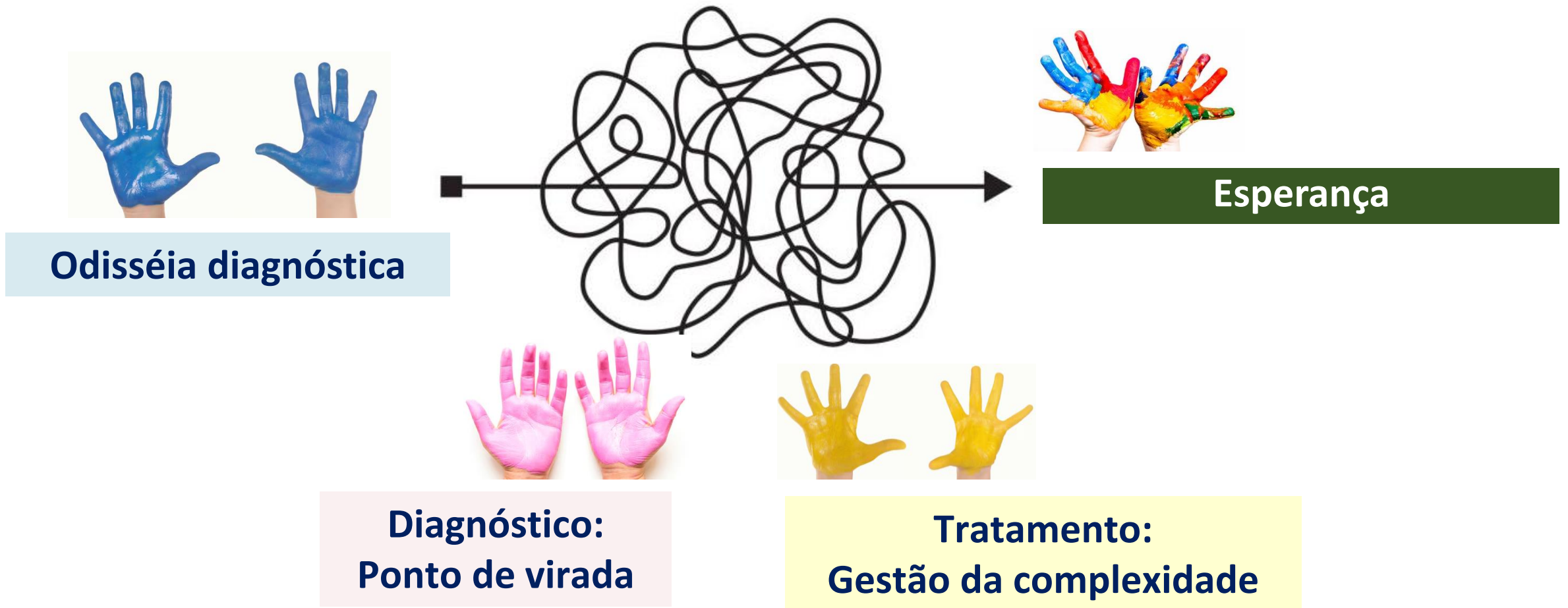
Clinical features	n	%
<u>Female</u>	53	51,5
<u>Male</u>	50	48,5
<u>Jaundice</u>	68	64,2
<u>Neonatal cholestasis</u>	33	31,1
<u>Pruritus</u>	85	80,2
<u>Acholic stools</u>	31	29,3
<u>Hepatomegaly</u>	71	67,0
<u>Splenomegaly</u>	62	58,5
<u>Diarrhea</u>	5	4,8
<u>Neurological manifestations</u>	17	16,5
<u>Renal anomaly (any)</u>	14	13,2
<u>Portal hypertension</u>	28	26,4
<u>Hepatocellular carcinoma</u>	1	0,9



Desafio inicial: diagnóstico assertivo PRECOCE



Jornada do paciente com doença hepática rara



Doenças hepáticas raras: Odisséia Diagnóstica



Jornada começa: sinais e sintomas inespecíficos

⚠ Sinais de Alerta em Crianças para Doença Hepática

- Icterícia
- Fezes muito claras e/ou urina escura
- Crescimento inadequado
- Coceira intensa sem causa aparente (PRURIDO)
- Hepatomegalia (fígado aumentado)
- Esplenomegalia (baço aumentado)
- Vômitos
- Acidose metabólica
- Hipoglicemia
- Convulsões
- Atraso no desenvolvimento



Icterícia



Hepatoesplenomegalia



Acolia



Colúria

Doenças hepáticas raras

Atenção Primária  Serviços especializados

5 a 8
anos

7 a 10

2 a 3

Diagnóstico definitivo

Especialistas

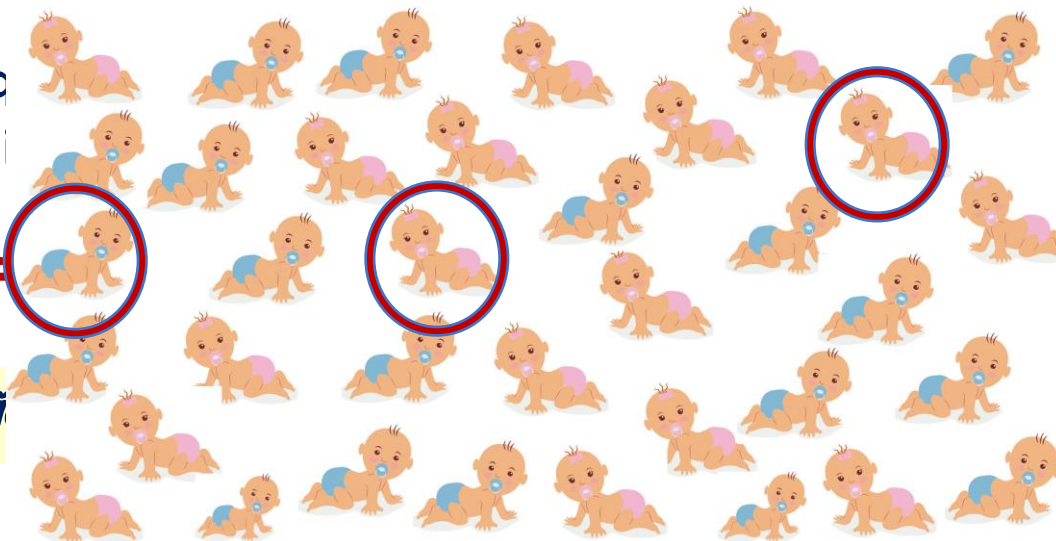
Diagnósticos incorretos



Desafio: distinguir manifestações comuns de condições raras, exige vigilância clínica constante e conhecimento sobre *red flags* específicos.



Frec
min



as da família são

O impacto f

ção-doença"

"O pior não

er o que ele tinha."

da jornada diagnóstica.

Doenças hepáticas raras



Navegando no labirinto: ferramentas diagnósticas

Serviços: são heterogêneos



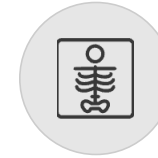
Exames laboratoriais

Falta: ácido biliar



Imagem Avançada

Elastografia Hepática
(ARFI/FibroScan)



Histologia

Patologista experiente



Revolução Genômica

Painéis de genes
Exoma

Doenças hepáticas raras



Diagnóstico estabelecido: Ponto de Virada

“Conquista de um Nome” → impacto transformador

Fim da Odisséia

Interrupção da busca incessante e desgastante por respostas.
Redirecionamento da energia para o tratamento.

Acesso

Abertura de portas para terapias específicas, benefícios sociais e participação em ensaios clínicos promissores.

Comunidade

Conexão com outras famílias, associações de pacientes e redes de apoio especializadas.

Prognóstico

Permite um possível roteiro para o futuro, permitindo planejamento familiar e decisões informadas.

**"O diagnóstico não é o fim da jornada, mas o “fim para o começo”.
A incerteza se transforma em um plano de ação estruturado."**

Doenças hepáticas raras



Diagnóstico estabelecido: ponto de virada

Montar a orquestra: equipe multidisciplinar



**Os pais e cuidadores:
fazem parte da equipe!**

**Associações de pacientes:
São parceiros cruciais no cuidado!**

Doenças hepáticas raras: tratamento



A Gestão da Complexidade

Manejo proativo e transição de cuidados.



Fronteiras terapêuticas: das drogas órfãs à terapia gênica



Cuidado de Suporte

Base fundamental para a maioria das doenças raras.
Manejo sintomático, prevenção de complicações e
otimização da qualidade de vida.

1

Terapia de Redução de Substrato

Miglustat e outras pequenas moléculas que reduzem a
produção do substrato acumulado nas doenças de depósito.

3

Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

Exemplo paradigmático: Doença de Gaucher.
Reposição da enzima deficiente com impacto
dramático no prognóstico.

2

Moduladores Moleculares

Moduladores de CFTR na Fibrose Cística (Ivacaftor, Lumacaftor)
- medicina de precisão baseada na mutação específica.

4

Terapia Gênica

5

Transplante de Órgãos

Transplante hepático para Tirosinemia tipo 1, Doença
de Wilson avançada, glicogenoses com complicações.

6



Fronteiras terapêuticas: das drogas órfãs à terapia gênica



Acesso no Brasil: a realidade do SUS

Desafios

- Lentidão na incorporação de inovações terapêuticas
- Judicialização como rota comum, mas não ideal
- Disparidades regionais no acesso aos Centros de Referência
- Falta de protocolos clínicos para muitas condições
- Falta de definição de fluxos e interface entre os serviços



Desafio: transição de cuidados

Construindo uma Ponte para a Vida Adulta



Doenças hepáticas raras

Políticas públicas

Pesquisas clínicas



Esperança!

Registros de Pacientes

Serviços com cuidados interdisciplinares

Novos horizontes

Diagnóstico Revolucionário

Terapias Transformadoras

Cuidado Inovador



Fronteiras terapêuticas: das drogas órfãs à terapia gênica



Cuidado de Suporte

Base fundamental para a maioria das doenças raras.
Manejo sintomático, prevenção de complicações e
otimização da qualidade de vida.

1

Terapia de Redução de Substrato

Miglustat e outras pequenas moléculas que reduzem a
produção do substrato acumulado nas doenças de depósito.

2

Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

Exemplo paradigmático: Doença de Gaucher.
Reposição da enzima deficiente com impacto
dramático no prognóstico.

3

IBATs

Inibidor do transportador ileal dos ácidos biliares
Alagille e PFICs

NOVO!

4

Moduladores Moleculares

Moduladores de CFTR na Fibrose Cística (Ivacaftor, Lumacaftor)
- medicina de precisão baseada na mutação específica.

Terapia Gênica

5

6

Transplante de Órgãos

Transplante hepático para Tirosinemia tipo 1, Doença
de Wilson avançada, glicogenoses com complicações.

Doenças hepáticas raras



Nosso papel como especialistas: mais que médicos



Clínico

Fornecer cuidado baseado nas melhores evidências disponíveis

Pesquisador

Contribuir com dados para registros e pesquisas

Defensor

Lutar por políticas públicas e acesso equitativo

Educador

Ensinar sobre doenças raras para próximas gerações

Nossa responsabilidade transcende o consultório.

Defensores inabaláveis da esperança para famílias que enfrentam o desconhecido!

Doenças Raras Hepáticas

Em resumo ...

- Individualmente raras em sua especificidade
- Coletivamente comuns em sua totalidade
- Diagnóstico precoce é essencial para sobrevida e qualidade de vida
- A jornada é complexa, mas o diagnóstico transforma
- O manejo proativo é essencial
- Nosso papel como médicos transcende o consultório



Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

^{*}Rima Fawaz, [†]Ulrich Baumann, [‡]Udeme Ekong, [§]Björn Fischer, ^{||}Nedim Hadzic, ^{**}Cara L. Mack, ^{***}Valérie A. McLin, ^{††}Jean P. Molleston, ^{†††}Ezequiel Neimark, ^{‡‡}Vicky L. Ng, and ^{§§}Saul J. Karpen

JPGN 2017;64: 154–168



1. Avaliar: cor das fezes e urina



Urina clara Fezes coradas



Colúria

Acolia

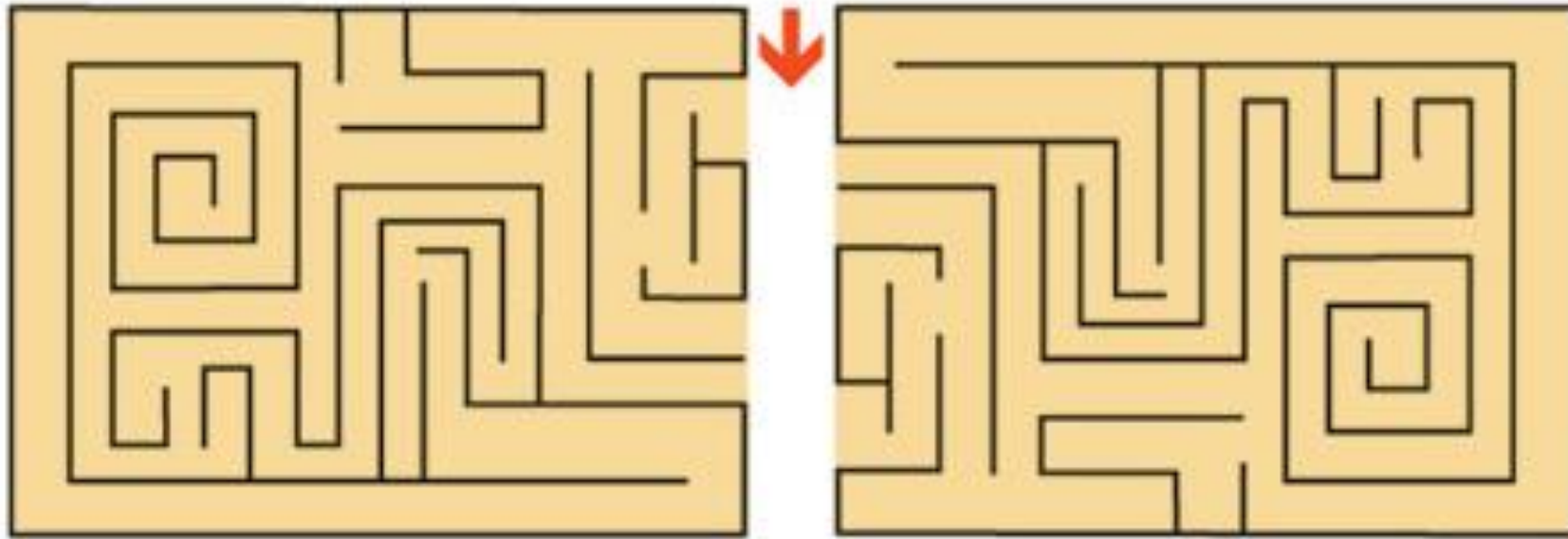
Cor das fezes e urina: faz parte do exame clínico da criança icterica.

2. Duração:

Icterícia com idade ≥ 14 dias de vida, solicitar: hemograma, BTF e reticulócitos.

Todo RN ou lactente que apresente BD > 1.0 mg/dL (17 μ mol/L), merece investigação diagnóstica.

Divulgar conhecimentos
Estruturar serviços especializados
Registros de pacientes
Construção de protocolos

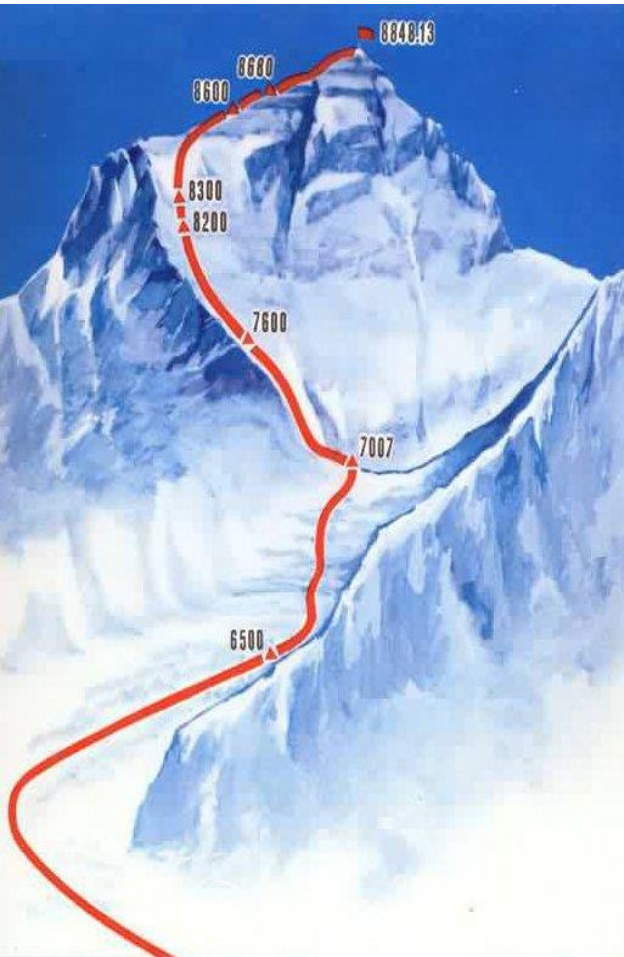


DESCOMPLIQUE

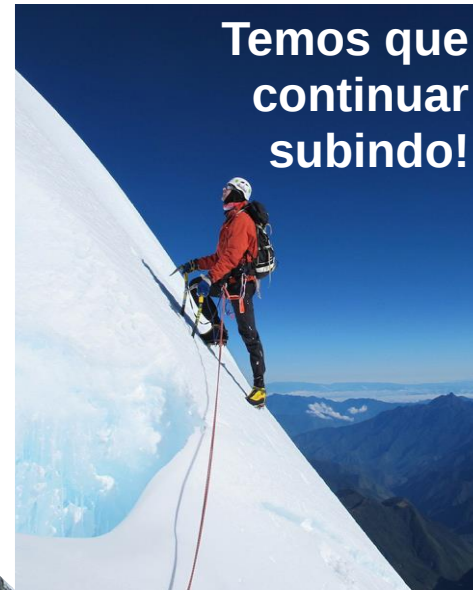


É possível construir boas histórias no Brasil!

Escalada dos conhecimentos...



Atingimos o
topo?



Temos que
continuar
subindo!



Mas já conseguimos ver
novos horizontes!

Doenças hepáticas raras

**Raro é o diagnóstico.
Rara é a doença.
Não são raros:
a coragem, a esperança e o amor!**



Obrigada!
draelisadecarvalho@gmail.com