

Artigo / Article

Complicações hepáticas na doença falciforme

Hepatic complications in sickle cell disease

Fabiola Traina

Sara T. O. Saad

Doentes falciformes podem apresentar alterações hepáticas agudas ou crônicas. As agudas são caracterizadas por dor no quadrante superior direito e icterícia. O diagnóstico diferencial inclui crise aguda de falcização hepática, seqüestro hepático, colestase intra-hepática, colelitíase, coledocolitíase, colecistite e hepatite viral aguda. Estas complicações devem ser diagnosticadas precocemente, através de história clínica, testes de função hepática e exames radiológicos, e o tratamento deve ser prontamente iniciado. Transfusão sanguínea é essencial para o tratamento das manifestações agudas causadas pelo processo de vaso-oclusão, como seqüestro hepático e colestase intra-hepática. As alterações hepáticas crônicas são freqüentemente causadas pela hemólise crônica e múltiplas transfusões. Para prevenção, diagnóstico precoce e orientação terapêutica da alteração hepática crônica, os doentes falciformes devem ser submetidos a exames de rotina: testes de função hepática, sorologia para hepatite B e C, dosagem sérica de ferritina e ultra-sonografia de abdômen. A biópsia hepática deve ser realizada em pacientes com hepatite viral e em pacientes com alterações hepáticas crônicas acentuadas e persistentes, afora das manifestações agudas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):299-303.

Palavras-chave: Doença falciforme; alterações hepáticas.

Introdução

Alterações hepáticas são freqüentes em doentes falciformes, ocorrendo predominantemente em pacientes homozigotos para anemia falciforme e em menor freqüência em indivíduos com hemoglobinopatia SC ou SB talassemia. Os doentes falciformes podem apresentar alterações hepáticas agudas, que exigem tratamento e suporte imediato, ou alterações hepáticas crônicas. Estudos sobre incidência e etiologia das alterações hepáticas crônicas em doentes falciformes vivos são raros e limitados a um pequeno número de doentes.¹⁻⁴ Somente quatro estudos com detalhamento clínico, bioquímico, sorológico e histopatológico em pacientes vivos com diagnóstico de hepatopatia e doença hepatobiliar são descritos.¹⁻⁴ Três destes estudos^{1,2,4} sugeriram que disfunção hepática está principalmente relacionada a causas não vasculares, como hepatite viral ou obstrução crônica de trato biliar. Entretanto, um destes estudos sugeriu que as lesões hepáticas são principalmente causadas por alterações

vasculares secundárias à falcização presente na doença falciforme.³

A avaliação de setenta pacientes com doença falciforme em acompanhamento ambulatorial no Hemocentro da Unicamp revelou a ocorrência de Hepatite viral em 13 pacientes (dez hepatite C, dois hepatite C e B e um hepatite B); colelitíase em 13 pacientes e antecedente de colecistectomia em 27 pacientes. Alterações hepáticas à ultra-sonografia foram detectadas em 26 indivíduos, sendo esteatose em cinco indivíduos, hepatomegalia em 19 e cirrose em três. Elevação de ferritina (> 500 ng/dL) associada a transfusões crônicas foi observada em 13 indivíduos e elevação de ALT em nove pacientes. Biópsia hepática foi obtida em vinte pacientes com alterações hepáticas crônicas. Não ocorreram complicações associadas ao procedimento. Dezenove das vinte biópsias obtidas apresentaram algum grau de lesão vascular. Outros achados histológicos encontrados estavam associados a hemossiderose ou hepatite B ou C, incluindo inflamação portal, hepatite crônica ou cirrose.

Centro de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Clínica Médica.

Correspondência: Sara T. O. Saad

Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, Caixa Postal: 6198

13083-970 – Campinas-SP – Brasil

Fax: (55-19)3289-1089

E-mail: sara@unicamp.br

Alterações hepáticas secundárias ao processo de falcização

Doentes falciformes podem apresentar alterações agudas causadas pelo processo de falcização caracterizadas por dor no quadrante superior direito e icterícia. O diagnóstico diferencial inclui crise aguda de falcização hepática, seqüestro hepático e colestase intra-hepática. Outras manifestações que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial são as manifestações clínicas agudas como colelitíase e coledocolitíase com obstrução do ducto biliar comum, colecistite e hepatite viral aguda.^{5,6}

Crise aguda de falcização hepática

Pacientes apresentam-se com dor no quadrante superior direito, náusea, hepatomegalia dolorosa, febre e icterícia. Aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) raramente excedem 300 IU/L. Bilirrubina sérica eleva-se em torno de 15mg/dL. O processo é autolimitado e reverte-se em 3 a 14 dias com analgesia e hidratação.⁵

Seqüestro hepático

O seqüestro hepático caracteriza-se por dor no quadrante superior direito, hepatomegalia, queda no hematócrito, aumento dos reticulócitos e pouca alteração das enzimas hepáticas. Ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdômen revelam apenas hepatomegalia.⁷ A reversão do seqüestro hepático com conseqüente liberação de hemácias à circulação sanguínea pode resultar em um aumento dos níveis de hemoglobina, hipervolemia e hiperviscosidade.⁸ O tratamento do seqüestro hepático deve ser feito com transfusão de troca. A transfusão simples é uma opção terapêutica, mas deve ser utilizada com cautela pelo risco de hipervolemia.⁵

Colestase intra-hepática

A colestase intra-hepática resulta de um processo de falcização intra-sinusoidal, hipoxemia e isquemia dos hepatócitos com conseqüente edema dos hepatócitos e colestase intracanalicular. As manifestações clínicas são semelhantes à crise aguda de falcização hepática, com dor no quadrante superior direito, náusea, vômito, hepatomegalia dolorosa, febre e leucocitose. Entretanto, ocorre um aumento acentuado da bilirrubina, acompanhado de insuficiência renal, coagulopatia e encefalopatia hepática.^{5,9}

A dosagem sérica de ALT varia de 34 a 3070 IU/L, a dosagem sérica de AST varia de 100 a 6680 IU/L. Achado característico é a acentuada elevação da bilirrubina, com predomínio de bilirrubina conjugada na maioria dos casos. A elevação da bilirrubina ocorre como conseqüência da hemólise, colestase intra-hepática e alteração renal. A dosagem sérica de lactato desidrogenase está normalmente elevada (660 - 7760 IU/L). São freqüentes o prolongamento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativa-

da (TTPA), elevação da uréia e creatinina, trombocitopenia e acidose láctica.^{5,9}

O tratamento da colestase intra-hepática deve ser realizado com transfusão de troca e transfusão de plasma fresco congelado para controle da coagulopatia.^{10,11}

Alterações hepáticas secundárias à hemólise crônica e múltiplas transfusões

Colelitíase e coledocolitíase

A elevada excreção constante de bilirrubina resulta em formação freqüente de cálculos biliares. A colelitíase é mais freqüente em indivíduos homocigotos para anemia falciforme (58%) se comparados a indivíduos com hemoglobinopatia SC ou S β talassemia (17%) e a prevalência aumenta com a idade. Coledocolitíase tem sido descrita em 18% dos pacientes submetidos à colecistectomia.¹²

Colecistectomia deve ser realizada em pacientes com sintomas decorrentes de colelitíase para prevenir sintomas recorrentes e evitar dúvidas no diagnóstico diferencial entre outras complicações hepáticas e cólica biliar ou colecistite. O procedimento deve ser realizado após a ocorrência de uma crise de cólica biliar, mas não no episódio agudo de dor. O adiamento da cirurgia por tempo prolongado pode favorecer a inflamação crônica da vesícula biliar e dificultar o procedimento cirúrgico.

A indicação de colecistectomia profilática, na presença de colelitíase e ausência de sintomas clínicos, ainda é controversa. O procedimento cirúrgico está associado ao risco de síndrome torácica aguda (10%) e crises algicas (5%). A freqüência de complicações é semelhante entre o preparo pré-operatório realizado com transfusão simples para elevação da hemoglobina para 10 g/dL ou transfusão de troca para redução da HbS < 30%.^{13,14}

A indicação de colecistectomia por laparotomia ou laparoscopia deve ser individualizada. A colecistectomia laparoscópica apresenta as vantagens de menor incisão abdominal, redução no período de internação, redução no período de analgesia e redução na morbidade peri-operatória. Desvantagens potenciais do procedimento laparoscópico incluem a necessidade do uso de dióxido de carbono que pode favorecer a falcização, compressão do diafragma dificultando a respiração, redução do volume cardíaco devido à compressão da veia cava inferior, dificuldade na detecção de sangramento e cálculos no ducto biliar.¹⁵ Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica seguida de colecistectomia endoscópica é uma boa opção para pacientes com coledocolitíase e colelitíase.¹⁶

Elevados níveis séricos de bilirrubina indireta e colelitíase têm sido observados em doentes falciformes homocigotos para a Síndrome de Gilbert se comparados aos heterocigotos ou normais.^{17,18} Dessa forma, a Síndrome de Gilbert é um fator de risco para a ocorrência de colelitíase em doentes falciformes.

Hemocromatose

O nível sérico de ferritina pode estar elevado na presença de crise de falcização, inflamação ou doença crônica.¹⁹ A ferritina sérica persistentemente elevada em doente falciforme fora da crise aguda de falcização pode correlacionar-se com o número de concentrado de hemácias transfundidos e depósito hepático de ferro.²⁰ Ressonância nuclear magnética é útil na quantificação do depósito hepático de ferro e pode ser utilizada em substituição da biópsia hepática na quantificação do ferro hepático.²¹ Quelação de ferro com desferroxamina resulta em um aumento da excreção urinária e biliar de ferro, com conseqüente redução nos níveis de ferritina e ALT.²² O uso de eritocitaférese, em substituição à transfusão simples, retarda o acúmulo de ferro em doentes falciformes.²³

Hepatite viral

Hepatite viral tem a mesma apresentação clínica em doentes falciformes e na população geral, exceto pelo elevado nível de bilirrubina decorrente da hemólise crônica no doente falciforme. A incidência de hepatite B está relacionada à epidemiologia da doença viral. A incidência da hepatite C está associada às transfusões sanguíneas.²⁴⁻²⁶ A hepatite C crônica está associada a manifestações extra-hepáticas que incluem vasculite, crioglobulinemia, púrpura, artralgia e glomerulonefrite.

Todos os doentes falciformes devem ser submetidos a testes sorológicos de rotina para hepatite B e C. Os doentes falciformes negativos para hepatite B devem ser submetidos à vacinação. Os doentes falciformes com sorologia positiva para hepatite B ou C devem ser encaminhados a infectologistas e gastroenterologistas para definição da necessidade de biópsia hepática e tratamento específico. O tratamento da hepatite não deve ser contra-indicado em função da anemia ou hemólise. O hematologista deve acompanhar o tratamento junto com o infectologista ou gastroenterologista e transfundir o paciente se necessário.

A hepatite auto-imune deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hepatite no doente falciforme. As manifestações clínicas observadas podem ser alteração persistente de enzimas hepáticas, gamopatia policlonal e manifestações extra-hepáticas como artropatia e *rash* cutâneo. O diagnóstico é confirmado através de biópsia hepática. O tratamento com imunossupressor pode reverter o processo auto-imune.²⁷

Investigação de doença hepática

Exames laboratoriais para avaliação hepática

Em doentes falciformes, testes de função hepática podem apresentar alterações agudas importantes, caracterizando diferentes complicações hepáticas conforme detalhado na descrição das alterações hepáticas agudas. Os testes de função hepática tradicionais podem estar cronicamente alterados, entretanto a alteração crônica destes testes pode ser

causada por doença não hepática.^{5,28} Elevação de bilirrubinas, LDH e AST podem ser atribuídas ao processo de hemólise que ocorre nos doentes falciformes,¹ a elevação da fosfatase alcalina pode ser de origem óssea e não hepática²⁹ e a elevação da gama-glutamyltransferase pode estar associada ao uso de álcool e drogas.³⁰ Desta forma, níveis plasmáticos de ALT são os melhores indicadores laboratoriais de lesão hepática crônica em doentes falciformes.

Exames radiológicos para avaliação hepática

A ultra-sonografia de abdômen é útil na avaliação hepática de hepatomegalia, cirrose hepática e coletitíase. A hepatomegalia detectada à ultra-sonografia pode ser conseqüência da expansão do sistema reticuloendotelial hepático secundário à hemólise crônica.³¹ A ultra-sonografia de abdômen deve ser realizada a cada 12 ou 24 meses como exame de rotina. A tomografia computadorizada de abdômen deve ser indicada em casos específicos para o diagnóstico diferencial da dor no quadrante superior de abdômen, podendo detectar hepatomegalia, abscessos hepáticos, infarto hepático, sangramentos e alterações pulmonares em base direita.³² A ressonância nuclear magnética pode ser útil para avaliação do depósito hepático de ferro e deve ser realizada quando disponível.²¹

Biópsia hepática

Um estudo recente descreve que biópsia hepática confere um risco a pacientes com alterações hepáticas agudas, mas são úteis na avaliação de alterações hepáticas crônicas.³³ Os achados histológicos primariamente causados pelo processo de falcização têm sido reafirmados em vários estudos^{2-4,34} e incluem falcização intrasinusoidal, hiperplasia das células de Kupffer, eritrofagocitose e dilatação sinusoidal proximal. Não é descrita correlação entre intensidade de falcização intrasinusoidal e níveis de AST e ALT. Outros achados histológicos freqüentes estão associados a hemossiderose, hepatite B ou C, incluindo inflamação portal, hepatite crônica ou cirrose. Dessa forma, biópsia hepática pode contribuir para o manejo clínico dos pacientes com doença falciforme.³³ A biópsia hepática deve ser realizada em pacientes com hepatite viral, quando indicada pelo infectologista ou gastroenterologista para guiar o tratamento, e em pacientes com alterações hepáticas crônicas acentuadas e persistentes.

Outras modalidades terapêuticas

O aumento da sobrevida dos doentes falciforme associado a maior experiência dos procedimentos de transplante hepático propiciou a realização deste procedimento em alguns doentes falciformes. Entretanto, o procedimento esteve associado à alta morbidade e mortalidade relacionado principalmente a complicações vasculares da doença falciforme. O regime de transfusão regular para manter HbS < 20% não

foi suficiente para evitar as complicações vasculares nos casos descritos.^{35,36} Dessa forma, até a presente data, o transplante hepático apresenta maus resultados no tratamento das complicações hepáticas crônicas da doença falciforme.

Recomendações finais

- As complicações hepáticas agudas devem ser diagnosticadas precocemente e o tratamento deve ser prontamente iniciado.
- O diagnóstico diferencial de dor no quadrante superior direito do abdômen inclui crise aguda de falcização hepática, seqüestro hepático, colestase intra-hepática, colelitíase, coledocolitíase com obstrução do ducto biliar comum, colecistite e hepatite viral aguda.
- Todos os pacientes com dor no quadrante superior direito do abdômen devem ser submetidos a exames laboratoriais incluindo hemograma completo, contagem de reticulócitos, TP, TTPA, dosagem de AST, ALT, bilirrubinas, uréia e creatinina. O exame de ultra-sonografia de abdômen auxilia no diagnóstico diferencial. As alterações características de cada manifestação clínica estão descritas no texto.
- A crise hepática aguda de falcização deve ser tratada com analgesia e hidratação.
- O seqüestro hepático deve ser tratado idealmente com transfusão de troca; a transfusão simples pode ser realizada com cautela para evitar a hipervolemia.
- A colestase intra-hepática aguda deve ser tratada com transfusão de troca, correção da coagulopatia com transfusão de plasma fresco congelado e suporte para as alterações renais.
- Os doentes falciformes devem ser submetidos a exame de ultra-sonografia de abdômen a cada 12 ou 24 meses para avaliação do parênquima hepático e presença de colelitíase.
- A colelitíase deve ser tratada com cirurgia. A colecistectomia deve ser realizada após um episódio de crise biliar, fora do episódio agudo. A indicação de laparotomia ou cirurgia laparoscópica deve ser individualizada, a depender das características do paciente e da experiência do serviço. O suporte transfusional pré-operatório pode ser realizado com transfusão simples para elevação da hemoglobina para 10 g/dL ou transfusão de troca para redução da HbS < 30%.
- Os doentes falciformes submetidos a transfusões crônicas de hemácias devem ser submetidos a exame de ferritina sérica trimestral. A hemocromatose hepática deve ser prevenida e tratada com quelação de ferro com desferroxamina, a qual deve ser iniciada quando ferritina sérica for > 1500 ng/mL. Deve-se preferir a transfusão de troca, que retarda o acúmulo de ferro.
- Todos os doentes falciformes devem ser submetidos a exames sorológicos periódicos para hepatite B e C. Os pacientes com sorologia negativa para hepatite B devem ser

submetidos à vacinação para hepatite B. Os doentes com hepatite viral devem ser encaminhados a especialistas e tratados com interferon e/ou ribavirina, apesar do risco de piora da anemia.

- A biópsia hepática deve ser realizada em pacientes com hepatite viral, quando indicada pelo infectologista ou gastroenterologista para guiar o tratamento, e em pacientes com alterações hepáticas crônicas acentuadas e persistentes, fora da manifestação aguda de alteração hepática.
- A pesquisa da Síndrome de Gilbert deve ser realizada em todos os doentes falciformes, pois é um fator de risco para a ocorrência de colelitíase.
- Dosagem plasmática de ALT é o melhor indicador laboratorial de lesão hepática crônica em doentes falciformes. As alterações crônicas de AST, fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase e bilirrubinas podem ser secundárias à hemólise crônica e não representar doença hepática.
- Transplante hepático é uma modalidade terapêutica de alta morbidade e mortalidade ao doente falciforme.

Abstract

Patients with sickle cell disease may present acute or chronic hepatopathy. The acute syndrome is characterized by right upper quadrant abdominal pain and jaundice. The differential diagnoses include acute sickle hepatic crises, hepatic sequestration, sickle cell intrahepatic cholestasis, cholecystitis, choledocholithiasis and acute viral hepatitis. These alterations can be differentiated by a careful history, liver function tests and hepatobiliary imaging studies. The specific treatment must be promptly initiated. Red blood cell transfusion is essential for the treatment of the clinical syndromes caused by the sickling process such as hepatic sequestration and sickle cell intrahepatic cholestasis. Chronic liver disease is frequently caused by chronic hemolysis and multiple transfusions. In an attempt to prevent, early diagnosis and treatment of chronic liver disease, sickle cell disease patients must be routinely submitted to liver function tests, serologic tests for hepatitis B and C, serum ferritin levels and abdominal ultrasound. Liver biopsy may be indicated in patients with virus hepatitis and in patients with persistent and accentuated alterations in liver function tests, out of acute sickle cell hepatic crises. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):299-303.

Key words: Sickle cell disease; hepatopathy.

Referências Bibliográficas

1. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, Simmons Jr. JF, Weiner J *et al.* Liver involvement in sickle cell disease. *Medicine*. 1985;64(5):349-356.
2. Mills LR, Mwakiyusa D, Milner PF. Histopathologic features of liver biopsy specimens in sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(3):290-4.
3. Charlotte F, Bachir D, Nenert M, Mavier P, Galacteros F *et al.* Vascular lesions of the liver in sickle cell disease. A clinicopathological study in 26 living patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119(1):46-52.

4. Omata M, Johnson CS, Tong M, Tatter D. Pathological spectrum of liver diseases in sickle cell disease. *Dig Dis Sci.* 1986;31(3):247-256.
5. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology.* 2001;33(5):1021-8.
6. Norris WE. Acute hepatic sequestration in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(9):1235-9.
7. Hernandez P, Dorticos E, Espinosa E, Gonzalez X, Svarch E. Clinical features of hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *Haematologia.* 1989;22(3):169-174.
8. Lee ES, Chu PC. Reverse sequestration in a case of sickle crisis. *Postgrad Med J.* 1996;72(850):487-8.
9. Shao SH, Orringer EP. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(11):2048-50.
10. Sheehy TW, Law DE, Wade BH. Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med.* 1980; 140 (10): 1364-66.
11. O'Callaghan A, O'Brien SG, Ninkovic M, Butcher GP, Foster CS *et al.* Chronic intrahepatic cholestasis in sickle cell disease requiring exchange transfusion. *Gut.* 1995;37(1):144-7.
12. Bond LR, Hatty SR, Horn ME, Dick M, Meire HB *et al.* Gall stones in sickle cell disease in the United Kingdom. *Br Med J.* 1987;295(6592):234-6.
13. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Blacket D *et al.* A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(4):206-13.
14. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM *et al.* Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. *Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Blood.* 1997;89(5):1533-42.
15. Jawad AJ, Kurban K, el-Bakry A, al-Rabeeah A, Seraj M *et al.* Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis during infancy and childhood: cost analysis and review of current indications. *World J Surg.* 1998;22(1):69-73; discussion 74.
16. Al-Salem AH, Nourallah H. Sequential endoscopic/laparoscopic management of cholelithiasis and choledocholithiasis in children who have sickle cell disease. *J Pediatr Surg.* 1997; 32 (10):1432-35.
17. Fertrin KY, Melo MB, Assis AM, Saad ST, Costa FF. UDP-glucuronosyltransferase 1 gene promoter polymorphism is associated with increased serum bilirubin levels and cholecystectomy in patients with sickle cell anemia. *Clin Genet.* 2003;64(2):160-162.
18. Passon RG, Howard TA, Zimmerman SA, Schultz WH, Ware RE. Influence of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A promoter polymorphisms on serum bilirubin levels and cholelithiasis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(7):448-451.
19. Brownell A, Lowson S, Brozovic M. Serum ferritin concentration in sickle cell crisis. *J Clin Pathol.* 1986;39(3):253-5.
20. Porter JB, Huehns ER. Transfusion and exchange transfusion in sickle cell anaemias, with particular reference to iron metabolism. *Acta Haematol.* 1987;78(2-3):198-205.
21. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A *et al.* Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2004;126(5):736-742.
22. Kwiatkowski JL, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(6):1355-77.
23. Adams DM, Schultz WH, Ware RE, Kinney TR. Erythrocytapheresis can reduce iron overload and prevent the need for chelation therapy in chronically transfused pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(1):46-50.
24. Hasan MF, Marsh F, Posner G, Bellevue R, Dosik H *et al.* Chronic hepatitis C in patients with sickle cell disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1204-06.
25. Ocak S, Kaya H, Cetin M, Gali E, Ozturk M. Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C in patients with thalassemia and sickle cell anemia in a long-term follow-up. *Arch Med Res.* 2006;37(7): 895-8.
26. Hassan M, Hasan S, Castro O, Giday S, Banks A *et al.* HCV in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(9):864-867.
27. Chuang E, Ruchelli E, Mulberg AE. Autoimmune liver disease and sickle cell anemia in children: a report of three cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(2):159-62.
28. Richard S, Billett HH. Liver function tests in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol.* 2002;24(1):21-7.
29. Brody JI, Ryan WN, Haidar MA. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in sickle cell anemia. *JAMA.* 1975;232(7):738-41.
30. Schiele F, Guilmin AM, Detienne H, Siest G. Gamma-glutamyl-transferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference intervals. *Clin Chem.* 1977; 23 (6):1023-8.
31. Green TW, Conley CL, Berthrong M. [The liver in sickle cell anemia.]. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1953;92(2):99-127.
32. Magid D, Fishman EK, Charache S, Siegelman SS. Abdominal pain in sickle cell disease: the role of CT. *Radiology.* 1987; 163 (2):325-8.
33. Zakaria N, Knisely A, Portmann B, Mieli-Vergani G, Wendon J *et al.* Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood.* 2003;101 (1): 101-3.
34. Bauer TW, Moore G, Hutchins GM. The liver in sickle cell disease. A clinicopathologic study of 70 patients. *Am J Med.* 1980;69(6): 833-7.
35. Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS, Bozorgzadeh A, Ryan C. Liver transplantation in sickle cell anemia: a case of acute sickle cell intrahepatic cholestasis and a case of sclerosing cholangitis. *Transplantation.* 2005;80(11):1630-2.
36. Gilli SC, Boin IF, Leonardi SL, Luzo AC, Costa FF *et al.* Liver transplantation in a patient with S(beta)⁰-thalassemia. *Transplantation.* 2002;74(6):896-8.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Cançado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 11/04/2007
Aceito: 17/05/2007