



**COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO  
PROFESSOR EDGARD SANTOS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM  
PEDIATRIA**

---

**CARCINOMA HEPATOCELULAR DE APRESENTAÇÃO PRECOCE  
EM CRIANÇA PORTADORA DE COLESTASE INTRA-HEPÁTICA  
FAMILIAR PROGRESSIVA TIPO 2**

Salvador - Bahia  
2024

Madalena Porto Magalhães

CARCINOMA HEPATOCELULAR DE APRESENTAÇÃO PRECOCE  
EM CRIANÇA PORTADORA DE COLESTASE INTRA-HEPÁTICA  
FAMILIAR PROGRESSIVA TIPO 2

Trabalho de Conclusão de Residência  
do Programa de Residência Médica  
em Pediatria do Complexo Hospitalar  
Professor Edgard Santos – UFBA –  
como requisito para a obtenção do  
título de Pediatra.

Orientadora: Tainara Queiroz Oliveira

Salvador – Bahia  
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS  
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



---

## TERMO DE APROVAÇÃO

**Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Pediatria.**

**Aluno:** MADALENA PORTO MAGALHÃES

**Professor-Orientador:** TAINARA QUEIROZ OLIVEIRA

**Título:** Carcinoma Hepatocelular de Apresentação Precoce em Criança Portadora de Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva Tipo 2

**Relevância:** relatar a necessidade de diagnóstico precoce e acompanhamento regular das doenças genéticas.

**Avaliação do desempenho do(a) aluno(a):** Boa apresentação, clara e concisa, com uso dos dispositivos didáticos auxiliares.

**NOTA:** 9,4

**Salvador, 15 de dezembro de 2024.**

*Patrícia Ribeiro de Oliveira*

**Profa. Dra. Patrícia Ribeiro de Oliveira**  
**Supervisora do Programa de Residência Médica de Pediatria**  
**HUPES/ MCO/UFBA**

## AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra. Taianara Queiroz Oliveira, pelo comprometimento com a nossa formação.

A minha família, pelo apoio constante. Aos colegas residentes, que estiveram ao meu lado nessa caminhada, compartilhando vivências e aprendizados.

Aos preceptores da residência pela disponibilidade, pelo comprometimento com a nossa formação e por todos os ensinamentos, que não se limitaram a pediatria.

Por fim, a todos os pacientes pela oportunidade de cuidado e por tanto nos ensinarem.

## RESUMO

**Introdução:** Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) representa um grupo heterogêneo de distúrbios monogênicos decorrentes de defeitos no transporte/secreção de ácidos biliares. A disponibilidade de diagnósticos genéticos rendeu maior compreensão dos defeitos que afetam o tráfego de ácidos biliares e contribuem para o fenótipo clínico de colestase e doença hepática progressiva. A base do tratamento continua a ser o apoio, incluindo a gestão do prurido, da desnutrição, das deficiências de vitaminas lipossolúveis e das sequelas da doença hepática terminal, bem como o rastreamento do cancro – particularmente nas doenças de deficiência da bomba de exportação de sais biliares (BSEP). **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 5 anos de idade, natural e procedente de Mata de São João – Bahia, filho de pais consanguíneos, acompanhado no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos desde os 2 meses de vida por quadro de colestase, com diagnóstico precoce de PFIC tipo 2. Mantinha acompanhamento irregular, com baixa adesão à realização dos exames de rotina. Evoluiu com dor abdominal, aumento da ascite e piora do estado nutricional. Após episódio de trauma, apresentou hematuria maciça levando a hospitalização por choque hemorrágico. Durante investigação de sua etiologia, evidenciado nódulos hepáticos compatíveis com carcinoma hepatocelular. Foi transferido para serviço de referência, realizado transplante hepático. Evoluiu saudável até a presente data, em uso de terapia imunossupressora. **Discussão:** Pacientes com doença BSEP estão em risco particular de CHC, resultante da inflamação crônica associada à colestase e ao acúmulo de bile, criando um ambiente propício para a carcinogênese. **Conclusão:** A triagem de doenças hepáticas malignas com marcadores tumorais (incluindo alfa-fetoproteína [AFP]) e imagens abdominais é crítica para crianças com doença BSEP e tem sido recomendada a partir dos 12 meses de idade com o objetivo de diagnóstico precoce e possibilidade de transplante hepático na ausência de metástases.

**Palavras-chave:** Colestase intra-hepática familiar progressiva; Carcinoma hepatocelular; Pediatria.

## ABSTRACT

**Introduction:** Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) represents a heterogeneous group of monogenic disorders resulting from defects in the transport and secretion of bile acids. Advances in genetic diagnostics have improved the understanding of defects affecting bile trafficking, contributing to the clinical phenotype of cholestasis and progressive liver disease. The foundation of treatment remains supportive care, focusing on managing pruritus, malnutrition, deficiencies in fat-soluble vitamins, and complications of end-stage liver disease, as well as cancer screening—especially in cases of bile salt export pump (BSEP) deficiency. **Case Report:** A 5-year-old male patient, originally from Mata de São João, Bahia, with consanguineous parents, has been followed at the Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos since 2 months of age due to cholestasis and early diagnosis of PFIC type 2. He exhibited irregular follow-up and low adherence to routine examinations. The patient progressed with abdominal pain, increased ascites, and worsening nutritional status. After a trauma episode, he presented with massive hematuria, leading to hospitalization for hemorrhagic shock. During the investigation, hepatic nodules compatible with hepatocellular carcinoma were found. He was transferred to a referral center, underwent liver transplantation, and has remained healthy to date, currently on immunosuppressive therapy. **Discussion:** Patients with BSEP deficiency are at particular risk for hepatocellular carcinoma (HCC) due to chronic inflammation associated with cholestasis and bile accumulation, creating an environment conducive to carcinogenesis. **Conclusion:** Screening for malignant liver diseases with tumor markers (including alpha-fetoprotein [AFP]) and abdominal imaging is critical for children with BSEP deficiency and is recommended starting at 12 months of age to facilitate early diagnosis and the possibility of liver transplantation in the absence of metastases.

**Keywords:** Progressive familial intrahepatic cholestasis; Hepatocellular carcinoma; Pediatrics.

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2 – RELATO DE CASO .....</b>	<b>9</b>
<b>3 – DISCUSSÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>4 – CONCLUSÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>16</b>

## INTRODUÇÃO

Colestase é uma condição clínica resultante do comprometimento do fluxo biliar. Essa condição pode ser causada por defeitos dos hepatócitos, que são responsáveis pelo complexo processo de formação e secreção da bile, e/ou causada por defeitos na maquinaria secretora dos colangiócitos.

Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) é uma nomenclatura aplicada a um grupo heterogêneo de distúrbios monogênicos que causam comprometimento do fluxo biliar intra-hepático. Essas síndromes colestatas resultam de defeitos no tráfego e/ou secreção canalicular de ácidos biliares e compreendem um amplo espectro clínico que varia desde uma icterícia colestatas intermitente e não progressiva (colestase intra-hepática recorrente benigna, ou “BRIC”), até doença hepática crônica: PFIC.

A incidência dos distúrbios PFIC é difícil de determinar com precisão devido à relativa infreqüência e heterogeneidade desta classe de distúrbios associado à falta de dados genéticos para confirmação diagnóstica.

São conhecidos inúmeros subtipos de PFIC. A PFIC 2 é causada por mutações no gene ABCB11, que codifica a proteína bombadora de exportação de sais biliares (BSEP), resultando em deficiente secreção de ácido biliar na bile, o que leva à diminuição do fluxo biliar e acúmulo de sais biliares nos hepatócitos com conseqüente dano hepatocelular grave. A BSEP só é expressa em hepatócitos e as características extra-hepáticas não estão presentes na PFIC2.

A PFIC2 deve ser suspeitada nas crianças com história clínica de colestase de origem desconhecida após a exclusão das outras principais causas de colestase que se apresentam com atividade normal da gama glutamil transferase sérica (GGT) e alta concentração de ácido biliares séricos.

Mutações que resultam em perda parcial da função BSEP estão geralmente associadas a doenças menos graves, incluindo a colestase intra-hepática recorrente benigna (BRIC), que é caracterizada por colestase episódica não progressiva, com boa resposta ao ácido ursodesoxicólico. Por outro lado, indivíduos com pelo menos uma mutação grave, resultando em uma proteína não funcional, estão fortemente associadas ao desenvolvimento de carcinoma



hepatocelular (CHC). Mutações leves ou heterozigóticas podem resultar em outras manifestações desta doença, incluindo colestase neonatal transitória.

Os cuidados de suporte para a doença BSEP são semelhantes aos recomendados para todos os distúrbios PFIC, com ênfase no manejo do prurido, otimização da nutrição, suplementação de vitaminas lipossolúveis e manejo expectante de complicações associadas à cirrose e hipertensão portal. O ácido ursodesoxicólico é um dos pilares da terapia e pode ter um efeito benéfico particularmente significativo naqueles com mutações menos graves. A triagem de doenças hepáticas malignas com marcadores tumorais (incluindo alfa-fetoproteína [AFP]) e imagens abdominais é crítica para crianças com doença BSEP e tem sido recomendada a partir dos 12 meses de idade.

## RELATO DO CASO

Criança do sexo masculino, 5 anos de idade, natural e procedente de Mata de São João – Bahia, admitido na enfermaria pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos pela primeira vez aos 2 meses de vida por quadro de colestase neonatal. De antecedentes, é filho de pais consanguíneos e possui um irmão mais velho falecido na primeira infância por insuficiência hepática secundário a PFIC.

Em investigação diagnóstica, foi realizada biópsia hepática com padrão histológico de células gigantes, sugestiva de Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva. Posteriormente, o diagnóstico foi confirmado através do painel multigênico personalizado (variante em homozigose no gene ABCB11 - associadas ao fenótipo clínico de colestase intra-hepática, tipo 2). Iniciado ainda lactente tratamento com ênfase no manejo do prurido, otimização da nutrição e suplementação de vitaminas lipossolúveis. Evoluiu na internação com estabilidade clínica, recebendo alta hospitalar para seguimento ambulatorial com a equipe de hepatologia pediátrica do serviço.

Fazia acompanhamento irregular, com baixa adesão terapêutica. Cursava com episódios de dor abdominal e vômitos esporádicos, secundário a colelitíase, em programação de colecistectomia eletiva. Trazia como principal queixa em consultas o prurido refratário as terapêuticas otimizadas.

Bom desenvolvimento neuropsicomotor, frequentava escola e possuía bom desempenho. Ao exame físico, observava-se icterícia associada a hepatomegalia indolor, ascite discreta, com peso e estatura adequados para idade. Realizava de maneira descontínua triagem de doenças hepáticas malignas com exames de imagem e marcadores tumorais.

Os pais relatam que aos 4 anos de idade, a criança começou a apresentar sintomas inespecíficos de dor abdominal, anorexia, aumento da ascite e inversão do ciclo sono-vigília. Dois meses depois, após queda da própria altura, abriu quadro de hematúria maciça, com presença de coágulos e dor abdominal de forte intensidade, sem febre associada.

Buscou atendimento médico na cidade de origem, onde foi diagnosticado com infecção do trato urinário e liberado com antibioticoterapia oral. Em 48 horas

curso com piora clínica, sendo internado para controle da hemorragia. Foi suspeitado de peritonite bacteriana espontânea, com ampliação do esquema antimicrobiano. Realizada tomografia computadorizada de tórax sem alterações e de abdome total com evidência de hepatoesplenomegalia e cálculo em infundíbulo promovendo dilatação da vesícula biliar.

Após cinco dias do início da hematúria, foi admitido na enfermaria pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, para investigação e controle de hemorragia. À admissão, apresentava-se em ruim estado geral, emagrecido, icterício, mantendo dor abdominal associada a ascite volumosa.

Evoluiu nas primeiras 48 horas do internamento com choque hemorrágico, com estabilização hemodinâmica após transfusão de concentrado de hemácias, sem necessidade de drogas vasoativas. Realizada correção da discrasia sanguínea, após transfusão de crioprecipitado e plasma fresco.

Durante a investigação do quadro, foi realizada nova tomografia computadorizada, onde foram identificados sinais de hepatopatia crônica e nódulos hepáticos compatíveis com carcinoma hepatocelular (Li-rads 5) associado ao marcador tumoral alfafetoproteína de 27.693. Diante das limitações de recursos, o menor foi transferido para o Hospital Menino Jesus, onde foi confirmado CHC moderadamente diferenciado grau 2, sem metástases.

Foi submetido a transplante hepático intervivo, com o genitor como doador. Vinha em terapia imunossupressora, com tacrolimo e prednisolona e em uso de ganciclovir profilático. No sétimo dia após transplante cursou com rejeição aguda celular precoce, feito pulsoterapia com metilprednisolona, para controle da resposta imunológica pelo risco de rejeição do enxerto, com sucesso. Evoluiu bem durante o período de vigilância, recebendo alta hospitalar.

Atualmente, encontra-se saudável, em uso do tacrolimo, prednisolona e Bactrim profilático, sem queixas. Faz acompanhamento ambulatorial no serviço de Hepatologia pediátrica do C-HUPES e consultas trimestrais no serviço de acompanhamento pós-transplante no Hospital Menino Jesus. Realiza monitorização dos efeitos esperados dos imunossupressores periodicamente por meio de exames bioquímicos.

## DISCUSSÃO

Mutações homozigotas ou heterozigotas no gene ABCB11 resultam na doença BSEP, também denominada PFIC 2. O BSEP é um transportador de cassete de ligação de trifosfato de adenosina envolto no transporte ativo de sais biliares dos hepatócitos para os canalículos biliares. É crucial na manutenção da circulação entero-hepática de sais biliares. Mutações no BSEP interrompem o processo de bombeamento da bile para fora dos hepatócitos, levando ao aumento das concentrações intracelulares de sais biliares que conseqüentemente danificam os hepatócitos.

Pacientes com doença BSEP geralmente iniciam o quadro durante a infância e frequentemente apresentam doença hepática crônica progressiva, incluindo prurido, icterícia, deficiências de vitaminas lipossolúveis, hipertensão portal e cirrose. Os ácidos biliares séricos estão elevados, mas a GGT é normal. A hepatite de células gigantes é um achado notável na biópsia hepática, assim como a colestase canalicular com bile amorfa (em vez de grossa e granular). AST e ALT estão mais elevados do que o observado na doença FIC1, e a progressão precoce para doença hepática avançada e transplante de fígado são relatadas com mais frequência do que na doença FIC1 ou MDR3.

Como a proteína BSEP é expressa exclusivamente no fígado, a deficiência não apresenta manifestações extra-hepáticas, como observado na doença FIC1.

Os cuidados de suporte para a doença BSEP são semelhantes aos recomendados para outros distúrbios PFIC, com ênfase no manejo do prurido, otimização da nutrição, suplementação de vitaminas lipossolúveis e manejo expectante de complicações associadas à cirrose e hipertensão portal. O ácido ursodesoxicólico é um dos pilares da terapia e pode ter um efeito benéfico particularmente significativo naqueles com mutações menos graves<sup>1, 3</sup>.

Odevixibate, o princípio ativo do Bylvay, recebeu aprovação da ANVISA em 2023 para o tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) em pacientes a partir de 6 meses de idade. Este medicamento atua como um inibidor seletivo do transportador de ácido biliar ileal (IBAT), uma glicoproteína de membrana que cotransporta sódio e ácidos biliares. Odevixibate

exerce sua ação de forma local no intestino, ligando-se ao IBAT para reduzir a recaptação de ácidos biliares pelo fígado e aumentar a eliminação desses ácidos pelo cólon. Ao inibir o IBAT, o medicamento interrompe a circulação enterohepática, promovendo a eliminação fecal de ácidos biliares de maneira semelhante ao que ocorre com a interrupção cirúrgica dessa circulação<sup>5,6</sup>.

Pacientes com doença BSEP estão em risco particular de CHC, mesmo na ausência de cirrose, e o CHC pode desenvolver-se mesmo em pacientes muito jovens. No presente caso, apesar do diagnóstico aos 2 meses de vida, vinha em acompanhamento irregular, com faltas as consultas e não realização dos exames de imagem com a frequência solicitada<sup>1</sup>.

O CHC na faixa pediátrica apresenta dois subgrupos distintos - primeiro, no contexto de cirrose ou doença hepática metabólica (como no caso da PFIC), infecciosa ou vascular subjacente e, segundo CHC esporádico sem doença hepática prévia. As crianças PFIC tipo 2 são especialmente predispostas em idade jovem a desenvolver CHC, pois há pouca excreção de sais biliares através da membrana canalicular, levando à exposição constante dos hepatócitos aos sais biliares, com inflamação crônica e carcinogênese. Estudos dos Estados Unidos e Europa mostraram que o CHC ocorre em 5% -15% das crianças com deficiência de BSEP em idade jovem (13 a 28 meses).

O subtipo histológico mais comum de CHC pediátrico é o CHC não fibrolamelar, constituindo 73% dos casos, seguido pelo CHC fibrolamelar em 25% e pelo carcinoma de células claras em 2% dos casos. Tumores graus I e II ou tumores de baixo grau (28%) referem-se a células neoplásicas com núcleos pequenos, ligeiramente aumentados, hipercromáticos e com figura mitótica única. Enquanto os tumores de alto grau (III e IV) compreendem células com núcleos pleomórficos grandes e hipercromáticos. Na deficiência de BSEP, os CHCs apresentam morfologia e padrão de proliferação variados<sup>1, 4</sup>.

Os sintomas comuns do CHC pediátrico são massa abdominal e dor. Crianças com doença avançada geralmente apresentam caquexia e icterícia. Outros sinais e sintomas de doença hepática terminal descompensada e hipertensão portal (ascite, sangramento por varizes, encefalopatia, nevos em aranha, baqueteamento digital) estão presentes em crianças com cirrose subjacente. Até um terço dos CHC pediátricos são detectados incidentalmente em exames de imagem. O fígado geralmente é de consistência firme a dura, com

margens irregulares. A superfície nodular pode ser apreciável. Esplenomegalia e ascite estão relacionadas ao grau de hipertensão porta<sup>1,3,4</sup>.

Neste caso, a criança iniciou quadro de dor abdominal inespecífico, associado a prostração, perda de peso e descompensação da ascite. Não comparecia às consultas de acompanhamento na hepatopediatria e buscou atendimento médico apenas após iniciar quadro de hematúria. Buscou a emergência por duas vezes até ser internado para investigação.

O diagnóstico de CHC em uma criança com cirrose ou doença hepática predisponente é geralmente presumido com base em níveis elevados de AFP e massa em exames de imagem. Para caracterização adicional da massa, é necessária uma imagem dinâmica, seja tomografia computadorizada com contraste (CECT) ou ressonância magnética (CEMR). As características típicas do CHC na imagem dinâmica são hiperrealce na fase arterial (10-20 s) e lavagem nas fases venosa portal (60-80 s) e venosa tardia (3-5 min)<sup>4</sup>.

Durante internamento, foi feita nova tomografia, com evidência de nódulos hepáticos com características compatíveis com carcinoma hepatocelular (Li-rads 5) associado a alfafetoproteína de 27.693. Fazia-se necessário biopsia hepática para confirmação diagnóstica e exames adicionais para estadiamento e afastar metástases. Diante das limitações do serviço, foi transferido para Hospital de referência, onde foi confirmado o CHC moderadamente diferenciado grau 2, sem metástases.

Todas as crianças com CHC não metastático devem ser avaliadas para ressecção ou transplante hepático para alcançar resultados ideais. No caso descrito, fazia-se necessário o transplante devido a doença hepática de base, com remoção completa do fígado doente com risco de desenvolver novo CHC. A quimioterapia neoadjuvante sistêmica pode ser utilizada em crianças que aguardam transplante hepático para servir de “ponte” e prevenir a progressão da doença.

Quando um órgão ou tecido de um indivíduo é transplantado em um receptor geneticamente não idêntico, uma série de eventos celulares e moleculares é iniciada como resposta imunológica e de rejeição ao enxerto. A terapia imunossupressora, por meio da administração de diferentes agentes farmacológicos, tem por objetivo controlar essa resposta imunológica, evitando a rejeição e a perda do órgão transplantado.

A rejeição aguda celular pode acontecer em qualquer época de vida do enxerto, mais comum nos primeiros 6 meses após o transplante. Laboratorialmente apresenta piora da função hepática. As manifestações clínicas podem variar desde ausentes até presença de icterícia, febre, dor abdominal intensa e aumento da ascite. Neste caso, no sétimo dia de após o transplante, apresentou quadro de rejeição aguda celular, tratado com metilprednisolona em altas doses por 3 dias seguido de prednisolona.

Embora o transplante de fígado seja geralmente curativo, especialmente considerando que o BSEP é expresso exclusivamente no fígado e que não há manifestações extra-hepáticas, até 10% dos pacientes com PFIC2 desenvolvem doença hepática recorrente com evidência de anticorpos anti-BSEP após transplante de fígado. Este fenômeno foi denominado doença BSEP autoimune e tem sido efetivamente gerenciado com terapia de anticorpos depletors de células B (rituximabe), plasmáfereze, esteróides e/ou uso de micofenolato como parte do regime de imunossupressão pós-transplante<sup>2,4</sup>.

Após os transplantes, a imunossupressão deve, a priori, ser mantida pelo resto da vida dos indivíduos. A intensidade da imunossupressão e o número dos medicamentos utilizados serão definidos conforme a evolução dos pacientes e a diminuição da reação imunológica ao enxerto<sup>2</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Mesmo jovens, indivíduos portadores de PFIC 2 estão em risco aumentado de carcinoma hepatocelular e devem realizar consultas seriadas associado a rastreamento com imagem e exames laboratoriais. A terapêutica após o diagnóstico é de suporte e inclui manejo de prurido, otimização de nutrição e conduta conservadora diante da cirrose hepática.

No caso descrito, mesmo após diagnóstico do CHC apenas após início de sintomas da criança, houve sucesso no transplante hepático e sobrevida.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baker A, Kerkar N, Todorova L et. Al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2019) 43, 20—36.
2. Vasudevan AK, Shanmugam N, Rammohan A et. Al. Outcomes of pediatric liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatric Transplantation*. 2023;27:e14600.
3. Hassan S, Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis* 26 (2022) 371–390.
4. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018 September 21; 24(35): 3980-3999.
5. Thompson RJ et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*; 7 (9), 830 – 842.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Bylvay® (Odevixibate): novo registro. [Acesso em Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/bylvay-r-odevixibate-novo-registro>.