

Um Caso de Síndrome Variante de Doença Hepática Autoimune

DULCE OLIVEIRA *, PAULO TEIXEIRA *, ERMELINDA SANTOS SILVA **, FREDERICO SILVESTRE ***, MARGARIDA MEDINA **

Consulta de Hepatologia
Serviço de Pediatria
Hospital de Crianças Maria Pia

Resumo

As doenças hepáticas autoimunes incluem a hepatite autoimune, a colangite esclerosante primária e a cirrose biliar primária, bem como síndromes de «overlap» entre estas doenças.

Os autores apresentam o caso duma adolescente de 13 anos com instalação insidiosa de astenia e emagrecimento, icterícia ligeira, colúria e hepatomegalia volumosa, com padrões bioquímicos de citólise e colestase e marcadores imunológicos positivos (inicialmente ANA+ e posteriormente ANCA+). A ecografia abdominal revelou hepatoesplenomegalia e dilatação das vias biliares intra-hepáticas. A histologia hepática mostrou hepatite da interface e fibrose intensa circunscrevendo nódulos. Foi instituída terapêutica com imunossuppressores e ácido ursodeoxicólico. A colangiopancreatografia (CPRE) efectuada aos seis meses confirmou a presença de aspectos típicos de colangite esclerosante, tendo ocorrido colonização das vias biliares por *Pseudomonas aeruginosa*. Esta colonização bacteriana foi resolvida após colecistectomia laparoscópica com lavagem peroperatória das vias biliares com aminoglicosídeo. Actualmente encontra-se sem icterícia e sem prurido, com funções de síntese hepática preservada e sem sinais de hipertensão portal.

Este caso colocou algumas questões pertinentes sobretudo em relação ao diagnóstico e à forma como foi resolvida a colonização das vias biliares, permitindo o adiamento do transplante hepático.

Palavras-Chave: Hepatite autoimune, colangite esclerosante, síndromes «overlap».

Summary

Evidence for a Variant Syndrome of Autoimmune Hepatic Disease

Autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis are autoimmune diseases as well as «overlap» syndromes between them.

The authors report a case of a 13 year old girl which presented a 2 month history of painless, weight loss, jaundice and a volumous hepatomegaly. The biochemical liver tests showed «hepatic» and cholestatic pattern. The immunologic markers were positive (ANA+ and posteriorly ANCA+). Ultrasonography revealed an enlarged liver with evidence of intrahepatic bile duct dilatation. Liver biopsy showed features of periportal necroinflammation (interface hepatitis), and fibrosis. Treatment with immunosuppressors and ursodeoxycholic acid was initiated. Retrógrade endoscopic cholangiography at 6 months showed bile duct strictures characteristic for primary sclerosing cholangitis, and colonization by *Pseudomonas aeruginosa* occurred. A laparoscopic cholecystectomy was made with peroperatory local administration of aminoglycoside. Actually this girl is asymptomatic, without jaundice and pruritus; with normal liver synthese functions and without portal hypertension.

This case puted some interesting questions, specially about diagnosis and the way to resolve biliar tract colonization allowing to postpone liver transplantation.

Key-Words: Autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, «overlap» syndromes.

Introdução

As doenças hepáticas de natureza autoimune incluem doenças como: hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária ⁽¹⁻³⁾.

A hepatite autoimune é uma doença inflamatória que afecta predominantemente o sexo feminino e é caracterizada por um padrão bioquímico de citólise, hiperglobulinemia com elevação da imunoglobulina G (IgG) e

* Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Sto. António

** Serviço de Pediatria do Hospital Maria Pia

*** Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António

Correspondência: Dulce Oliveira
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4000 Porto
Residência: Rua Vasco da Gama, 126, 4.º Esq.
4420 Franzeses

Aceite para publicação em 05/01/2000.

Entregue para publicação em 07/12/99.

autoanticorpos circulantes. A histologia hepática evidencia necroinflamação periportal (hepatite da interface) sem alterações biliares. Usualmente há resposta favorável à corticoterapia. O diagnóstico definitivo obriga à exclusão de outras causas de doença hepática. Os critérios para o diagnóstico desta doença foram estabelecidos num score diagnóstico em 1993 pelo Grupo Internacional de Hepatite autoimune e foram revistos em 1996⁽²⁻⁵⁾.

A colangite esclerosante primária afecta sobretudo o sexo masculino, é de evolução lenta e progressiva por surtos, caracterizada pela presença de colestase e prurido. Histologicamente, existe inflamação crónica e fibrose do tracto biliar levando progressivamente à obstrução e estreitamento dos ductos, existindo inicialmente proliferação de neoductos e posteriormente ductopenia; contudo as alterações encontradas podem ser inespecíficas e por vezes sobreponíveis às encontradas na hepatite autoimune^(1, 2, 6). O diagnóstico confirma-se pela presença de aspectos típicos no colangiograma (estenoses e dilatações multifocais segmentares) e habitualmente a resposta à corticoterapia é insatisfatória⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Desde há algum tempo têm vindo a ser descritos síndromes variantes com características autoimunes insuficientes para estabelecer o diagnóstico definitivo de hepatite autoimune ou que sugerem a presença de outra doença hepática coexistente (síndromes de «overlap»)⁽³⁻⁵⁾.

Os doentes portadores de síndrome de «overlap» entre hepatite autoimune e colangite esclerosante primária descritos caracterizam-se pela presença de um score igual ou superior a 10 para o diagnóstico de hepatite autoimune, presença de colestase, aspectos histológicos de colangite e um colangiograma anormal^(1, 2, 3, 8, 9). Registam-se com frequência a associação de colite ulcerosa e a má resposta à corticoterapia⁽⁵⁾. Os critérios de diagnóstico que definem estas formas variantes ainda não estão standardizados, não é conhecida a frequência com que ocorrem, nem estão estabelecidas estratégias de tratamento apropriadas.

Os autores descrevem um caso que cumpre os critérios habitualmente descritos de síndrome de «overlap» entre hepatite autoimune e colangite esclerosante primária.

Caso Clínico

C. M. S. S., sexo feminino, nascida em 24/4/93, natural e residente em Estarreja. Antecedentes familiares irrelevantes. Antecedentes pessoais: crescimento estatural adequado, menarca aos 12 anos com interlúnios regulares e bom aproveitamento escolar; calendário nacional de vacinações incluindo vacinação anti-hepatite B.

A partir de Novembro de 96 é notada amenorreia. Em Março de 97 começa a referir astenia marcada, mialgias nos membros inferiores e colúria, constatando-se emagrecimento de 5 kg nos últimos dois meses. Nega febre, sintomatologia hemorrágica ou prurido.

Ao exame objectivo era uma adolescente com razoável estado geral e nutricional, normotensa, apirética, com icterícia ligeira da pele e escleróticas, sem telangiectasias, sem eritema palmar e sem hipocratismo digital; auscultação cardiopulmonar normal, abdómen sem circulação venosa colateral visível, sem ascite, fígado palpável 7 cm abaixo do rebordo costal direito na linha médio-clavicular e 11 cm abaixo do apêndice xifóide, de bordo bosselado e consistência dura e esplenomegalia de 3 cm abaixo do rebordo costal esquerdo.

Os exames analíticos efectuados nessa altura, revelaram aumento das transaminases e das proteínas totais com hipergamaglobulinemia acentuada (Quadro I) e a ecografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia volumosa. Foi enviada do Hospital de Estarreja para o Hospital Maria Pia para orientação diagnóstica e terapêutica.

QUADRO I

Evolução dos marcadores bioquímicos e imunológicos

Data	3/97	5/97	9/97	3/98	1/99	5/99
TGO UI/l (N<56)	1162	44	58	58	162	46
TGP UI/l (N<39)	885	55	117	106	249	55
Gama GT UI/l (N<45)	564	198	320	121	197	113
Bilirr Total mg/dl	2,23	0,46	1,9	0,52	1,17	0,65
Bilirr dir mg/dl	2,16	0,11	1,2	0,17	0,43	0,23
Albumina g/l	36,9	34,6	21,7	27,3	30	29
GamaGlobul mg/dl	46,4	21,5				7,7
IgG	4658	2022	1089	1022	1935	1525
Ig A, M, c3, c4	N	N	N	N	N	N
ANA	1/2560		—	—	1/1280	—
ANCA	—				1/1280	—

TGO – Transaminase glutâmico-oxaloacético

TGP – Transaminase glutâmico-piruvica

Gama GT – gama glutamyl transferase

Ig – imunoglobulinas

ANA – anticorpo antinuclear

ANCA – anticorpo anticitoplasma dos neutrófilos

Dos exames complementares efectuados neste Hospital destacam-se para além da confirmação dos já referidos, os seguintes: elevação das bilirrubinas total e directa, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina (Quadro I); albumina e colesterol total normais; hemograma e estudo da coagulação sem alterações; velocidade de sedimentação na 1.^a hora 74 mm; prova de Coombs directa ++ (monoespecificidade para Ig G); autoanticorpos anti-nucleares (ANA) positivos com título de 1/2560 e padrão homogéneo, anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA), anti-histonas, anti-mitocondria (AMA), anti-liverkidney-microsomal (antiLKM), anti-músculoliso (SMA), anti-proteinase3 (PR3) e anti-mieloperoxidase (MPO) negativos; doseamentos séricos de alfa-fetoproteína e alfa-1-antitripsina normais; marcadores de hepatite A, B e C; serologias para vírus da imunodeficiência humana (VIH 1 e 2) e citomegalovírus (CMV) negativos; serologias para vírus de Epstein Barr e Herpes tipo I compatíveis com infecção antiga.

A ecografia abdominal efectuada na admissão evidenciou fígado de dimensões aumentadas, contornos irregulares, ecoestrutura difusamente heterogénea; dilatação das vias biliares intra-hepáticas; baço de volume aumentado e ecoestrutura homogénea.

A histologia hepática mostrou acentuada desorganização arquitectural devida a fibrose intensa circunscrevendo nódulos, necroinflamação periportal (hepatite da interface), infiltrado misto nas faixas de colagénico e proliferação ductular (Figura 1).



FIG. 1 – Infiltrado inflamatório intenso nas faixas de colagénico.

Foi instituída terapêutica imunossupressora (ciclosporina com níveis séricos de 150-200 ng/ml e prednisolona 1 mg/kg/dia oral e ácido ursodeoxicólico 15 mg/kg/dia oral, com melhoria clínica e analítica da doença dois meses depois (Quadro I). Verificaram-se alguns efeitos secundários, nomeadamente ganho ponderal de 14 Kg, aspecto cushingóide marcado, acne, hirsutismo ligeiro e hipertensão arterial com necessidade de medicação antihiperten-

sora. Aos seis meses a ciclosporina foi substituída por azatioprin 75 mg/dia e começou a redução progressiva da prednisolona.

Nesta altura (Setembro de 97) efectuou CPRE que excluiu a presença de varizes esofágicas e confirmou aspectos típicos de colangite esclerosante. Cerca de 24 horas depois instalou-se um quadro clínico de colangite (febre, icterícia e dor no hipocondrio direito) e pancreatite traduzida pela elevação da amilase sérica superior a 3000 UI/ml.

Os seis meses seguintes foram marcados por episódios repetidos de colangite. Os sintomas surgiam 24-48 horas depois da suspensão da antibioterapia endovenosa que era mantida por períodos de 14 a 21 dias. Nas hemoculturas nunca foi isolado nenhum agente mas nas coproculturas identificaram-se repetidamente culturas abundantes de *Pseudomonas aeruginosa*. A antibioterapia escolhida de acordo com o antibiograma para esta *Pseudomonas* era eficaz e quando a mesma desenvolvia resistências aos antibióticos em curso apareciam sinais de infecção das vias biliares. Ao fim de seis meses de internamento e antibioterapia endovenosa quase ininterrupta e de múltiplas resistências aos antibióticos (por fim a *Pseudomonas* era sensível só aos aminoglicosídeos), consideraram-se esgotadas as possibilidades de resolução da colonização da via biliar por meios médicos.

Em Março de 1998 foi submetida a colecistectomia laparoscópica com lavagem peroperatória das vias biliares com gentamicina. Na cultura da bile colhida peroperatoriamente confirmou-se a presença de *Pseudomonas aeruginosa* idêntica à identificada nas fezes. A doente efectuou ainda antibioterapia endovenosa durante cinco semanas ao fim das quais as coproculturas foram negativas e a medicação suspensa. Não repetiu episódios de colangites.

A biópsia hepática efectuada peroperatoriamente mostrou aspectos de cirrose macronodular sem infiltrados inflamatórios e com proliferação evidente de neoductos (Figura 2).

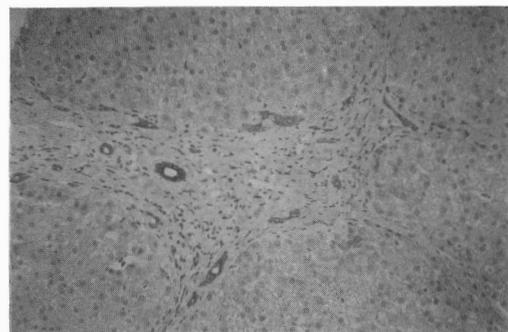


FIG. 2 – Escasso infiltrado inflamatório e proliferação de neoductos.

A colonoscopia entretanto efectuada excluiu colite ulcerosa.

Em Janeiro de 99 surge prurido generalizado acompanhado de elevação importante das enzimas hepáticas, sobretudo das transaminases e de reaparecimento de marcadores imunológicos positivos (ANA e ANCA positivos) (Quadro I). Verificou-se novamente boa resposta ao esforço da imunossupressão que entretanto tinha sido progressivamente diminuída.

Actualmente encontra-se com ciclos menstruais regulares, sem prurido e sem icterícia mantendo hepatomegalia moderada de ecoestrutura heterogênea e sem esplenomegalia ou outros sinais de hipertensão portal e medicada com azatioprin 75 mg/dia e prednisolona 5 mg/dia.

Discussão

Segundo os critérios de diagnóstico de hepatite autoimune estabelecidos em 1993 pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune, revistos em 1996⁽²⁻⁵⁾ a nossa doente apresentava na altura do diagnóstico um score de 15 (diagnóstico provável). Contudo, a presença de colestase e de dilatação das vias biliares intrahepáticas na ecografia, levantou a suspeita de colangite esclerosante associada confirmada posteriormente por colangiograma.

A questão que se coloca neste caso como em outros descritos na literatura^(8, 11) é se se trata de um síndrome de «overlap» entre hepatite autoimune e colangite esclerosante primária ou se se trata de uma mimetização, ou seja, de uma colangite esclerosante de apresentação atípica. Assim esta doente poderia ter o que alguns autores designaram por apresentação de «hepatite crónica activa» da colangite esclerosante primária e que poderia ser mais frequente em idades mais jovens^(8, 11).

«Overlap» implica a partilha de uma patogénese comum na origem das duas doenças (hepatite autoimune e colangite esclerosante primária). Mimetização implica a existência de síndromes clínicas semelhantes mas que têm subjacente uma patogénese diferente^(3, 5, 12).

A ideia de «overlap» aceite por uns é contestada por outros. Partilhamos da opinião de alguns autores⁽¹³⁾ que defendem que até que sejam melhor conhecidos os mecanismos de patogénese de ambas as doenças é preferível não emitir juízos sobre se se trata de «overlap» ou de mimetização.

Apesar de não existirem estratégias terapêuticas estabelecidas para estes síndromes variantes é geralmente aceite que deve ser tentada terapêutica imunossupressora durante três a seis meses e que a mesma será mantida ou não conforme a resposta obtida⁽³⁻⁵⁾.

A escolha da ciclosporina para associação à prednisolona neste caso é polémica. Foi tentada na sequência de

várias publicações afirmando a sua maior eficácia comparativamente ao azatioprin como poupadora de corticóide no tratamento da hepatite autoimune⁽¹⁴⁾, benefício importante sobretudo numa adolescente em quem os efeitos secundários da corticoterapia são geralmente mal aceites. O objectivo não foi conseguido e aos efeitos da corticoterapia juntaram-se alguns da ciclosporina pelo que aos seis meses se passou para o esquema clássico.

Esta doente efectou igualmente terapêutica com ácido ursodeoxicólico tido como benéfico por alguns autores por melhorar o fluxo biliar^(1, 5, 6, 9, 10, 15). É contudo difícil e controverso estabelecer actualmente o papel do ácido ursodeoxicólico nestas situações uma vez que outros trabalhos negam o seu benefício⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

A colonização iatrogénica da árvore biliar por *Pseudomonas* fez-nos questionar o «timing» de realização da CPRE, numa altura em que a doente ainda estava muito imunodeprimida. Esse exame poderia ter sido protelado já que não dependia dele qualquer decisão terapêutica.

Registamos também o papel desempenhado pelas coproculturas como meio indirecto e não invasivo de identificação do agente colonizador da via biliar.

A hipótese de transplante hepático foi considerada como meio de resolver a colonização da árvore biliar mas dois argumentos tornavam esta solução pouco desejada: por um lado esta doente apresentava funções de síntese hepática preservadas e não tinha sinais de hipertensão portal, o que fazia pensar que se fosse possível resolver a infecção da via biliar por outros meios o transplante poderia ser adiado; por outro lado com o transplante corria-se o risco de bacteriémia durante a intervenção e a imunossupressão subsequente favoreceria umas sépsis a *Pseudomonas aeruginosa* colocando em risco a vida da doente.

A solução encontrada foi a colecistectomia laparoscópica com lavagem das vias biliares com aminoglicosídeo que permitiu eliminar o reservatório do agente, acelerar o fluxo biliar e administrar localmente o antibiótico.

Bibliografia

1. Gohlke F. et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996; 24: 699-705.
2. Alistair N. B. et al. Autoimmune Hepatitis overlapping with primary Sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(5): 777-84.
3. Czaja A. J.. Frequency and Nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 1998; 28(2): 360-5.
4. Johnson P. J. et al. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993; 18(4): 998-1004.
5. Czaja A. J.. The Variant Forms of Autoimmune Hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 588-98.

6. Ponsioen C. I. J. et al. Primary sclerosing cholangitis: A clinical review. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93(4): 515-23.
7. Kagalwalla A. F. et al. Primary Sclerosing Cholangitis in Arab Children: report of Four Cases and Literature Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*, 1997; 24(2): 146-52.
8. Wilschnaski M. et al. Primary Sclerosing cholangitis in 32 children: Clinical, laboratory, and Radiographic features, with Survival analysis. *Hepatology*, 1995; 22(5): 1415-22.
9. Debray D. et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatrics*, 1994; 124(1): 49-56.
10. Young Mee-Lee et al. Primary Sclerosing Cholangitis. *New Engl J Med*, 1995; 332(14): 924-33.
11. El Shabrawi m et al. Primary Sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterol*, 1987; 92: 1226-35.
12. Mieli-Vergani G. et al. Different immune mechanisms lead to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 1989; 9: 198-203.
13. Roberts E. A.. Autoimmune hepatitis overlappin with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94(1): 291-2.
14. Hyams J. et al. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterol* 1987; 93: 890-3.
15. Stiehl A. et al. Biliary secretion of bile acids and lipids in primary sclerosing cholangitis. Influence of cholestase and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol*, 1995; 23: 283-9.
16. Lindor KD, The Mayo PSC/UDCA study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *New Engl J Med*, 1997; 336: 691-5.
17. Stiehl et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol*, 1997; 26(3): 560-6.
18. De Maria N et al. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(12): 1472-9.
19. Targen SR. et al. High-titer anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type I autoimmune hepatitis. *Gastroenterol* 1995, 108: 1159-66.