

BMJ Best Practice

Síndrome de Gilbert

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	14
Opções de tratamento	15
Acompanhamento	16
Recomendações	16
Complicações	16
Prognóstico	16
Referências	19
Imagens	21
Aviso legal	22

Resumo

- ◇ Síndrome genética de hiperbilirrubinemia não conjugada leve, por definição <102 micromoles/L (<6 mg/dL); raramente excede 68 micromoles/L [4 mg/dL]. A função hepática geralmente é normal.
- ◇ Síndrome comum que afeta 8% da população geral.
- ◇ A diminuição da atividade da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT) leva à diminuição da conjugação da bilirrubina não conjugada. Em geral, a depuração de bilirrubina é reduzida em 60%.
- ◇ Apresentação geralmente assintomática, com icterícia leve observada durante períodos de jejum ou de estresse fisiológico.
- ◇ Não há necessidade de tratamento, desde que não haja lesão no fígado ou evolução para o estágio terminal de doença hepática.
- ◇ Embora o prognóstico continue a ser excelente, há evidências de que alguns pacientes com síndrome de Gilbert podem apresentar anormalidades no metabolismo de medicamentos inibidores seletivos da protease e anticorpos monoclonais usados no tratamento de doenças autoimunes e reumáticas.

Definição

A síndrome de Gilbert é uma hiperbilirrubinemia não conjugada e não hemolítica leve, definida por níveis de bilirrubina <102 micromoles/L (<6 mg/dL). É um distúrbio hereditário no qual a redução nos níveis da enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT) resulta em redução da conjugação da bilirrubina.

[Fig-1]

Epidemiologia

É difícil discernir a prevalência mundial, já que os critérios de diagnóstico dependem de inúmeros fatores, entre eles: níveis de bilirrubina; número de vezes que o nível de bilirrubina é analisado; e se o paciente estava em jejum, fazendo uso de algum medicamento ou se estava alcoolizado. Todos esses fatores podem afetar a concentração de bilirrubina. A incidência da síndrome de Gilbert nos EUA é de 3% a 7% da população.[2] Estudos populacionais mostram que a síndrome de Gilbert é mais comum em homens, com uma proporção entre homens e mulheres de 2:1 a 7:1.[1] Um estudo com populações do Oriente Médio mostrou que não há diferença na prevalência da síndrome de Gilbert em pais de neonatos com hiperbilirrubinemia indireta, de etiologia desconhecida, em comparação com pais de neonatos com bilirrubina normal.[3]

A síndrome de Gilbert ocorre em pessoas de todas as etnias. Estudos moleculares mostram que o fenótipo clínico da síndrome de Gilbert pode ser descrito por polimorfismos no promotor da caixa TATA do gene UDPGT-1A1, que codifica a uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT). Esse polimorfismo é encontrado em até 36% dos africanos, mas em somente 3% dos asiáticos.[4] Uma segunda mutação comum que leva ao fenótipo de Gilbert está localizada no exon 1 do gene UDPGT-1A1 e é encontrada mais comumente nas populações japonesa e asiáticas.[4] [5]

Etiologia

A base genética da síndrome de Gilbert foi determinada em 1995 com a descoberta de alterações na região do promotor da caixa TATA do gene da enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase-1A1 (UDPGT-1A1).[6] Este gene foi caracterizado e encontra-se no cromossomo 2.[7] É difícil determinar os padrões de hereditariedade da síndrome de Gilbert. Dados sugerem um padrão de herança autossômica recessiva, com estudos iniciais reportando uma possível transmissão autossômica dominante com um padrão de penetrância incompleta.[1] [6]

Fisiopatologia

A uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT) é a enzima responsável por conjugar a bilirrubina em monoglicuronídeo de bilirrubina e diglicuronídeo de bilirrubina; é, portanto, a etapa limitadora da taxa de conjugação da bilirrubina. Isso ocorre predominantemente no retículo endoplasmático dos hepatócitos. Há 5 exons que, ao final, levam à produção de UDPGT. O exon 1 determina a especificidade do substrato. Há pelo menos 13 tipos diferentes de exon 1. O exon 1a codifica a região variável da UDPGT-1A1, a enzima responsável por conjugar a bilirrubina.[7] A montante do exon 1a, há uma região promotora da caixa TATA. A sequência normal da região TATA é A[TA]6TAA. Pessoas com síndrome de Gilbert herdam uma sequência diferente na região promotora e expressam predominantemente uma sequência mais longa que A[TA]6TAA,

conhecida como A[TA]7TAA.[1] Foram descobertas outras mutações dentro das regiões de codificação da UDPGT-1A1 que leva ao fenótipo de Gilbert.[4] [5] [8]

Também há evidências sugerindo que pacientes com variantes da UDPGT-1A1, sobretudo a UDPGT-1A1*28, podem apresentar um metabolismo anormal dos inibidores de protease, podendo, assim, desenvolver uma toxicidade grave com o uso de irinotecano ou icterícia durante o tratamento com atazanavir. Há evidências que sugerem que essas mutações fornecem um efeito protetor no desenvolvimento de linfoma de Hodgkin e de doenças cardiovasculares.[9] [10]

Essa variante (UDPGT-1A1*28) também foi descrita como relacionada ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia indireta em pacientes com artrite reumatoide em tratamento com tocilizumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor interleucina-6. Nenhuma outra evidência de toxicidade hepática grave foi demonstrada nos pacientes tratados com esse medicamento.[11] Foi feita uma observação relacionada à variante UDPGT-1A1 especificamente em pacientes que estavam recebendo tratamento para hepatite C com interferona peguilada e ribavirina. Parece que esses pacientes podem desenvolver um nível mais elevado de bilirrubina indireta devido à ribavirina em comparação com pacientes que não carregam essa variante. Tal fenômeno não está correlacionado à toxicidade hepática.[12]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um estudante universitário de 21 anos de idade se apresenta com icterícia. Ele observou a icterícia após um episódio breve de privação de sono na semana anterior, depois de estudar durante toda a noite para uma prova. Ele nega dor abdominal, náuseas, vômitos, fadiga ou prurido. Não houve episódios prévios de icterícia. Não há história familiar conhecida de doença hepática. Fora isso, ele se sente bem. Ela não fuma e consome 3 a 5 doses de bebidas alcoólicas nos finais de semana. Ele não toma medicamentos e não tem alergias conhecidas; ele nega contato com pessoas doentes. Seu exame físico está normal, sem hepatoesplenomegalia ou estigmas de doença hepática crônica.

Outras apresentações

Até 30% dos pacientes estarão assintomáticos no momento do diagnóstico.^{[1] [2]} Um nível elevado de bilirrubina pode ser encontrado durante a investigação de uma doença não relacionada, como uma avaliação pré-operatória, ou como parte de exames de avaliação de saúde de rotina. A fração de bilirrubina predominante é de bilirrubina não conjugada (indireta). Por outro lado, os sintomas geralmente são inespecíficos e não relacionados aos níveis de bilirrubina. A apresentação de queixas ocasionalmente inclui dor abdominal, fadiga e mal-estar. Entre 5% e 7% dos pacientes podem apresentar leves elevações de enzimas hepáticas (aspartato transaminase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) e até 7% a 10% dos pacientes podem apresentar hemólise.^{[1] [2]}

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico presuntivo de síndrome de Gilbert é feito quando o paciente apresenta os seguintes achados:

- Hiperbilirrubinemia não conjugada repetida
- Ausência de evidências de hemólise, com achados normais no hemograma completo, na contagem de reticulócitos, no teste de Coombs e no esfregaço sanguíneo
- Testes da função hepática normais, exceto para a bilirrubina
- Exclusão de outros processos de doenças.

Se os achados acima continuarem presentes, um diagnóstico definitivo pode ser reportado após 3 a 12 meses de acompanhamento. Podem ser realizados exames confirmatórios no caso de dúvidas diagnósticas.^[2]

Resposta da bilirrubina não conjugada plasmática ao jejum ou à administração de ácido nicotínico

Caso haja necessidade de confirmação da síndrome de Gilbert, os 3 exames a seguir podem ser empregados:

Jejum:

- Os pacientes com síndrome de Gilbert terão uma elevação do nível plasmático de bilirrubina não conjugada de 2 a 3 vezes se consumirem uma dieta de ≤ 400 kcal durante 48 horas após o início do jejum. O nível deve voltar ao normal com a retomada da dieta normal.
- O mesmo efeito pode ser observado com uma dieta normal desprovida de lipídios. O nível de bilirrubina deve ser normalizado quando os lipídios forem reinseridos na dieta. O mecanismo desses processos não é totalmente compreendido.[1] [13]

Ácido nicotínico:

- A administração de 50 mg de ácido nicotínico por via intravenosa resulta no aumento de 2 a 3 vezes do nível de bilirrubina não conjugada plasmática dentro de 3 horas. Pessoas normais, ou com hemólise, têm um aumento mais modesto ou nenhum aumento no nível de bilirrubina.[1]

Biópsia hepática

A biópsia hepática geralmente não é necessária. A realização de uma biópsia do fígado é recomendada somente se houver presença de doença hepática concomitante.

Dados observacionais e testes diagnósticos sob investigação

Os exames abaixo não são necessários para o diagnóstico da doença de Gilbert. No entanto, eles foram demonstrados em dados observacionais, ou são considerados experimentais:

Resposta da bilirrubina não conjugada plasmática ao fenobarbital:

- O fenobarbital induz a atividade do sistema de enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT), causando a normalização dos níveis de bilirrubina em 1 a 2 semanas após o início do tratamento.[2] [14]
- Outros indutores enzimáticos incluem glutetimida e clofibrato.[2] [14]
- A administração de fenobarbital e a resolução da icterícia em pacientes com síndrome de Gilbert são observacionais e não recomendadas como parte das investigações diagnósticas da síndrome de Gilbert.

Resposta da bilirrubina não conjugada plasmática aos corticosteroides:

- Os corticosteroides também levam à redução dos níveis de bilirrubina não conjugada em pacientes com síndrome de Gilbert, provavelmente devido ao aumento da captação e do armazenamento nos hepatócitos.[15]
- A administração de corticosteroides não é recomendada como parte das investigações diagnósticas da síndrome de Gilbert.

Cromatografia:

- A cromatografia pode ser usada para demonstrar as concentrações de monoglicuronídeos e diglicuronídeos de bilirrubina. Os pacientes com síndrome de Gilbert têm uma proporção mais elevada de monoglicuronídeos em relação aos diglicuronídeos, o que significa redução da atividade da UDPGT.[6]
- Este teste não é recomendado como parte da investigação para diagnóstico da síndrome de Gilbert.

Testes genéticos:

- A reação em cadeia da polimerase pode ser usada para identificar mutações e polimorfismos genéticos (por exemplo, UDPGT-1A1*28) encontrados na região promotora da TATA do gene UDPGT-1A1.[16] [17]
- Embora as concentrações séricas de bilirrubina sejam uma medida indireta da atividade da UDPGT, ensaios diretos da atividade enzimática da UDPGT podem ser realizados.[7] [17]
- Apesar de estes testes não serem rotineiramente usados na investigação para diagnóstico da síndrome de Gilbert, eles podem ser úteis nos casos de incerteza diagnóstica e na caracterização adicional de casos confirmados.

Fatores de risco

Fortes

idade pós-puberal

- A síndrome de Gilbert raramente é diagnosticada antes da puberdade. Durante a puberdade, existem alterações nos esteroides sexuais que ocasionam níveis mais elevados de bilirrubina.

Fracos

História familiar da síndrome de Gilbert

- A síndrome de Gilbert é muito provavelmente herdada de forma autossômica-recessiva; logo, familiares de primeiro grau estão em risco. No entanto, tem sido difícil determinar os padrões de hereditariedade da síndrome de Gilbert. Os dados sugerem um padrão de herança autossômica recessiva, com estudos iniciais reportando uma possível transmissão autossômica dominante com penetrância incompleta.[1] [6] Um estudo com pais de neonatos com hiperbilirrubinemia indireta, de etiologia desconhecida, mostrou que não há diferença na prevalência da síndrome de Gilbert em comparação com pais de neonatos com bilirrubina normal.[3]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade pós-puberal (comum)

- Raramente é diagnosticada antes da puberdade. Durante a puberdade, existem alterações nos esteroides sexuais que ocasionam níveis mais elevados de bilirrubina.

história familiar positiva da síndrome de Gilbert (comum)

- A síndrome de Gilbert é muito provavelmente transmitida em um padrão autossômico recessivo. No entanto, tem sido difícil determinar os padrões de hereditariedade da síndrome de Gilbert. Os dados sugerem um padrão de herança autossômica recessiva, com estudos iniciais reportando uma possível transmissão autossômica dominante com penetrância incompleta.[1] [6]

icterícia (comum)

- A principal característica da síndrome de Gilbert é a icterícia, sobretudo sob estresse físico ou psicológico.

ausência de hepatoesplenomegalia (comum)

- A síndrome de Gilbert pode ser diagnosticada se outros processos de doença puderem ser excluídos.

ausência de estigmas de doença hepática crônica (comum)

- A síndrome de Gilbert pode ser diagnosticada se outros processos de doença puderem ser excluídos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
bilirrubina não conjugada <ul style="list-style-type: none"> • Medições repetidas para documentar 6 a 18 meses após o nível elevado inicial. 	elevada; geralmente <51 micromoles/L (<3 mg/dL) e invariavelmente <102 micromoles/L (<6 mg/dL)
aminotransferases hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Medições repetidas conforme o nível de bilirrubina para documentar valores normais. 	normal
gamaglutamil transpeptidase <ul style="list-style-type: none"> • Medições repetidas conforme o nível de bilirrubina para documentar valores normais. 	normal
lactato desidrogenase <ul style="list-style-type: none"> • Medições repetidas conforme o nível de bilirrubina para documentar valores normais. 	normal
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Medições repetidas conforme o nível de bilirrubina para documentar valores normais. 	normal
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • Medições repetidas conforme o nível de bilirrubina para documentar valores normais. 	normal
teste de Coombs direto <ul style="list-style-type: none"> • Para excluir a isoimunização ABO ou Rh como causa da anemia hemolítica. 	negativo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia hepática geralmente não é necessária. A realização de uma biópsia do fígado é recomendada somente se houver presença de doença hepática concomitante. 	geralmente normal; pode haver acúmulo de um pigmento do tipo lipofuscina ao redor das vênulas hepáticas terminais; pode demonstrar características de doença hepática coexistente, caso presente

Exame	Resultado
resposta da bilirrubina não conjugada plasmática ao jejum <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com síndrome de Gilbert terão uma elevação do nível de bilirrubina não conjugada plasmática de 2 a 3 vezes se consumirem uma dieta de ≤ 400 kcal durante 48 horas após o início do jejum. O nível deve voltar ao normal com a retomada da dieta normal. O mesmo efeito pode ser observado com uma dieta normal desprovida de lipídios. O nível de bilirrubina deve ser normalizado novamente quando os lipídios forem reinseridos na dieta. O mecanismo desses processos não é totalmente compreendido.[1] [13] 	elevação do nível de bilirrubina não conjugada plasmática de 2 a 3 vezes durante o jejum se o paciente consumir uma dieta de ≤ 400 kcal, ou uma dieta desprovida de lipídios, durante 48 horas após o início do jejum; o nível deve voltar ao normal dentro de 2 a 3 dias com a retomada da dieta normal
resposta da bilirrubina não conjugada plasmática ao ácido nicotínico <ul style="list-style-type: none"> Pessoas normais, ou com hemólise, têm um aumento mais modesto ou nenhum aumento no nível de bilirrubina.[1] 	elevação de 2 a 3 vezes do nível de bilirrubina não conjugada plasmática dentro de 3 horas após a administração intravenosa de 50 mg de ácido nicotínico
genotipagem da uridina difosfato glucuronosiltransferase-1A1 (UDPGT-1A1) <ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase pode ser usada para identificar mutações e polimorfismos genéticos (por exemplo, UDPGT-1A1*28) encontrados na região promotora de TATA do gene UDPGT-1A1 que codifica a uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT).[16] [17] Apesar de não ser rotineiramente usada na investigação para diagnóstico da síndrome de Gilbert, a genotipagem pode ser útil nos casos de incerteza diagnóstica e na caracterização adicional de casos confirmados. 	presença de mutação \pm polimorfismos prognósticos (por exemplo, UDPGT-1A1*28)
atividade enzimática da UDPGT <ul style="list-style-type: none"> Embora as concentrações séricas de bilirrubina sejam uma medida indireta da atividade da UDPGT (uridina difosfato glucuronosiltransferase), também existe a possibilidade de realizar ensaios diretos da atividade enzimática da UDPGT.[7] [17] Apesar de não ser rotineiramente usada na investigação para diagnóstico da síndrome de Gilbert, a genotipagem pode ser útil nos casos de incerteza diagnóstica e na caracterização adicional de casos confirmados. 	atividade reduzida

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemólise	<ul style="list-style-type: none"> Sinais e sintomas de anemia (fadiga, tontura, dispneia, palidez, taquicardia). A esplenomegalia pode estar presente em algumas causas de hemólise (esferocitose hereditária, linfoma não Hodgkin ou hipertensão portal devido à cirrose). No entanto, até 60% dos pacientes com síndrome de Gilbert demonstram, em algumas séries, um quadro hemolítico leve. Além disso, a síndrome de Gilbert pode coexistir com anemias hemolíticas hereditárias. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: anormal Esfregaço de sangue periférico: anormal Contagem de reticulócitos: anormal Lactato desidrogenase: elevada (normal na síndrome de Gilbert)
Doença hepática aguda e crônica	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com doença hepática geralmente apresentam hepatomegalia, esplenomegalia, aranha vascular, eritema palmar, encefalopatia e ginecomastia. 	<ul style="list-style-type: none"> Ultrassonografia: pode mostrar hepatomegalia, esplenomegalia e fluxo lento ou retrógrado na veia porta Hemograma completo: trombocitopenia e anemia Coagulograma: coagulopatia Aminotransferase hepática: elevada Fosfatase alcalina: elevada Gama-glutamilttransferase (GGT): elevada
Doença cardíaca (por exemplo, cardiopatia congênita e valvopatia cardíaca)	<ul style="list-style-type: none"> Baqueteamento digital, sopro cardíaco, falta de ar, palpitações, ortopneia, dispneia paroxística noturna. 	<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiograma: anormal Ultrassonografia abdominal: veia cava inferior, vasos portais e hepáticos dilatados Aminotransferase hepática: elevada
Doença no trato biliar	<ul style="list-style-type: none"> Prurido, fezes acólicas, bilirrubinúria. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames de imagem:: ductos biliares anormais Fosfatase alcalina: elevada GGT: elevada Aminotransferase hepática: elevada
Tireotoxicose	<ul style="list-style-type: none"> Tremor, palpitações, taquicardia, diaforese, diarreia. 	<ul style="list-style-type: none"> TSH: reduzido T4 livre sérico: elevado T3 livre sérico: elevado

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Rabdomiólise	<ul style="list-style-type: none"> Mialgia, artralgia, fraqueza. 	<ul style="list-style-type: none"> Creatina fosfoquinase: elevada Ureia e creatinina: possivelmente elevadas
Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> Kernicterus ou déficits neurológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de bilirrubina: geralmente, >342 micromoles/L (>20 mg/dL)
Síndrome de Crigler-Najjar tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> A encefalopatia bilirrubínica, embora rara, pode ser induzida por fatores como infecção ou anestesia. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de bilirrubina: geralmente, entre 102 e 427 micromoles/L (6 e 25 mg/dL)
Hiperbilirrubinemia induzida por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Diversos (por exemplo, edema, ataxia, náuseas, vômitos). 	<ul style="list-style-type: none"> Aminotransferase hepática: geralmente, elevada com medicamentos como a rifamicina ou a probenecida. As anormalidades devem melhorar após a supressão do agente desencadeante.

Abordagem passo a passo do tratamento

Felizmente, não é necessário tratamento para a síndrome de Gilbert. A educação do paciente é importante. Não existem restrições alimentares ou de atividades. Os pacientes devem ser informados de que podem ter icterícia se estiverem sob estresse elevado, como ao perder uma refeição, desenvolver uma infecção, ficar desidratados, não dormir o suficiente ou sofrer um estresse psicológico.^[18] Deve-se lembrar ao paciente que reverter o agente desencadeante é tudo o que é necessário para tratar a hiperbilirrubinemia. A terapia medicamentosa não é necessária.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
.....	1a	educação do paciente + evitar ou reverter os agentes desencadeantes

Opções de tratamento

Em curso

todos os pacientes

1a

educação do paciente + evitar ou reverter os agentes desencadeantes

» Felizmente, não é necessário tratamento para a síndrome de Gilbert. A educação do paciente é importante. Não existem restrições alimentares ou de atividades. Os pacientes devem ser informados de que podem ter icterícia se estiverem sob estresse elevado, como ao perder uma refeição, desenvolver uma infecção, ficar desidratados, não dormir o suficiente ou sofrer um estresse psicológico.[18] Deve-se lembrar ao paciente que reverter o agente desencadeante é tudo o que é necessário para tratar a hiperbilirrubinemia. A terapia medicamentosa não é necessária.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento específico da síndrome de Gilbert não é necessário.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados de que podem ter icterícia se estiverem sob estresse elevado, como ao perder uma refeição, desenvolver uma infecção, ficar desidratados, não dormir o suficiente ou sofrer um estresse psicológico.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade induzida por irinotecano em pacientes sob tratamento de câncer colorretal metastático	longo prazo	alta
<p>O irinotecano é um agente antineoplástico usado no tratamento do câncer colorretal metastático. A hidrólise do irinotecano leva à formação de SN-38, um potente inibidor de topoisomerase I. A glicuronidação do SN-38 é catalisada pela UDPGT-1A1, a enzima responsável pela síndrome de Gilbert.</p> <p>Estudos mostraram níveis reduzidos de glicuronídeo SN-38 em pacientes homozigotos ou heterozigotos para o alelo variante de TATA (polimorfismo UDPGT-1A1*28). Isso resulta em risco significativamente elevado de toxicidade por irinotecano, e recomenda-se o rastreamento de pacientes para este polimorfismo UDPGT-1A1.</p> <p>Deve-se evitar o irinotecano em pacientes com síndrome de Gilbert.^[21]</p>		
hiperbilirrubinemia induzida por medicamento	longo prazo	média
<p>O polimorfismo UDPGT-1A1*28, que codifica o gene UDPGT, pode estar associado ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia indireta em pacientes com artrite reumatoide em tratamento com tocilizumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor da interleucina-6. Nenhuma outra evidência de toxicidade hepática grave foi demonstrada nos pacientes tratados com esse medicamento.^[11]</p> <p>Foi feita uma observação relacionada à variante UDPGT-1A1 especificamente em pacientes que estavam recebendo tratamento para hepatite C com interferona peguilada e ribavirina. É possível que esses pacientes desenvolvam um nível mais elevado de bilirrubina indireta devido à ribavirina, em comparação com pacientes que não carregam essa variante. Tal fenômeno não está correlacionado à toxicidade hepática.^[12]</p>		

Prognóstico

O prognóstico do paciente continua excelente, pois esse é um distúrbio benigno. Recentemente, o espectro da lipoproteína aterogênica determinado pela lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequena e densa

mostrou ser significativamente menos comum em pessoas com síndrome de Gilbert em comparação com a população saudável. O risco de doença coronariana ou outras manifestações de doença aterosclerótica ainda não foi explorado em pessoas com síndrome de Gilbert, mas há uma relação inversa entre a bilirrubina sérica e a proteína pequena e densa aterogênica. O efeito protetor antiaterogênico da hiperbilirrubinemia é potencializado pela baixa ocorrência de LDL pequena e densa fortemente aterogênica, representando um possível fator protetor para prevenir a aterosclerose nesses pacientes.[19] [20]

Artigos principais

- Watson KJ, Gollan JL. Gilbert's syndrome. *Balliere's Clin Gastroenterol.* 1989;3:337-355. [Resumo](#)
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:1171-1175. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Watson KJ, Gollan JL. Gilbert's syndrome. *Balliere's Clin Gastroenterol.* 1989;3:337-355. [Resumo](#)
2. Berg CL, Crawford JM, Gollan JL. Bilirubin metabolism and the pathophysiology of jaundice. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999:147-192.
3. Saki F, Hemmati F, Haghighat M. Prevalence of Gilbert syndrome in parents of neonates with pathologic indirect hyperbilirubinemia. *Ann Saudi Med.* 2011;31:140-144. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:960-966. [Resumo](#)
5. Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1023-1028. [Resumo](#)
6. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:1171-1175. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Chowdhury RJ, Chowdhury RN, Jansen P. Bilirubin metabolism and its disorders. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, eds. *Zakim and Boyer's hepatology.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006:1449-1485.
8. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet.* 1996;347:578-581. [Resumo](#)
9. Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metab Rev.* 2010;42:162-175. [Resumo](#)
10. Minucci A, Concolino P, Giardina B, et al. Rapid UGT1A1 (TA)(n) genotyping by high resolution melting curve analysis for Gilbert's syndrome diagnosis. *Clin Chim Acta.* 2010;411:246-249. [Resumo](#)
11. Lee JS, Wang J, Martin M, et al. Genetic variation in UGT1A1 typical of Gilbert syndrome is associated with unconjugated hyperbilirubinemia in patients receiving tocilizumab. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21:365-374. [Resumo](#)

12. Deterding K, Grüngreiff K, Lankisch TO, et al. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2009;8:246-250. [Resumo](#)
13. Gollan JL, Bateman C, Billing BH. Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinemia of Gilbert's syndrome. *Gut.* 1976;17:335-340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Black M, Sherlock S. Treatment of Gilbert's syndrome with phenobarbitone. *Lancet.* 1970;1:1359-1361. [Resumo](#)
15. Ohkubo H, Okuda K, Iida S. Effects of corticosteroids on bilirubin metabolism in patients with Gilbert's syndrome. *Hepatology.* 1981;1:168-172. [Resumo](#)
16. Ehmer U, Lankisch TO, Erichsen TJ, et al. Rapid allelic discrimination by TaqMan PCR for the detection of the Gilbert's syndrome marker UGT1A1*28. *J Mol Diagn.* 2008;10:549-552. [Resumo](#)
17. Marques SC, Ikediobi ON. The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions. *Hum Genomics.* 2010;4:238-249. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Hauser SC, Gollan J. Bilirubin metabolism and hyperbilirubinaemic disorders. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJ, eds. *Wright's liver and biliary disease.* London: W.B. Saunders; 1992:318-351.
19. Očadlík I, Hlinštáková S, Oravec S. Relationship between unconjugated hyperbilirubinemia and lipoprotein spectrum. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:360-364. [Resumo](#)
20. Tapan S, Karadurmus N, Dogru T, et al. Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome. *Clin Biochem.* 2011;44:300-303. [Resumo](#)
21. Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics. A tool for individualizing antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;5:315-325. [Resumo](#)

Imagens

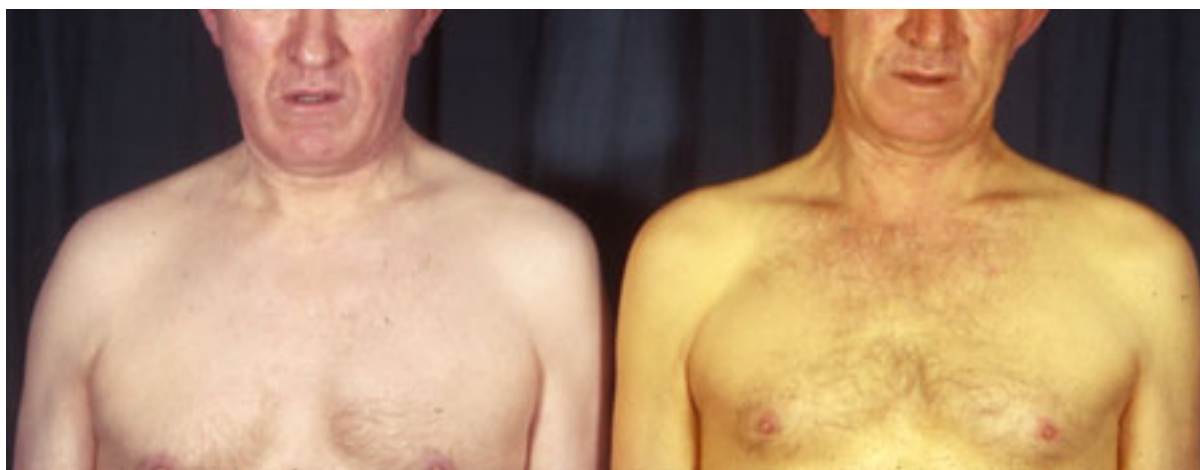


Figura 1: Paciente à direita com icterícia, semelhante à icterícia causada pela síndrome de Gilbert grave

Do acervo pessoal do Dr. John L. Gollan

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Marco A. Olivera-Martinez, MD, FACP

Assistant Professor of Medicine

Gastroenterology & Hepatology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE

DIVULGAÇÕES: MAOM declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Marco A. Olivera-Martinez would like to gratefully acknowledge Dr Brian Ward and Dr John L. Gollan, the previous contributors to this monograph. BW declares that he has no competing interests. JLG is an author of a study referenced in the monograph.

// Colegas revisores:

Lefkothea P. Karaviti, MD, PhD

Professor of Pediatrics

Division of Endocrinology and Metabolism, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: LPK declares that she has no competing interests.

John T. Jenkins, MB, CHB, FRCP

Consultant Surgeon

St. Mark's Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: JTJ declares that he has no competing interests.