

Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina
de Pediatría
Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Mendoza
24-26 marzo 2011

Fibrose cística

Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones hepáticas

Gilda Porta

Unidade de Hepatologia Pediátrica
São Paulo
Brasil

Fibrose cística

- Doença de herança autossômica recessiva, que atinge as glândulas exócrinas, envolvendo múltiplos órgãos e evoluindo de forma crônica e progressiva
- Gene localizado no braço longo do cromossomo 7 - codifica o regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) – canal de cloro
- Mais de 1000 mutações identificadas
- Mutação mais frequente – $\Delta F508$
- É a principal causa de óbito não pulmonar – 2,5% de todos os casos de morte na FC

Fibrose cística

Incidência

1 / 3200 nasci/os - brancos

1 / 17.000 nasci/os - negros

1 / 90.000 nasci/os - orientais

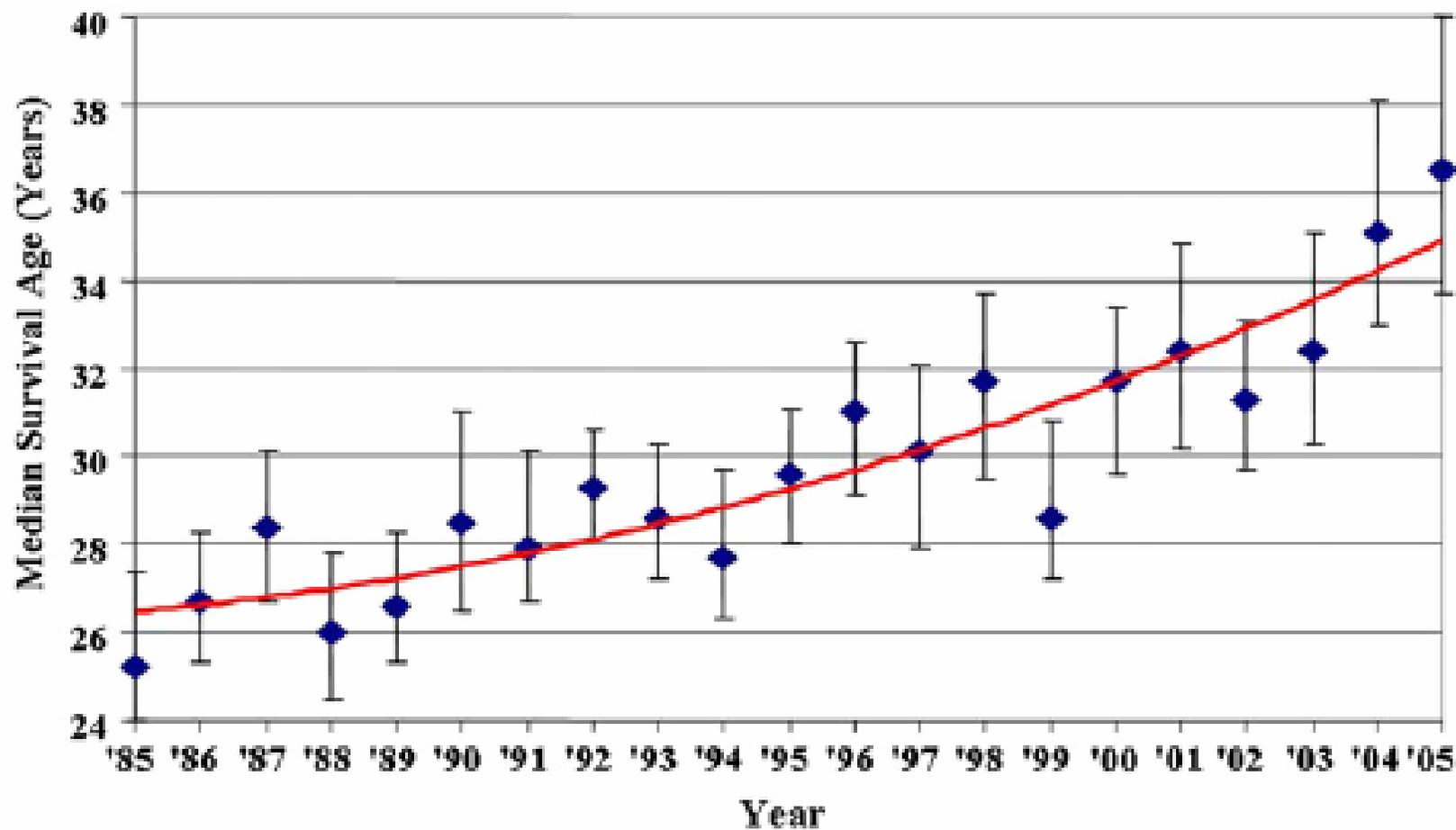
Fibrose cística

alterações hepatobiliares

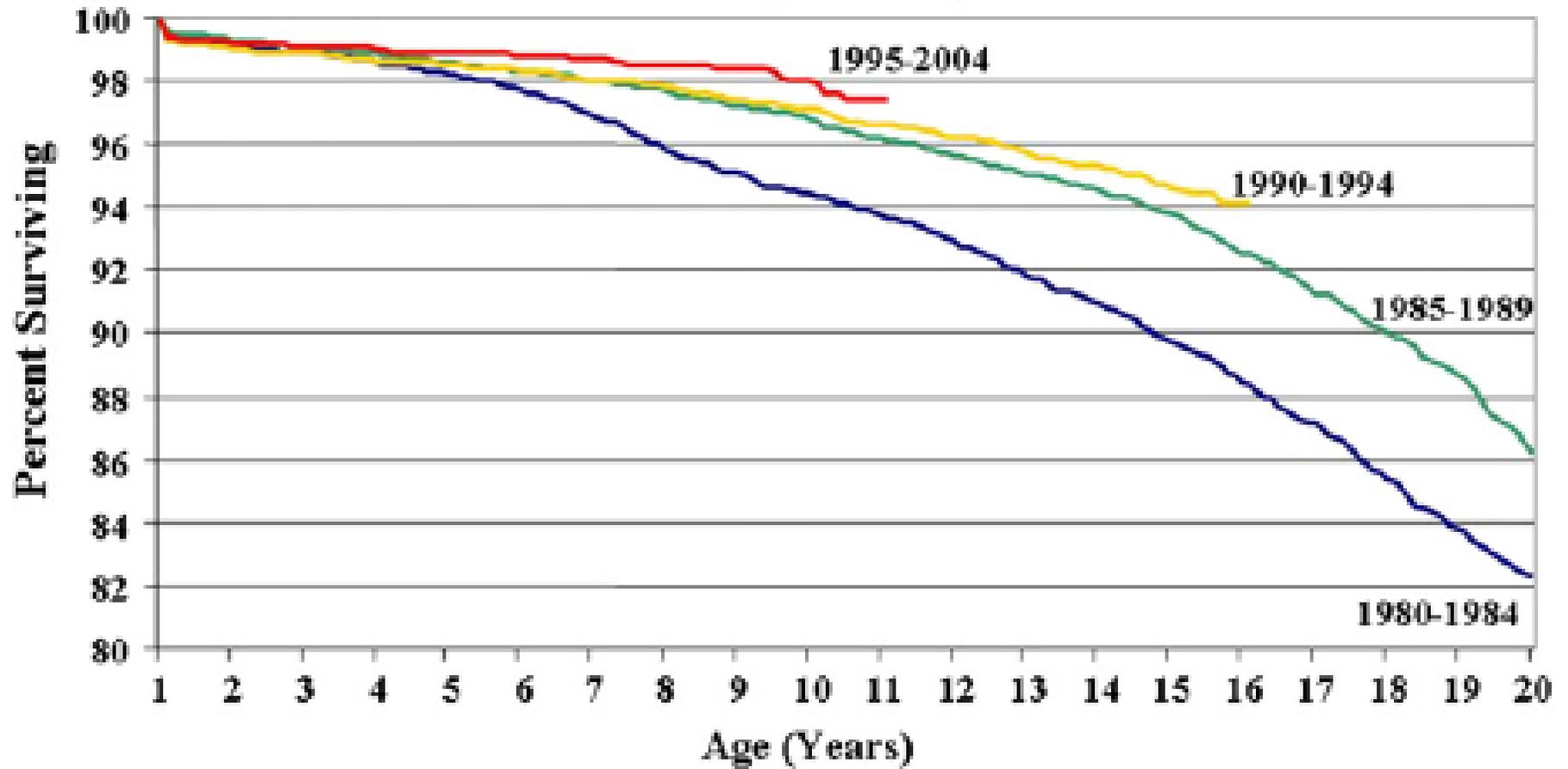
Importância do conhecimento da doença

- Maior expectativa de vida
- O aparecimento de doença hepática clínica é imprevisível
- A cirrose hepática é atualmente é a segunda causa de óbito FC
- Curso assintomático - dificuldade de diagnóstico e tratamento precoces

Median Predicted Survival Age, 1985-2005
(with 95 percent confidence bounds)



Survival from Age One by Birth Cohort



Fibrose cística

alterações hepatobiliares

- 1938 - Andersen - 49 pt com fibrose cística
 - Esteatose hepática - 39%
 - Cirrose biliar - 6%
 - Vesícula atrésica - 16%
- 1944 - Farber - obstrução de DB por material eosinofílico espesso
- 1952 - Bodian - autópsia: cirrose biliar focal - 25% de 62 pt com FC
- 1956 - Di Sant'Agnese e Blanc – autópsia de pt com FC:
 - cirrose biliar multilobular - 22%

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

- Dados de necrópsia mostraram que a maioria dos pt com FC apresentavam evidências de cirrose biliar focal
- Cerca de 5-7% dos pts com FC desenvolverão cirrose biliar com hipertensão portal. Média de idade- 9 -10 anos
- Testes de função hepática não tem valor preditivo

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Conseqüências clínicas do comprometimento hepático

- Hipertensão portal e suas conseqüências
- Deterioração do estado nutricional e do crescimento
- Piora do quadro respiratório
- Insuficiência hepática

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Prevalência

- 1991 - Grã-Bretanha - *Scott-Jupp et al*
 - 1100 pt com FC
 - D. hepática clínica (hepato e/ou esplenomegalia) - 4,2%
 - Elevação de AST, ALT ou GGT - 12,9%
 - Cólica biliar + cálculos - 0,55%
- 1993 - França - *Feigelson et al*
 - 450 pt com FC - seguimento de 28 anos
 - Cirrose multilobular - 7% (31 / 450 pt)
 - Início da doença hepática - média de 7 anos

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Prevalência

- 1994 – EUA - *Sokol et al*

Estudo prospectivo - 99 cças identificadas por triagem neonatal, exclusão pt com íleo meconial

Seguimento de 8 anos:

↑ FA - 27%

↑ AST - 38%

- 1994 – Itália - *Colombo et al*

Estudo prospectivo -189 pt - seguimento de 3 anos:

Hepatomegalia - 30%

Esplenomegalia - 5,8%

Alteração de EH - 16,9%

D.hepática (hepatomegalia , ↑ persist de 2 EH, Ecografia alterado) - 17%

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Prevalência

- 1996 - EUA - CF Foundation Registry - 19.064 pt
 - Cirrose hepática com HP - 1,0%
 - 2 - 5 anos de idade - 0,1%
 - 18-24 anos de idade - 1,7%
 - > 45 anos de idade - 1,4%
 - Elevação de enzimas hepáticas - 2,4%
 - Obitos por causa hepática - 1,6%
 - Transplante hepático - 14 pt (0,07%)

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Prevalência

■ Cirrose biliar focal

Primeiros 3 m vida - 10%

Oppenheimer et al, 1975

Após 1 ano de vida - 27%

Oppenheimer et al, 1975

Adultos - 72%

Vawter e Shwachman, 1979

■ Colestase neonatal

< 2% dos pt com FC

9 / 1474 ças com colestase neonatal

Lykavieris et al, 1996

Associação com íleo meconial - 50%

Evolução para cirrose - 15 - 20%

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Patogênese

Fatores genéticos

HLA B7-DR15-DQ6
Sexo masculino

Fatores ambientais

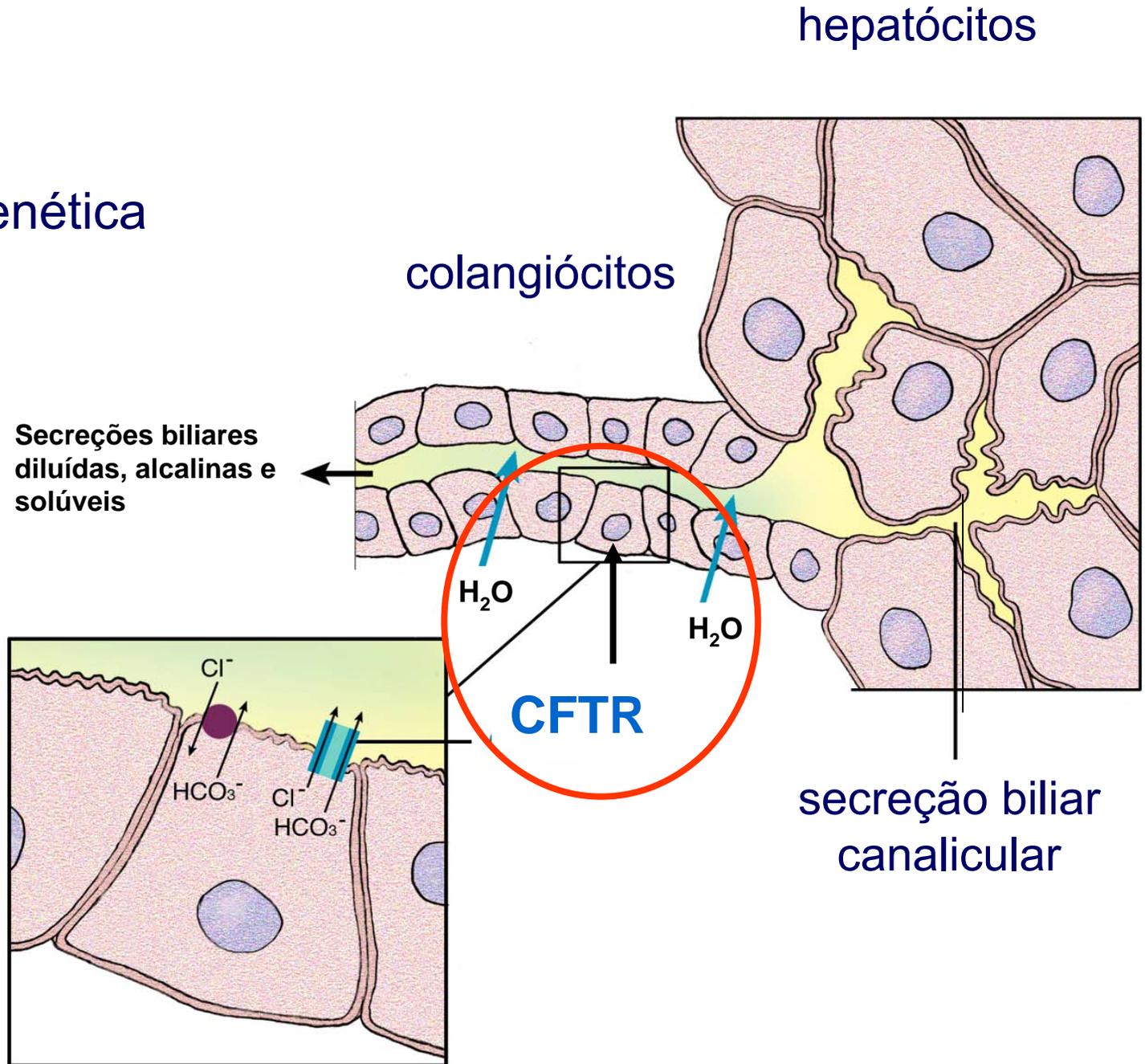
Doença Hepatobiliar



```
graph TD; A[Fatores genéticos] --> D[Doença Hepatobiliar]; B[Fatores ambientais] --> D;
```

Patogênese

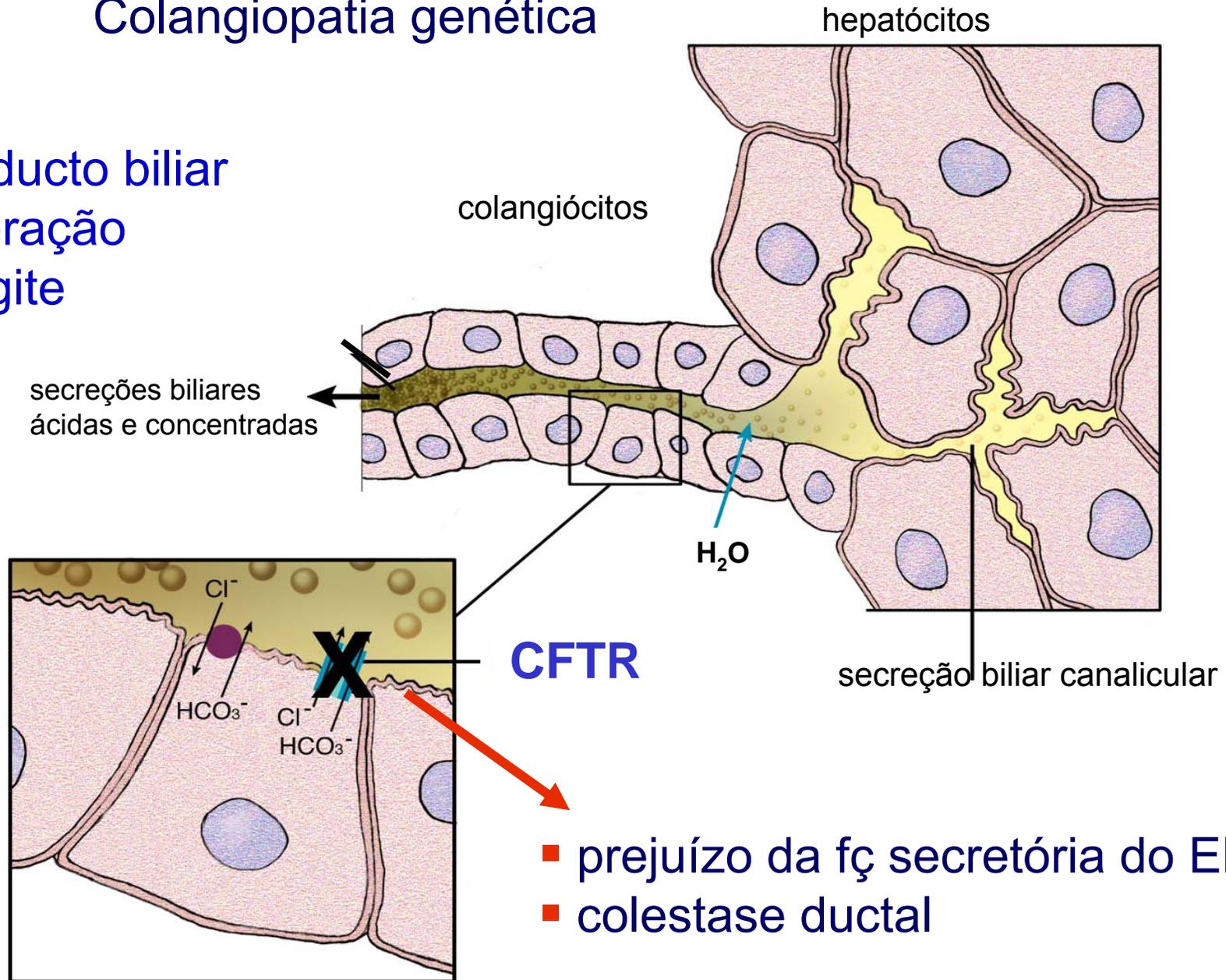
Colangiopatia genética



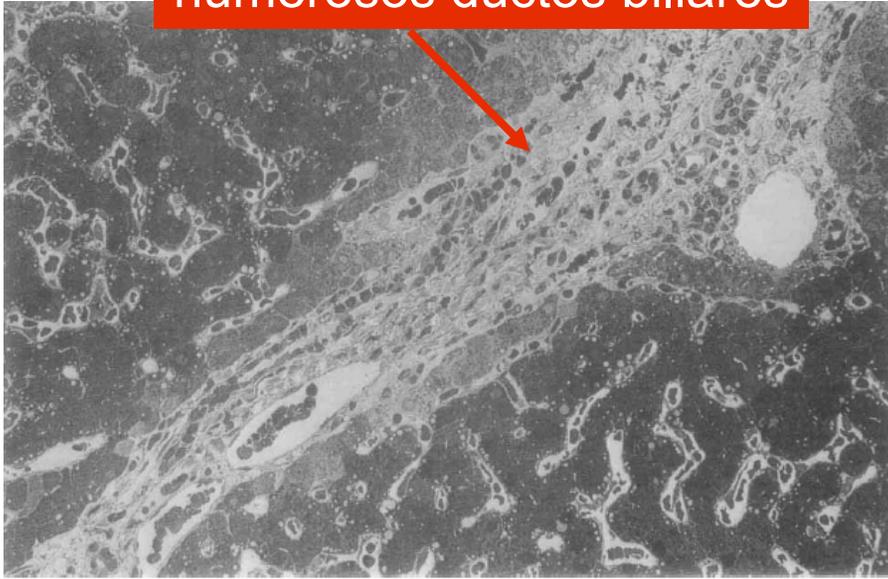
Patogênese

Colangiopatia genética

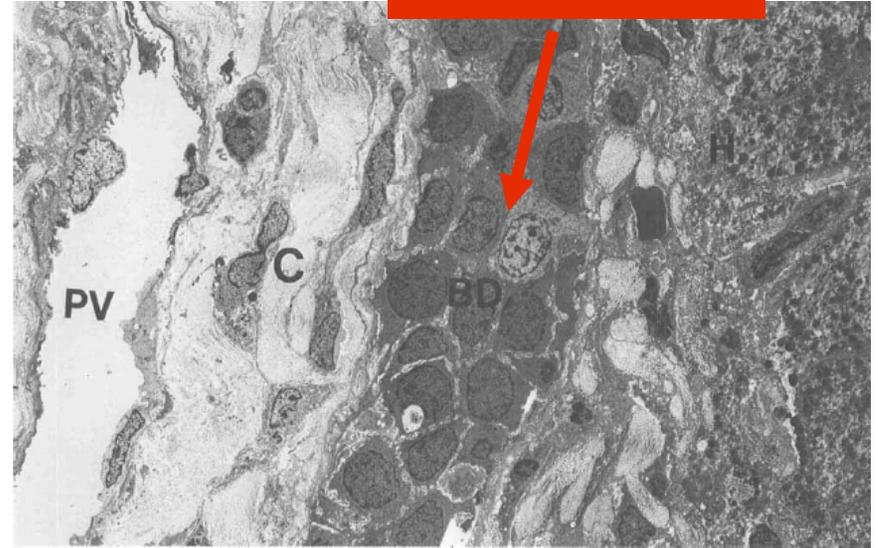
Obstrução ducto biliar
proliferação
colangite



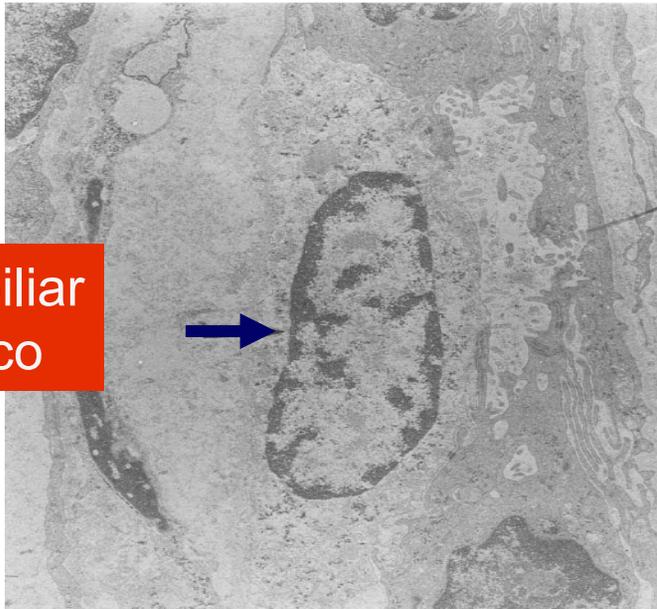
numerosos ductos biliares



ductos biliares



ducto biliar
necrótico



vacuolos com gordura



Patogênese

■ Obstrução de DB

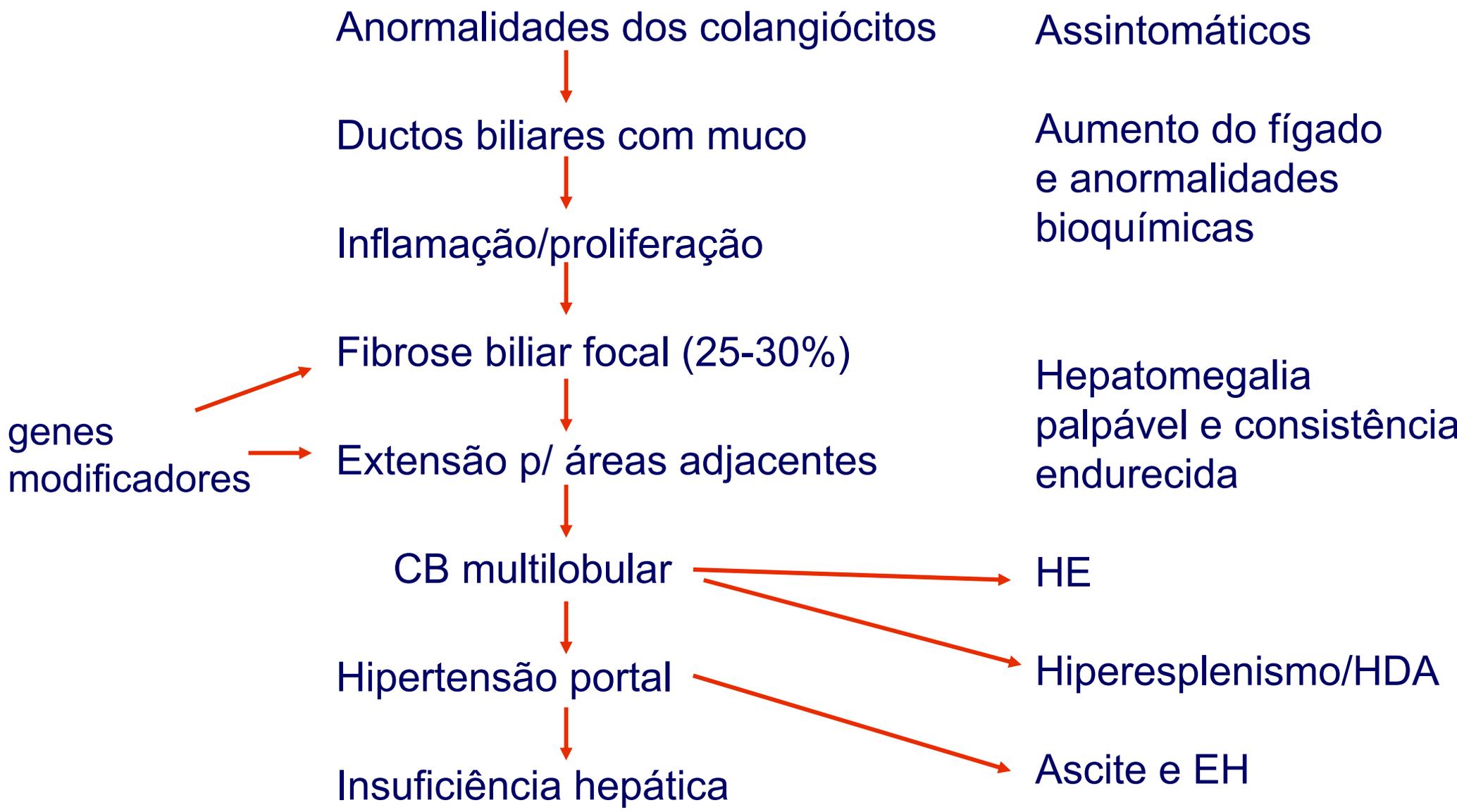
- Secreção viscosa anormal (menor fluidez da bile, aumento da viscosidade e menos alcalina)
 - a) “plugs” biliares
 - b) barro
- Bile litogênica (por malabsorção de ácidos biliares)
- Cálculos (intra e extra-hepático)
- Estenose ou compressão externa do colédoco
- Íleo meconial

■ Hepatotoxicidade

- Ácidos biliares citotóxicos
- Drogas (antibióticos)

Achados patológicos

Achados clínicos



Patogênese

- Deficiências nutricionais
 - Taurina
 - Ácidos graxos essenciais
 - Vitamina E
 - β - caroteno
- Mecanismos imunes
 - Maior susceptibilidade (relacionado ao HLA)
 - Sensibilização
- Doença não-hepática
 - Hipoperfusão / hipoxemia
 - Cor pulmonale
 - Fibrose pancreática

Gens potenciais modificadores

- α 1- antitripsina: mutações Z e S
- Hemocromatose hereditária : Cys282Tyr
- Fator β de crescimento (TGF β 1)

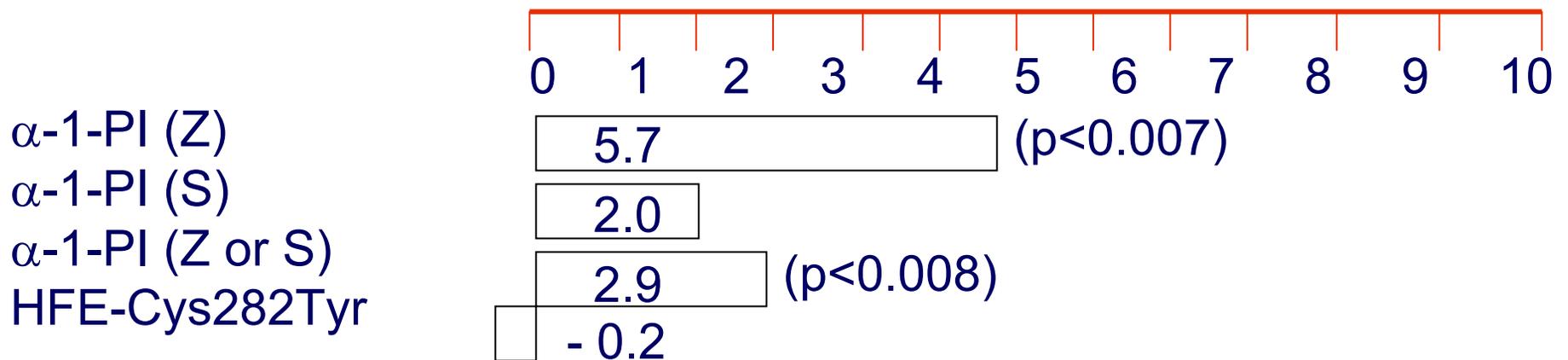
Durie P, 2002

α 1- antitripsina

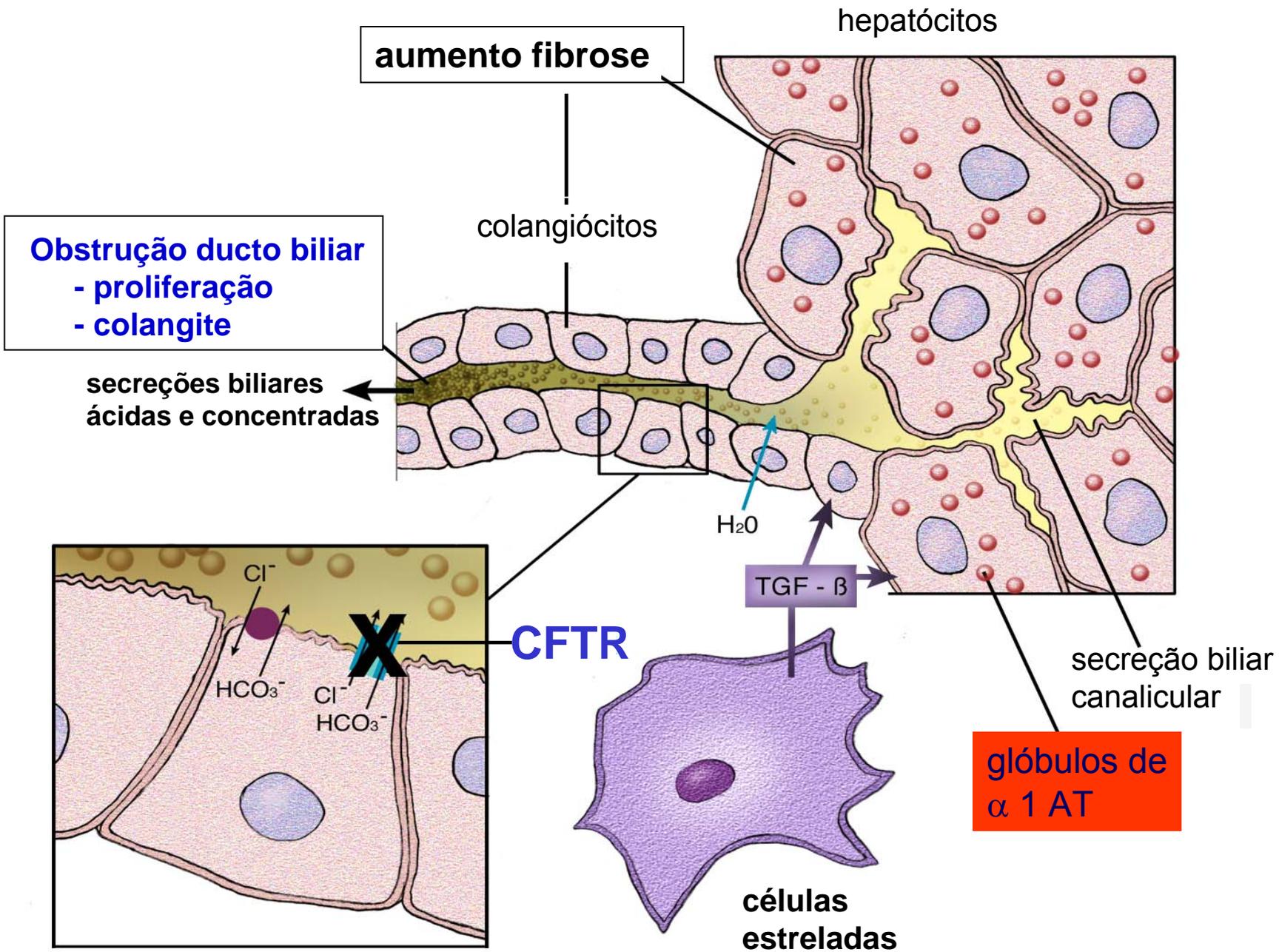
Risco genético

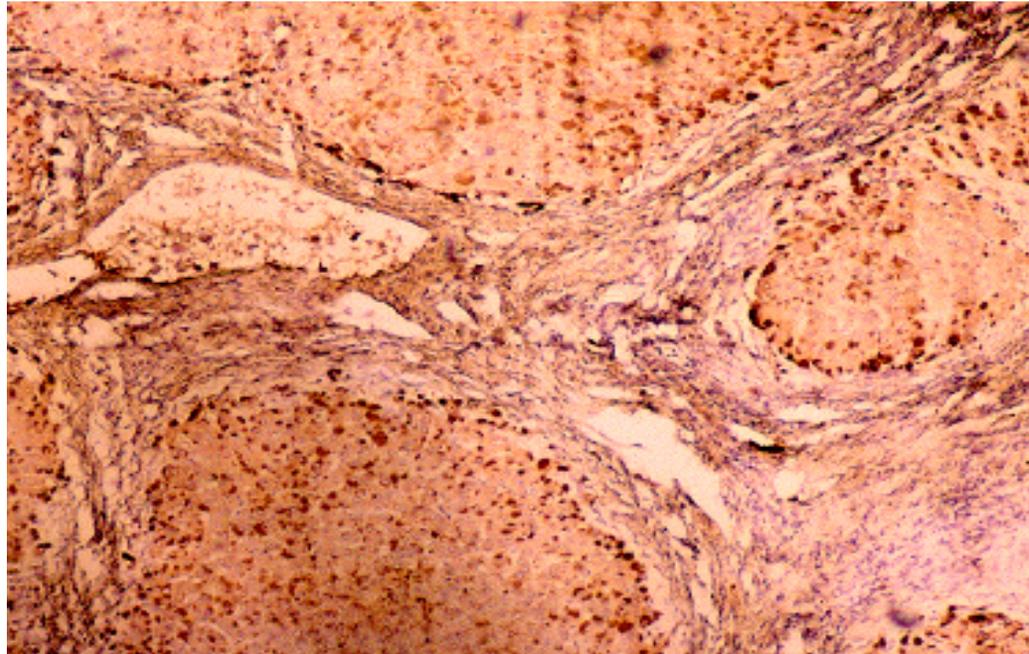
Genótipo

Risco relativo

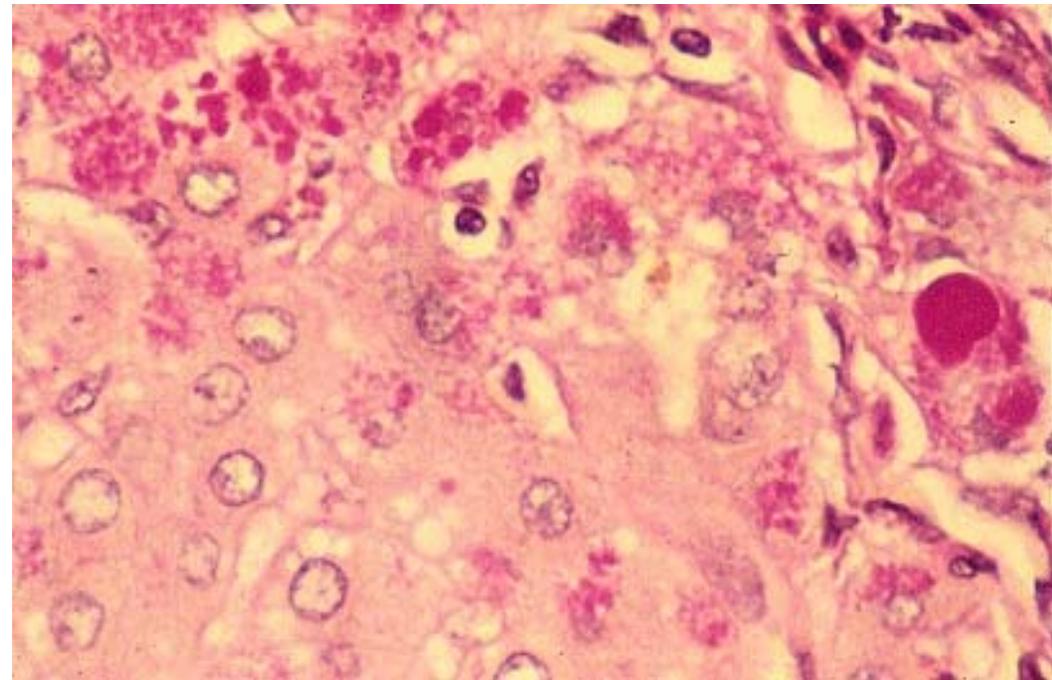


Durie P, 2002

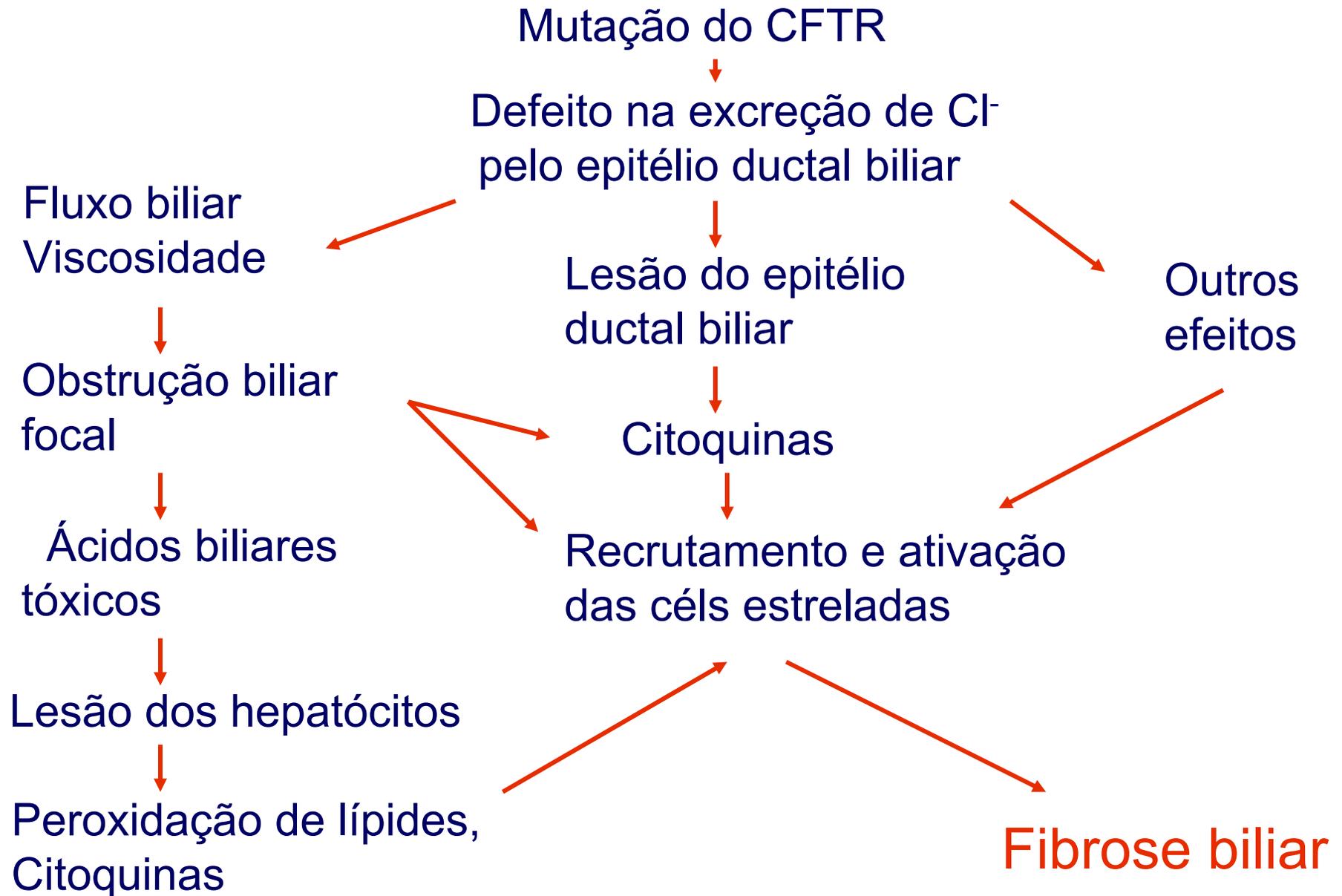




Deficiência
 α -1 antitripsina



Patogênese



Diagnóstico

Definição de comprometimento hepático significativo:

- Hepatomegalia/ esplenomegalia persistente
- Fígado de consistência firme ou endurecida à palpação
- Elevação ($> 1,5 \times$ Isn) persistente de AST, ALT, GGT, FA
- Presença de complicações da hipertensão portal
- Histologia hepática alterada

Principais manifestações hepáticas

Tipo de lesão	Quadro clínico	%
■ Alterações específicas por defeito CTFR	Cirrose biliar (CB) focal	20-30
	CB multibobular	5-15
	Hipertensão portal	2-5
	Colestase neonatal	> 2
	Colangite esclerosante	< 1
	Micro-cálculos	30
	Colelitíase	15
	Aumento das EH	10-35
■ Lesões de origem iatrogênica	Esteatose hepática	20-60
	Hepatotoxicidade	indefinida
■ Lesões refletindo o efeito do processo da doença que ocorre fora do fígado	Congestão hepática	rara
	Estenose do ducto biliar comum	> 2

Quadro clínico

Frequência (%)

Elevação assintomática dos testes hepáticos	10-35
Colestase neonatal	< 2
Esteatose hepática e/ou esteatohepatite	20-60
Cirrose biliar focal	11-70
Cirrose multilobular	5-15
Colelitíase e colecistite	1-10
Microvesícula	30
Colangite esclerosante	< 1
Estenose do ducto biliar comum	< 2
Colangiocarcinoma	raro

Fatores de risco para o aparecimento da DH em pt com FC

Fatores de risco

Mecanismos

Insuf. pancreática

má absorção intestinal e desnutrição

Genótipo grave

perda completa da fç CTFR

Sexo masculino

efeito protetor de fatores hormonais

Ileo meconial

cirurgia abdominal com ressecção intestinal

desnutrição na 1ª infância

NPP prolongada

Idade ao diag. da FC

retardo ao diagnóstico e desnutrição

Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development

N= 138 cystic fibrosis patients vs control group

Results:

Pt with cystic fibrosis-related diabetes > probability of having already been diagnosed with liver disease (16.7% versus 1.7%, OR = 11.6, 95% CI 1.43–93.0).

Conclusion: Severe liver disease was found to significantly increase the risk of developing cystic fibrosis-related

L Minicucci et al *Acta Pædiatrica* 2007 96, pp. 736–739

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Avaliação laboratorial

- AST, ALT, GGT, FA
- BTF, Proteína total, albumina
- Tempo de protrombina
- Amônia sérica, colesterol, glicemia
- Hemograma

- Ácidos biliares séricos em jejum
- Fosfatase alcalina de alto peso molecular
- Atividade da glutathione S-transferase B1
- Níveis séricos de colágeno VI

Não há correlação
com o grau de fibrose

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Avaliação

- Ecografia abdominal
- Cintilografia hepatobiliar
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
- Endoscopia digestiva alta
- Tomografia computadorizada
- Colangiressonância nuclear magnética
- Biópsia hepática

Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings

N= 50 pt

Ultrassonografia

Alterações hepáticas :	N	%
Aumento da ecogenicidade :	24	48
Espessamento periportal (2.0 mm)	13	26
Esteatose (difusa)	3	6
Esteatose (focal)	3	6
Aumento das EH	8	16
Aumento dos linfonodos	11	22

Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings

N= 50 pt

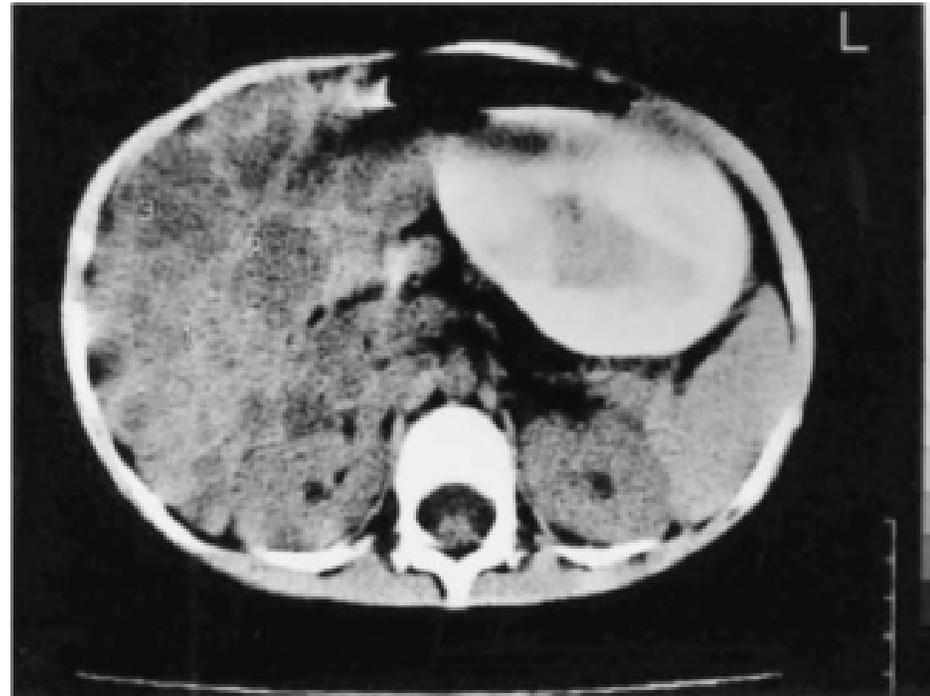
Tomografia

Esteatose (n=7)

Difusa (n=4)

Focal (n=3)

■ Aumento da ecogenicidade (6)	3	3
■ Espessamento periportal (2.0 mm) (2)	0	2
■ Aumento das EH (5)	3	2
■ Aumento dos linfonodos (5)	2	3



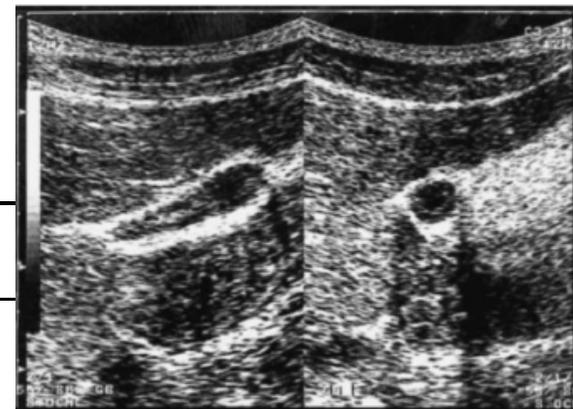
Anormalidades na vesicula biliar

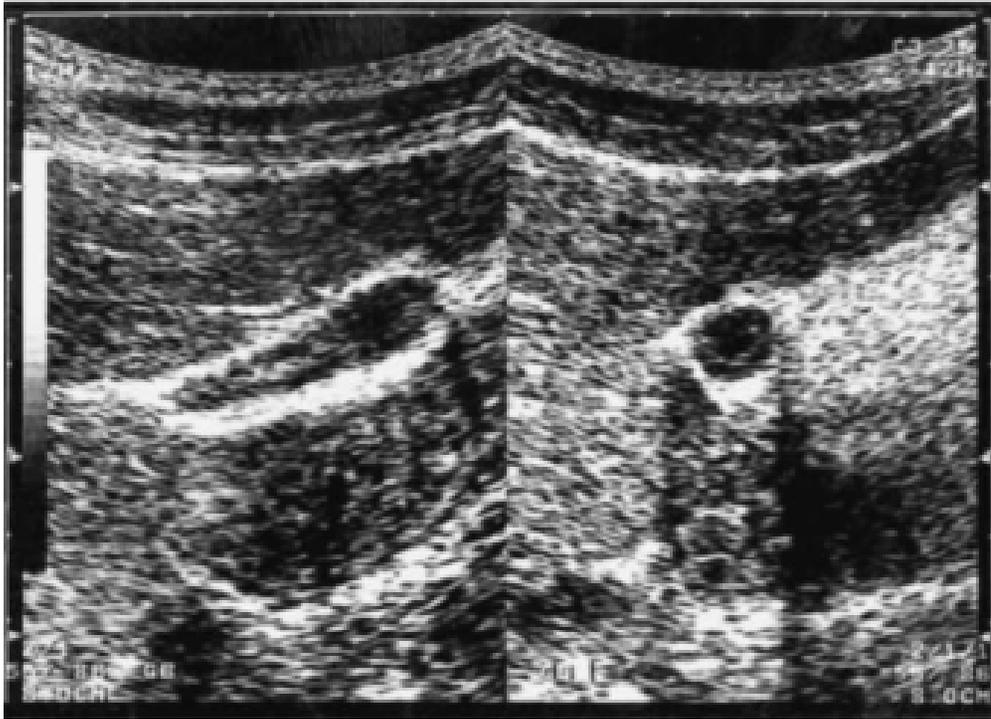
N=12/50
24%

Gallbladder abnormalities in CF patients: US and CT correlation

Patient	Age (months)	US	CT	Result
1.	5	N	nv	N
2.	5.5	MG	MG	MG
3.	5	nv	nv	nv
4.	5	MG	MG	MG
5.	6	nv	N	N
6.	6	nv	nv	nv
7.	7	nv	MG	MG
8.	8	MG/sludge	nv	MG
9.	9	MG	MG	MG
10.	13	MG	MG	MG
11.	13	MG/stone	MG/stone	MG
12.	36	MG/stone	MG/stone	MG
13.	36	nv	MG	MG
14.	42	nv	nv	nv

N, normal; MG, microgallbladder; nv, nonvisualized; bold fonts are used to show both the CT and US findings are the identical.





Cálculos de vesícula



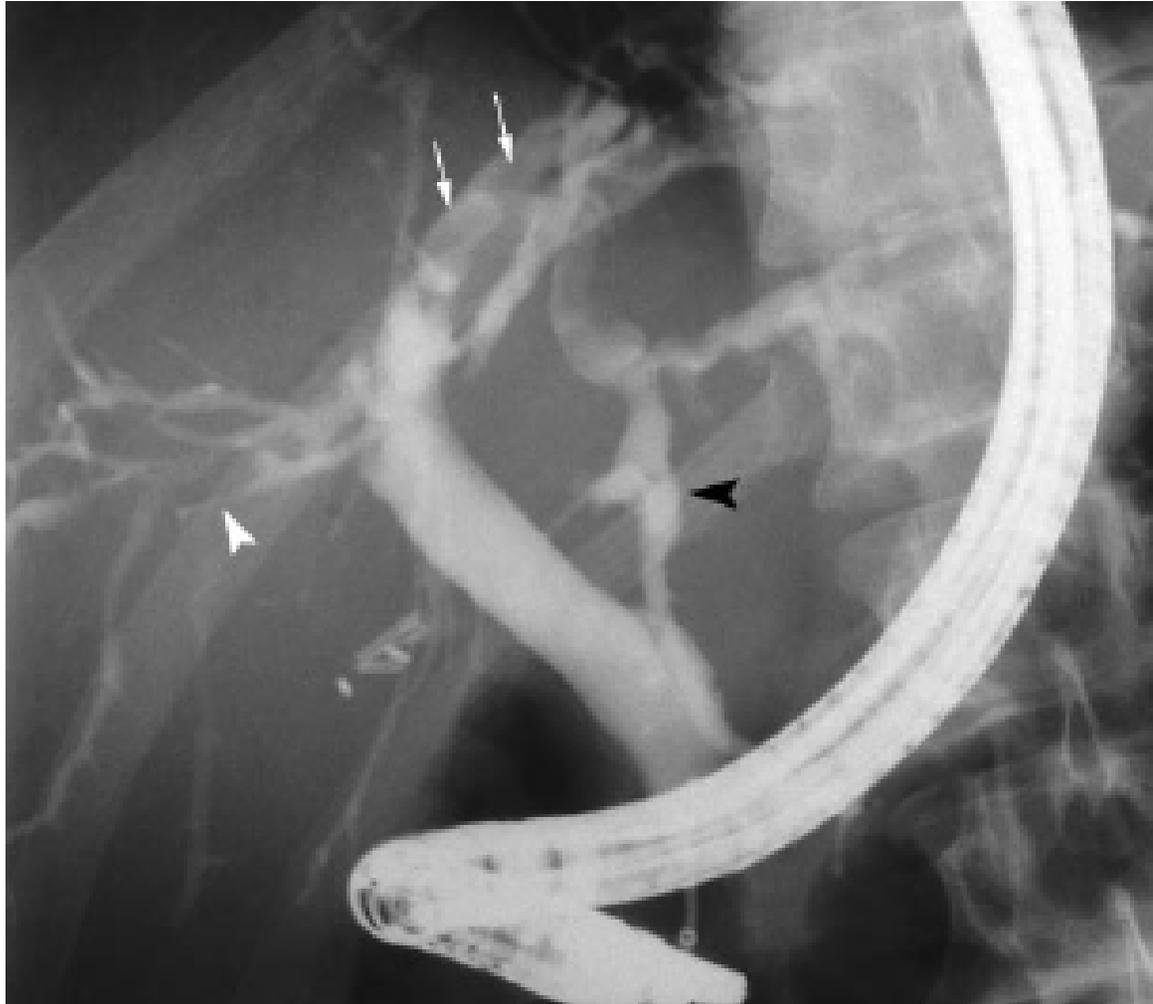
Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Cintilografia hepatobiliar

- valor limitado comparado ao US
- < menor resolução que a colangiografia para:
 - obstrução da árvore biliar
 - função vesicular
 - estenose de ducto biliar comum
- colecistite: ausência de enchimento da vesícula
- determinação do uso de UDCA e monitorização da resposta terapêutica ??

Colangiorressonância



Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Triagem da doença hepática

- ❖ Exame físico
 - ✓ medida do fígado e do baço em toda a consulta
 - ✓ sinais associados à doença hepática crônica

- ❖ Testes hepáticos: (AST, ALT, GGT, FA, BTF) anualmente
 - ✓ se alterados: repetir a cada 3-6 meses
 - ✓ se persistentemente elevados por mais de 6 m:
 - alb, TP, amônia (suspeita clínica de HP importante)
 - considerar outras etiologias
 - considerar biópsia hepática

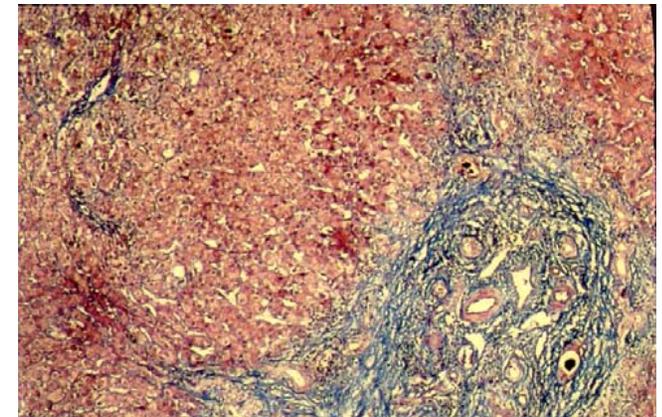
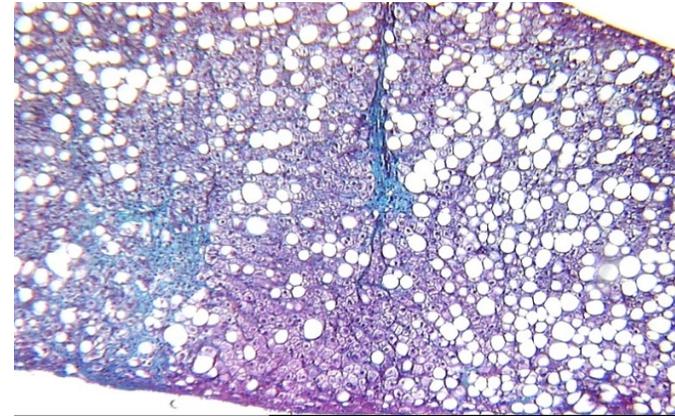
- ❖ US abdome : anualmente

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Biópsia hepática

- Útil para determinar
 - Tipo de lesão (esteatose ou cirrose biliar focal)
 - Extensão da fibrose portal ou cirrose
 - Ausência de outras lesões



Tratamento

Situação clínica	Objetivo	Tratamento
Secreção biliar viscosa	Viscosidade e diluir a bile	UDCA
Retenção AB hepatotóxicos Esteatose maciça	Reposição de AB Corrigir I. pancreat e melhorar estado nutricional	UDCA Suplem. enz. Pancr. e nutricional
Complicações da cirrose multilobular	Prevenir complic. da HP Substituição fígado	Escleroter. "shunts" Tx hepático
Gene CFTR anormal, proteína CFTR anormal	Dar o gene normal (restaurar a função do CFTR)	Terapia genética

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Tratamento

- Ácido ursodeoxicólico (UDCA)
- Taurina
- Nutrição
- Manuseio das complicações da cirrose hepática
- Transplante hepático
- Terapia gênica

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Ácido ursodeoxicólico (UDCA)

- ❖ Mecanismos de ação:

 - Aumento do fluxo biliar

 - Desloca ácidos biliares tóxicos do fígado

 - Efeito citoprotetor

 - Estimula a secreção biliar de Bic, Cl⁻, Ca²⁺

 - Efeito imunomodulador

- ❖ Dose: 15-20 mg/kg/dia

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Indicação de UDCA

Somente nos casos c/ comprometimento hepático significativo:

- Hepatomegalia/ esplenomegalia persistente ,
- Fígado de consistência firme ou endurecida à palpação ,
- Elevação ($> 1,5 \times$ Isn) persistente de AST, ALT, GGT, FA ou
- Presença de complicações da hipertensão portal ou
- Histologia hepática alterada

EUA - CF Foundation Registry, 1999

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Ácido ursodeoxicólico (UDCA)

Melhora:

- bioquímica (AST, ALT, GGT, BTF), clínica
- excreção biliar à cintilografia hepática
- histológica: < inflamação e proliferação ductal
- estado nutricional: ác. graxos essenciais, retinol, níveis de vit. E
- Efeito dose dependente sobre AST

Altera a história natural da doença hepática ?

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Tratamento da HP e da doença terminal

EDA –

Escleroterapia / ligadura – episódios agudos

TIPS – nos pt que aguardam tx hepático

Shunt portosistêmico eletivo –

pts com sangramento refratário

função hepática preservada

sem doença pulmonar grave

Esplenectomia e esplenectomia parcial

com sangramento VE e/ou esplenomegalia maciça

Transplante hepático

Fibrose cística

transplante hepático

Seleção de pacientes

- Avaliação pulmonar:
CV \pm 70%
FEV1 \pm 70%
- Hipertensão portal
- Insuficiência hepática

Hipertensão portal

VE	4
HDA por VE	8
HDA + 2x	10
Ascite	6
Album < 3g/dl	2
TP > 19 seg	2
Leuc. < 4 x10/l	2
Plaquetas < 100x10/l	2
IMC < 16	6
Circ braço < 5 th	6

Escore (> 10)

Genyk et al,2001

Fibrose cística

transplante hepático

Contra indicações absolutas

- Síndrome hepatopulmonar avançada
- Hipertensão pulmonar grave
- Colonização x resistência antibióticos
 - Pseudomonas aeruginosa*
 - Burkholderia cepacea*
 - Outros microorganismos multiresistentes
- Pacientes com doença pulmonar ativa
- Aumento do PCO_2 arterial
- Extensa fibrose pulmonar (CT)

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Transplante hepático

Pacientes com falência hepática, com função hepática preservada

Sobrevida:

1 ano: 90% (Noble-Jamieson G et al, 1993)

5 anos: 75% (Fridell JA et al, 2003)

Tx duplo fígado – pulmão:

1 ano: 85,7% (Couetil JP et al 1997)

5 anos : 64,2% (Couetil JP et al 1997)

Fibrose cística

transplante hepático

Cystic Fibrosis Liver Disease: To Transplant or Not to Transplant?

N= 12 pt adultos com FC – tx triplo

4 morreram aguardando na fila

8 foram transplantados

sobrevida actuarial: 37,5%

4 – morreram durante a cirurgia

N= 18 pts realizaram tx hepático isolado

sobrevida actuarial 1 ano : 100%

5 anos: 68%

K.L. Nasha, et al Am J Transpl 2008; 8: 162–169

Complicações hepatobiliares em adultos

Hepáticas	%
Esteatose	20-60
CB focal	11-70
CB multilobular	5-7
I. Hepática	rara
Biliares	
Microcálculos	5-20
VB distendida	3-20
Colelitíase e barro	10-25
Cálculos	desconhecido
Compressão extrínscica dos ductos biliares	desconhecido
colangiocarcinoma	desconhecido

A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995–2006

K.L. Nash ^{a,*}, M.E. Allison ^a, D. McKeon ^b, D.J. Lomas ^c, C.S. Haworth ^b,
D. Bilton ^b, Graeme J.M. Alexander ^a

Journal of Cystic Fibrosis 7 (2008) 252–257

N=155 pt > 16 anos

Seguimento = média 5 anos

Classification of 155 patients with or without CF-related liver disease (based on ultrasound findings and clinical status)

	n (%)	Male	Mean age at first review	Mean BMI at first review	Mean FEV1 (% predicted at first review)
Cirrhosis with portal hypertension	29(19)	20	20.0	20.0	57.9
Cirrhosis/fibrosis (without portal hypertension)	14(9)	6	20.5	21.0	70.7
Steatosis	5(3)	4	21.5	19.6	52.0
Splenomegaly alone	9(6)	6	17.5	18.25	50.1
Normal	97(63)	60	21.8	19.7	58.2

EDA

Table 3

The relation between spleen size, platelet count and the presence or absence of endoscopic evidence of portal hypertension*

	Spleen size cms (median)	Spleen size cms (range)	Platelet count $\times 10^9/L$ (median)	Platelet count $\times 10^9/L$ (range)
No portal hypertension <i>n</i> = 15	14.3	12–16	248	89–379
PHG <i>n</i> = 3	15.5	15–16	278	214–378
Grade 1 varices ^a <i>n</i> = 8	16.4	10–23	146	64–363
Grade 2/3 varices ^b <i>n</i> = 1	15	15	106	106
Portal hypertension ^c <i>n</i> = 12	16.2	10–23	179	64–378

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Unidades de Hepatologia e Pneumologia Pediátrica

Instituto da Criança - FMUSP

38 crianças e adolescentes portadores de FC com comprometimento hepático

Tempo de seguimento : mediana - 4 anos

Unidades de Hepatologia e Pneumologia Pediátrica

Instituto da Criança - FMUSP

- 38 crianças e adolescentes portadores de FC com comprometimento hepático

Tempo de seguimento : mediana - 4 anos

Sexo: 21 M : 17 F

Idade ao diagnóstico:

	Min.	Máx.	Média	Med
D. Hepática	3m	16a 3m	6a 3m \pm 4a	4a 1m
D. Pulmonar	2m	16a 4m	2a 8m \pm 3,6a	1a 6m

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Escore Scwachmann

	início	(mediana)	atual
RX	15		10
Nutricional	20		15
Total	70		60

Função pulmonar

	início	(mediana)	atual
Capacidade vital (%)	72		73,2
VEF1	65		50,5

I.Criança - FMUSP

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Antecedentes pessoais e familiares

	n	%
Ileo meconial	5	13,1
Consanguinidade	3/31	9,7
Irmãos ou primos com FC	13	34,2

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Forma de apresentação

	n	%
Hepatomegalia	17	44,7
Esplenomegalia	4	10,5
Aumento volume abdominal	1	2,6
Hipertensão portal	2	5,3
Alterações enzimas hepáticas	25	65,8
Alteração USG abdome	19	50,0
HNN	2	5,3

I.Criança - FMUSP

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Tempo de seguimento

Mediana= 4 anos

Evolução

	n	%
Hipertensão portal	14	36,7
HDA	4/37	10,9
Litíase biliar	4/33	12,1
Diabetes mellitus 1	7/37	19,0
I. Pancreática	38	100

I.Criança - FMUSP

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Tratamento

	n
• UDCA (Ursacol®) – 15-20 mg/kg/dia	33
<i>Tempo de tratamento : mediana : 2,9 anos</i>	
• Escleroterapia	6
• TIPS	1
• Esplenectomia	1

I.Criança - FMUSP

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Exames laboratoriais

	início	%	atual	%
AST (>1,5) x vl nl	14(34)	41,1	6 (36)	16,6
ALT (>1,5) x vl nl	15(35)	42,8	6 (31)	19,3
GGT(>1,5) x vl nl	13(33)	39,3	6 (30)	20,0
FA (>1,5) x vl nl	6(29)	23,0	7 (31)	22,5
BT (>1mg/dl)	2(32)	6,2	3 (30)	10,0
Alb (>3,5mg/dl)	25(31)	80,6	22 (33)	66,6
TP (>70%)	24(33)	72,2	22 (29)	72,8

Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Endoscopia

n = 8

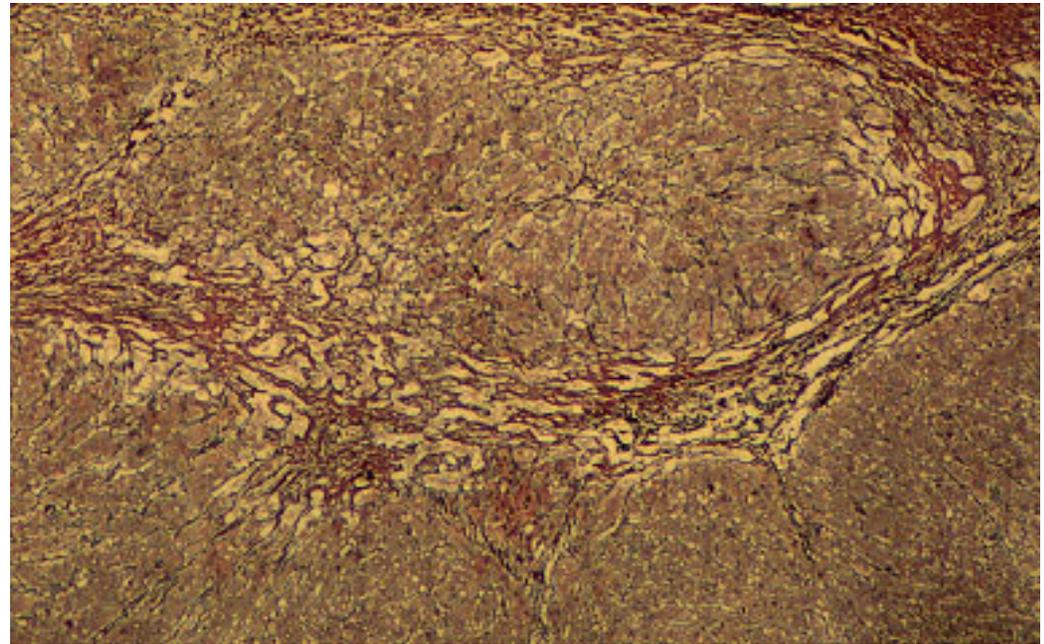
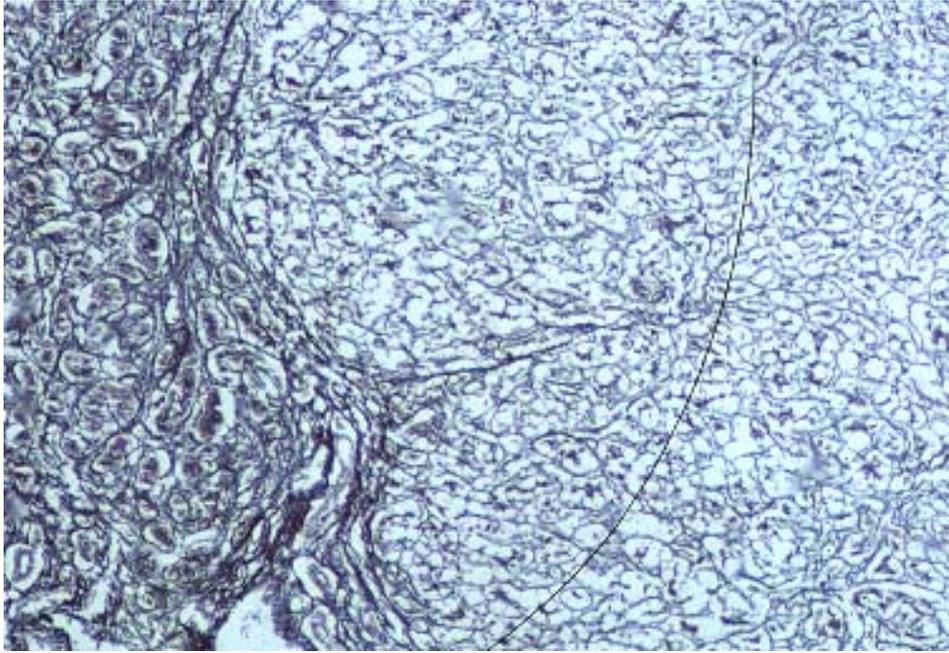
	n
Varizes de esôfago	4
Pangastrite enantemática	3
Normal	1

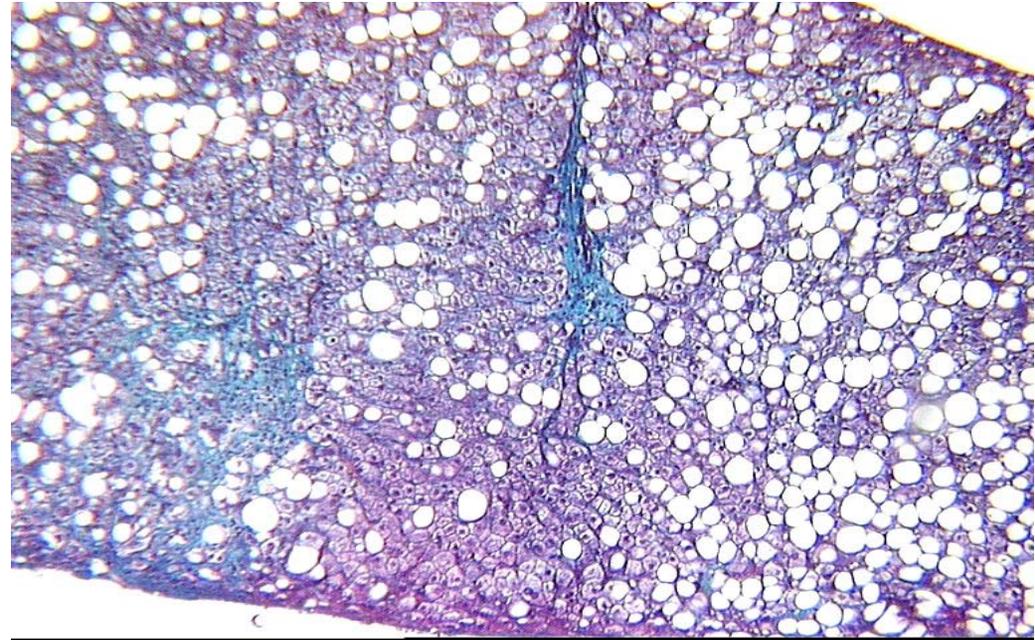
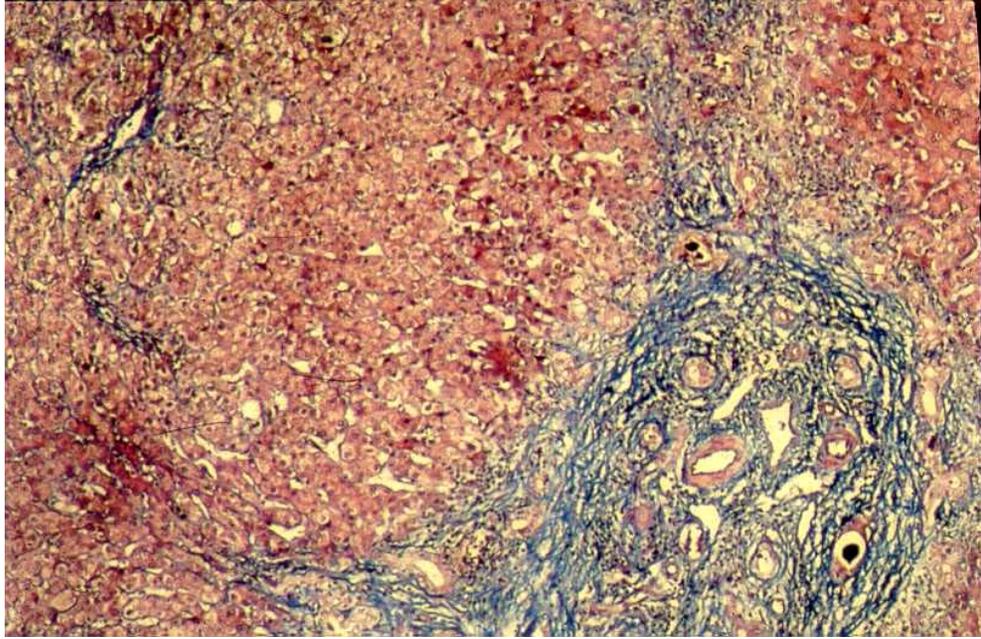
Biópsia hepática

n = 6

	n
Fibrose portal , padrão biliar, colangite	4
Esteatose macrofotocular + fibrose portal	1
Colestase neonatal, padrão biliar	1

I.Criança - FMUSP





Fibrose cística

alterações hepatobiliares

Conclusões

- Doença hepática é a segunda causa de óbito
- Diagnóstico precoce da doença hepática pode desacelerar a sua progressão
- UDCA e suporte nutricional podem prolongar a vida dos pacientes
- O manuseio da hipertensão portal é uma opção terapêutica quando a função do fígado está preservada
- O transplante hepático, quando indicado adequadamente melhora a função pulmonar e não aumenta o risco de infecções pulmonares