

# Síndrome de Gilbert: o que precisamos saber?

A Síndrome de Gilbert (SG) é uma desordem hepática do metabolismo das bilirrubinas com redução na glicuronidação da bilirrubina e consequente hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada).

É uma condição comum (3-10% da população), com redução na atividade da UGT1A1 em 25-40%. As mutações ocorrem na sequência da região promotora (TATA box) do gene UGT1A1, a qual tem a função de controlar os níveis da proteína normal produzida. Desta forma, na SG, a proteína produzida é estruturalmente normal, porém em menor quantidade.

## **Gene UGT1A1**

Promove a produção da enzima bilirrubina-UGT, responsável pela conjugação de bilirrubina. Logo, mutações na UGT1A1 geram a produção de uma proteína anormal, com perda completa ou níveis menores de atividade da bilirrubina-UGT.

## **Apresentação clínico-laboratorial**

Clinicamente, os pacientes costumam ser assintomáticos e identificar elevações nos níveis de bilirrubinas totais com predomínio de bilirrubina indireta ( $<4-5\text{mg/dL}$ ), de forma incidental, ou podem apresentar quadros intermitentes de icterícia, em especial, desencadeados por gatilhos como exercício físico intenso, baixa ingestão calórica/jejum, período menstrual, desidratação e infecções.

Laboratorialmente, não há elevação de enzimas hepáticas ou alterações nos demais exames de função hepática (tempo de protrombina e albumina), além de não haver indícios de hemólise ou doença estrutural fígado.

Saiba mais sobre alteração de enzimas hepáticas nesse post:  
[Abordagem de pacientes com alterações de enzimas hepáticas](#)

## Diagnóstico diferencial

Distúrbios na captação hepática, armazenamento, conjugação e excreção podem ocasionar hiperbilirrubinemia. Dentre as causas hereditárias de hiperbilirrubinemia indireta, com exames normais de função hepática e sem alteração da histologia hepática, além da SG, faz-se o diagnóstico diferencial com:

- **Síndrome de Crigler-Najar tipo I:** condição muito rara com herança autossômica recessiva que se manifesta logo após o nascimento. Pela ausência da atividade UGT1A1 hepática, ocorre icterícia grave (20-45mg/dL ou mais) e risco de dano neurológico e óbito por *kernicterus* (encefalopatia bilirrubínica) nos primeiros dias após o nascimento. O tratamento precoce para a redução dos níveis de bilirrubina indireta no sangue é a fototerapia, devendo-se considerar a realização de transplante hepático como única terapia curativa.
- **Síndrome de Crigler-Najar tipo II:** condição rara com herança autossômica recessiva. Há atividade UGT1A1 hepática de 10% ou menos, com icterícia crônica (6-20mg/dL) e evolução potencialmente benigna. O tratamento com fenobarbital propicia a redução de cerca de 25-30% dos níveis de bilirrubina indireta pela indução da atividade da UGT1A1 residual.

# Investigação diagnóstica

Identificada a hiperbilirrubinemia indireta, recomenda-se anamnese e exame físico detalhados, dosagem sérica de enzimas hepáticas (TGO, TGP, fosfatase alcalina e GGT) e função hepática (tempo de protrombina e albumina).

Caso haja alterações nesta primeira etapa de avaliação, direciona-se a investigação para a avaliação de hepatopatias, sendo prudente complementar com exame de imagem/ultrassonografia de abdome superior e demais exames laboratoriais específicos.

Se não forem identificadas alterações na primeira etapa de avaliação, é mandatório descartar hemólise com a dosagem de DHL, haptoglobina e reticulócitos.

Em adolescentes ou adultos, na ausência de hemólise e níveis de bilirrubina indireta  $<5\text{mg/dL}$ , presume-se o diagnóstico de síndrome de Gilbert. A confirmação é feita pelo teste genético para detectar mutações no gene UGT1A1/TATA box.

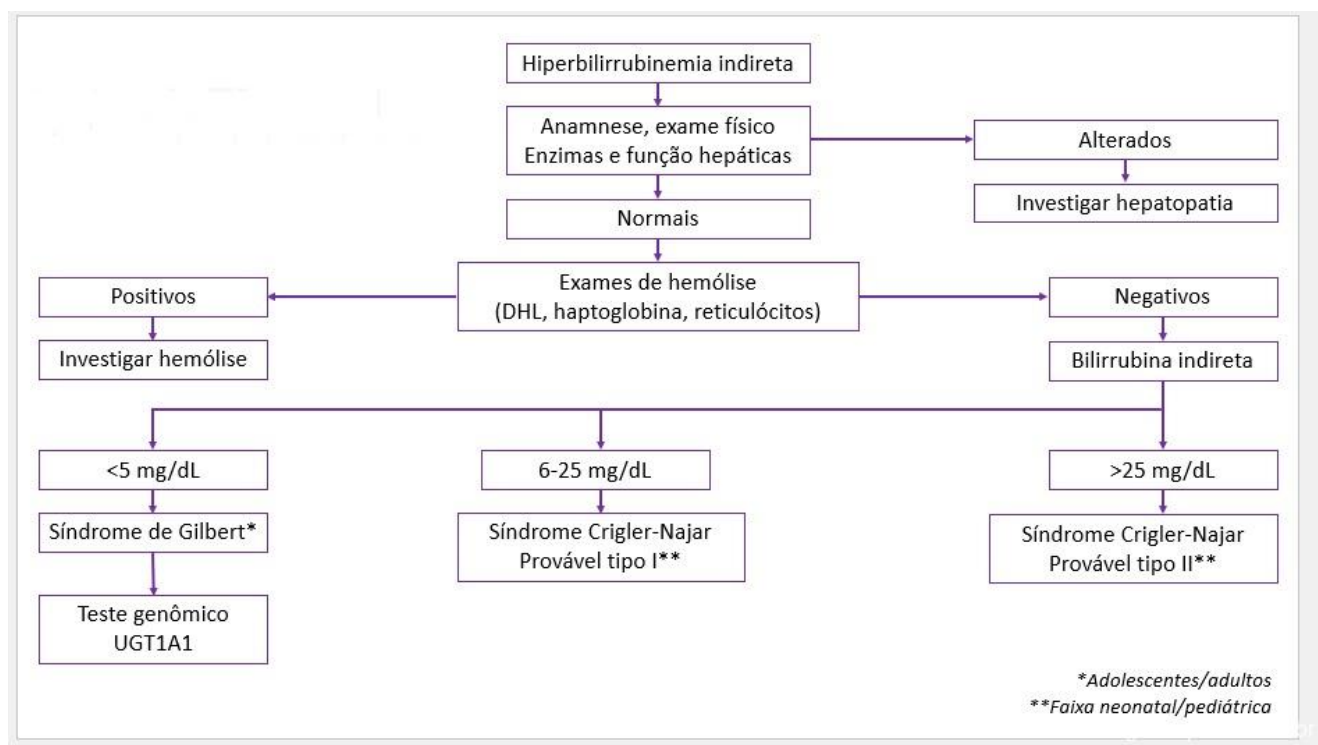


Figura 1. Fluxograma de investigação de hiperbulirrubinemia indireta.

# Diagnóstico Genético

Diante da possibilidade de reações adversas a algumas drogas metabolizadas pelo UGT1A1, a exemplo do irinotecano e atazanavir, recomenda-se considerar a confirmação da SG pela pesquisa da mutação UGT1A1 pelo método de PCR em tempo real (Imagem 1).

Quando em homozigose, não há necessidade de rastreamento adicional, entretanto, se o paciente possuir apenas um alelo da mutação UGT1A1 ou ambos os alelos forem normais, deve-se pesquisar as mutações G71R e Y486D, as quais também se associam com a SG.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Gilbert, síndrome (UGT1A1) screening</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                       |
| (Material: Sangue Total)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (Método: Reação em Cadeia da Polimerase - Tempo Real) |
| <b>Gene:</b> UGT1A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                       |
| <b>Locus:</b> 2q37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |
| <b>Número OMIM:</b> 191740                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                       |
| <b>Herança:</b> Autossômica Recessiva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |
| <b>Resultado:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                       |
| FOI DETECTADA a presença do alelo 28 em homozigose no gene UGT1A1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |
| Genótipo UGT1A1: *28/*28, número de repetições 7/7 [A(TA)7TAA/A(TA)7TAA]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                       |
| <b>Interpretação dos Resultados:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                       |
| FOI DETECTADA a presença do alelo 28 [A(TA)7TAA] em homozigose, sendo o genótipo *28/*28 relacionado com hiperbilirrubinemia associada a Síndrome de Gilbert (1).                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                       |
| A síndrome de Gilbert é causada por uma alteração no metabolismo da bilirrubina originado pela diminuição da taxa de conjugação que catalisa UGT1A1. A diminuição na atividade da enzima UGT1A1 pode ser ocasionado pela variante A(TA)7TAA (genótipo 28/28) em homozigose na região promotora ou pela presença de mutações pontuais na sequência analisada do gene UGT1A1.                                                              |                                                       |
| Este laudo deve ser interpretado por um especialista dentro do contexto clínico e histórico familiar do paciente, em conjunto com outros achados laboratoriais. Recomenda-se aconselhamento genético.                                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |
| <b>Metodologia:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                       |
| Extração de DNA em sangue periférico e amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) da região promotora (5'TATA box) do gene UGT1A1 onde se localiza a variante A(TA)nTAA (rs8175347), com posterior hibridação e geração de curvas de fusão utilizando sondas FRET (1). Esta técnica pode detectar o alelo 28 [A(TA)7TAA, UGT1A1*28] e o alelo 1[A(TA)6TAA, UGT1A1*1], não detectando outras variações diferentes da descrita. |                                                       |

Imagem 1. Resultado do teste genético para Síndrome de Gilbert com homozigose do alelo 28 no gene UGT1A1.

## Tratamento

Por ser uma condição benigna, o tratamento é conservador apenas com observação. O prognóstico dos pacientes com SG é excelente e não exige tratamento específico.

# Referências

1. Thoguluva Chandrasekar V, Faust TW, John S. Gilbert Syndrome. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262099.
2. Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31747203.
3. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. Drug Ther Bull. 2019 Feb;57(2):27-31. doi: 10.1136/dtb.2018.000028. PMID: 30709860.
4. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 Mar;55(2):129-139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29390925.
5. Rodrigues C, Vieira E, Santos R, de Carvalho J, Santos-Silva A, Costa E, Bronze-da-Rocha E. Impact of UGT1A1 gene variants on total bilirubin levels in Gilbert syndrome patients and in healthy subjects. Blood Cells Mol Dis. 2012 Mar 15;48(3):166-72. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.01.004. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22325916.

## Como citar este artigo

Oti KST, Síndrome de Gilbert: o que precisamos saber? Gastropedia 2023, vol. 2. Disponível em: <https://gastropedia.pub/pt/gastroenterologia/figado/sindrome-de-gilbert-o-que-precisamos-saber/>