

Síndrome de Gilbert

Breve revisão a propósito de 5 casos

Gilbert's syndrome

A short review

*J. Vilela Gonçalves**, *J. Leitão***, *B. Rodrigues***, *A. M. Mouro****, *M. G. Quina*****

Resumo

O síndrome de Gilbert é o distúrbio mais frequente do transporte da bilirrubina. As controvérsias de que está recheado são devidas à distribuição das concentrações das bilirrubinas séricas na população geral. Os autores fazem uma revisão desta entidade eminentemente benigna, cujo conhecimento previne angústias injustificadas, mas sobretudo gestos diagnósticos ou terapêuticos errados e não isentos de riscos.

Palavras chave: *icterícia, metabolismo da bilirrubina, restrição calórica*

Abstract

Gilbert's syndrome is the most common anomaly of bilirubin transportation. The controversy of its existence has centred on the nature of the distribution of serum bilirubin concentrations in healthy people. The authors advert to the necessity to reassure the patient with regard to the benign and inconsequential nature of the disorder and the excellent prognosis.

Key words: *jaundice, bilirubin metabolism, caloric restriction*

Introdução

A icterícia é um sinal clínico caracterizado pela coloração amarela da pele e das mucosas, atribuída ao aumento (superior a 2,5-3,0 mg/dl ou 40-50 mmol/l) da concentração plasmática de bilirrubina, que normalmente se cifra em 0,2-0,8 mg/dl (2,0-17 mmol/l).

A produção diária de bilirrubina é de, aproximada-

mente, 200-400 mg; 75% provêm da destruição dos eritrócitos no baço, no fígado e na medula óssea, 22% do heme livre e do catabolismo hepático, e 3% da eritropoiese ineficaz.

O fraccionamento da bilirrubina total nas formas conjugada (directa) e não conjugada (indirecta), pela reacção diazo de van den Bergh, é frequentemente realizado no intuito de distinguir os dois tipos de hiperbilirrubinemia; contudo, caso a bilirrubina total não exceda os 5 mg/dl (85 mmol/l) não é tecnicamente possível separar com rigor as duas fracções. Este problema foi ultrapassado com a utilização da cromatografia líquida de alta pressão (HPLC metanólise alcalina) que, através da transmetilação dos ésteres, permitiu verificar que a fracção conjugada era constituída por uma mistura de ésteres hidrossolúveis (ao contrário da fracção não conjugada), encontrando-se parte destes ligados a proteínas (bilibumina e biliproteína), representando uma percentagem significativa da bilirrubinemia total. As percentagens de fracção não conjugada, de bilirrubina esterificada e de bilirrubina total determinam as três alterações fundamentais do metabolismo daquele pigmento¹.

A bilirrubina não conjugada livre é potencialmente tóxica, sobretudo para o cérebro (kernicterus nos recém-nascidos). Normalmente, esta toxicidade é prevenida por mecanismos fisiológicos que incluem a ligação a proteínas plasmáticas transportadoras (albumina), captação hepática, conjugação com o ácido glucorónico e excreção, através dos ductos biliares, sob a forma de bÍlis. Em situações normais, a fracção não conjugada representa no máximo 1% dos pigmentos excretados na bÍlis.

A conjugação da bilirrubina é catalizada por isoenzimas específicas denominadas colectivamente uridindifosfoglucoronato glucoroniltransferase (UGT).

O síndrome de Gilbert traduz-se por icterícia intermitente, crónica, benigna, detectada geralmente na adolescência ou na idade adulta precoce, não revelando o exame objectivo outros estigmas de doença hepática crónica. Em 50% dos casos, está associada a sintomas dos quais se destacam a fadiga, as tonturas e as cefaleias, o desconforto abdominal (sendo raro a dor aguda), as náuseas e a anorexia, a diarreia ou a obstipação.

Atinge cerca de 6% da população geral, com uma incidência 4 vezes superior no sexo masculino (no sexo masculino a bilirrubinemia é cerca de 0,2-0,3 mg/dl - 3-4 mmol/l mais elevada comparativamente ao sexo feminino)²; tem carácter familiar em 50% dos casos, com uma transmissão autossómica dominante de baixa penetrância.

Sendo o distúrbio mais frequente no transporte da bilirrubina no hepatócito, o estudo desta síndrome,

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Gastrenterologia

***Chefe de Serviço de Medicina Interna

****Director de Serviço

Serviço Universitário de Medicina Interna e de Gastrenterologia do Hospital Pulido Valente, Lisboa

Recebido para publicação a 09.05.96

descrito pela primeira vez em 1901, por Gilbert e Lereboullet, conferiu heterogeneidade à sua patogenia.

São conhecidas três variantes, por vezes mistas, relativas à captação (diminuição da clearance hepática da bilirrubina em 30% por défice da proteína de membrana), à conjugação (défice parcial de glicuronil transferase) e à hemólise.

Berk *et al.* em estudos efectuados sobre a clearance do verde de indocianina, da bromossulfaleína, da rifampicina e do ácido nicotínico verificaram que estas substâncias competiam com a bilirrubina para as mesmas enzimas no processo de captação, embora não fossem glucorononjugadas, concluindo que na síndrome de Gilbert haveria um défice quantitativo e/ou qualitativo destas enzimas.

O distúrbio no processo de conjugação, por diminuição da actividade da glucoronil transferase, é o factor patogénico mais aceite, sustentado pelos doseamentos directos da enzima no tecido hepático, bem como pela resposta obtida ao fenobarbital (indutor enzimático). Black e Billing³ mostraram, em 1969, que a enzima responsável pela conjugação hepática da bilirrubina – UDP glucoroniltransferase – estava presente em baixas concentrações no fígado dos indivíduos com síndrome de Gilbert. A testosterona², ao contrário dos estrogénios, diminui a actividade da UDP glucoroniltransferase.

Por último, há ainda a considerar o eventual aumento na produção de bilirrubina por hemólise, havendo uma discreta diminuição da semivida dos eritrócitos⁴, estando o síndrome de Gilbert associado a esferocitose hereditária, a deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase e a anemia hemolítica não esferocítica.

Não havendo repercussão sintomática das flutuações fisiológicas, diárias e horárias da bilirrubina, factores indutores do seu aumento (privação calórica/jejum, exercício físico, stress, infecções, ingestão de álcool) em indivíduos predispostos acarretam o aparecimento de icterícia.

Em 1988, Olson *et al.*⁵ classificaram o síndrome de Gilbert como uma variante do normal em que a população em causa possuía bilirrubinemias mais elevadas que a população geral.

O diagnóstico é geralmente feito por exclusão, suspeitando-se sempre que um indivíduo apresente hiperbilirrubinemia não conjugada (inferior a 4 mg%), com provas hepáticas normais; o resultado histológico da biópsia hepática (que só deverá ser realizada na impossibilidade de excluir clínica e laboratorialmente doença hepática crónica) é normal ou apresenta alterações incaracterísticas: acumulação de pigmento lipofuscina-like junto às veias centro-lobulares (MO) ou hipertrofia do retículo endoplasmático liso (ME).

Na prática, faz-se uso de um conjunto de provas di-

agnósticas de fácil acesso das quais a prova de jejum (cujo efeito se atribui à remoção dos lípidos da dieta)⁶ e a prova com fenobarbital são as mais utilizadas, esta última com a vantagem de ser menos incómoda para o doente.

Assim, assiste-se a um aumento da bilirrubina com: 1 - prova de jejum: dieta com 400 cal/dia (≈ 100g glucose/2 litros de água) durante 48 horas; 12-24 horas após reintrodução de dieta livre, os valores tendem para o nível basal; 2 - ácido nicotínico: 3 horas após a administração endovenosa de 50 mg; 3 - rifampicina: administrar 900 mg p.o. com determinações séricas 1,2,3 e 4 horas após a toma; (as três primeiras provas não são isentas de resultados falso-negativos)

Assiste-se a uma diminuição da bilirrubina com: fenobarbital (50 mg p.o. 8/8 horas durante 3 dias) e glutetemida (não comercializada em Portugal).

O diagnóstico diferencial é feito com outras hiperbilirrubinemias não conjugadas familiares, particularmente com a síndrome de Crigler-Najjar (tipo II) em que está igualmente patente um défice da enzima de conjugação, mas de maior gravidade, sendo a fracção não conjugada quantificada em valores aquém dos 20 mg% (acima deste para o tipo I). O carácter familiar é autossómico recessivo, havendo (para o tipo II) uma boa resposta ao fenobarbital.

O acto nobre da terapêutica consiste em tranquilizar verbalmente o doente. Para aqueles em que as escleróticas ictericas sejam fonte de desgosto, pode-se receitar fenobarbital (100 mg à noite).

Foram revistos 5 casos, diagnosticados numa consulta externa de Gastrenterologia durante um ano. A população era constituída por 4 homens e 1 mulher, com idade média de 40 anos e limites entre 19-53.

O motivo da consulta foi a investigação de hiperbilirrubinemia assintomática, associada, em 4 casos, a icterícia das escleróticas.

Não havia epidemiologia sugestiva de hepatites víricas nem ingestão regular de drogas; 3 doentes, do sexo masculino, tinham hábitos alcoólicos superiores a 100g/dia.

Os doentes não apresentavam estigmas de doença hepática crónica, nem outros sinais físicos além de icterícia das escleróticas.

Os valores médios das bilirrubinas total e indirecta foram 2,7 mg/dl (2,3-3,6) e 2,03 mg/dl (1,4-3,2), respectivamente.

As restantes provas hepáticas encontravam-se dentro da normalidade e os marcadores serológicos de hepatite A, B e C foram negativos. A contagem diferencial de reticulócitos e o teste de Coombs directo e indirecto afastaram a associação de hemólise em todos os casos. A ecografia abdominal excluiu a existência de patolo-

gia litíásica da vesícula e da via biliar principal, assim como lesões focais e/ou alterações da ecoestrutura do parênquima hepático.

O diagnóstico foi baseado na clínica e valores laboratoriais, e confirmado por prova de restrição calórica, tendo-se verificado, nos 5 doentes, elevação de 1,4 mg/dl dos valores de bilirrubina não conjugada, com regressão aos níveis basais 24 horas após reinício de dieta livre.

Comentários

O síndrome de Gilbert é definido como uma hiperbilirrubinemia não conjugada, benigna, familiar e moderada, crônica ou recorrente, excluindo-se a existência de hemólise (queda da hemoglobina ou aumento dos reticulócitos) e alterações das restantes provas hepáticas, ocorrendo na presença de histologia hepática normal, a

qual não é necessária para confirmar o diagnóstico.

A dificuldade major do seu diagnóstico reside na determinação dos valores de bilirrubina sérica considerados normais, questão que tem sido ponto de divergência⁷. Tal facto deve-se à distribuição assimétrica presente no estudo de diversos grupos populacionais⁵. Outra questão remonta à existência ou não de sintomas associados à hiperbilirrubinemia e correspondente grau de icterícia⁵. Para Gollan e Schmidt, aqueles estão relacionados com a ansiedade desenvolvida e não com a patologia subjacente. Segundo Olsson *et al.*, esta entidade não requeria atenção não fossem os níveis de bilirrubinemia adquirir tradução clínica, icterícia das escleróticas.

Torna-se, assim, imperativo desmistificar a “doença” perante o doente e proceder a eventual tratamento, com fins cosméticos.

Bibliografia

1. Fevery J, Blanckaert N. Hyperbilirubinaemia. In: McIntyre N, Benhamou J-P, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J: Oxford Textbook of Clinical Hepatology 1991; 20(6): 985-991.
2. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucoronyl transferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984; 87: 308-313.
3. Black M, Billing BH. Hepatic bilirubin UDP glucoronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's Syndrome. *NEJM* 1969; 280: 1266-1271.
4. Editorial. Gilbert's Syndrome: more questions than answers. *Lancet* 1987; 1071.
5. Olson R, Bliding A, Jagenburg R, Lapidus L, Larson B, Svardsudd K, Wittbold S. Gilbert's Syndrome: does it exist? *Acta Med Scand* 1988; 224: 485-490.
6. Gollan J, Bateman C, Billing BH. Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinaemia of Gilbert's Syndrome. *Gut* 1976; 17: 335-440.
7. Gollan J, Schmidt R. Bilirubin metabolism and hyperbilirubinaemia disorders. In: Wright R, Millward-Sadler GH, Alberti KGMM, Karran S eds *Liver and biliary disease* 2nd Ed. Philadelphia Baillière Tindall, WB Saunders: 1985: 301-357.
8. Shearman D. Jaundice and cholestasis. In: Shearman D, Finlaysson N, eds. *Diseases of the gastrointestinal tract and liver* 2nd. Ed, Churchill Livingstone.
9. Sherlock S. *Diseases of the liver and biliary system*. 7th. Ed, Oxford. Blackwell Scientific Publications 1986: 208.