

COLANGIOPATIA AUTO-IMUNE

R. MARINHO, H. GRAÇA, F. RAMALHO, A. COSTA, A. BATISTA, M. CARNEIRO DE MOURA
Unidade de Hepatologia do Serviço de Medicina 2. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Neste artigo são descritos dois casos clínicos com características mistas de cirrose biliar primária e hepatite auto-imune.

Trata-se de duas doentes do sexo feminino de meia idade (54 e 58 anos), uma delas com patologia auto-imune associada (artrite reumatóide, síndrome de Sjögren). Ambas apresentavam colestase bioquímica tendo a biopsia hepática revelado cirrose hepática com importantes lesões dos ductos biliares.

Foram medicadas com prednisolona com rápida normalização das provas bioquímicas hepáticas.

Estas doentes enquadram-se no quadro clínico que tem sido descrito como *overlap syndrome* ou *colangiopatia auto-imune* com características clínicas, bioquímicas, imunológicas e histopatológicas comuns à cirrose biliar primária e à hepatite auto-imune do tipo 1.

Palavras-chave: colangite, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune

SUMMARY

Autoimmune Cholangitis

We report two patients with mixed characteristics of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis.

They are two female patients in their fifties (54 and 58 years-old) one of them with autoimmune phenomenon, rheumatoid arthritis and Sjögren syndrome. Both of them showed laboratory values of cholestasis and the liver biopsy revealed liver cirrhosis with significant lesions of the bile ducts.

They were treated with prednisolone with a rapid improvement and normalisation of their blood tests.

They belong to a group called as *overlap syndrome* or *autoimmune cholangitis* with mixed characteristics, clinical, biochemical, immunological, and histopathologic overlapping between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis type I.

Key words: cholangitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis

INTRODUÇÃO

O diagnóstico diferencial entre hepatite auto-imune (HAI) e cirrose biliar primária (CBP) é nalguns doentes muito difícil^{1,2} sendo por vezes impossível incluir os doentes numa destas duas entidades.

O termo colangiopatia auto-imune (CAI)³ foi recentemente proposto para descrever estes doentes que apresentam características mistas e comuns à CBP e HAI.

A nomenclatura deste subgrupo de doentes, que parecem constituir cerca de 5-10% das hepatites auto-imunes, tem oscilado entre *casos mistos*⁴, *overlap syndrome*⁵, *imunocolangite*⁶, *colangite auto-imune* e mais recentemente *colangiopatia auto-imune*³ termo este que parece ter na actualidade maior aceitação.

Os doentes com colangiopatia auto-imune, apresentam

características comuns às duas entidades caracterizando-se por colestase clínica e/ou bioquímica, anticorpo anti-nuclear (ANA) positivo, anticorpo antimitocondrial (AMA) negativo e elevação das gamaglobulinas.

As duas entidades, CBP e HAI, podem apresentar lesões muito semelhantes na histologia hepática. Os doentes com CAI apresentam lesões mistas, umas características de HAI e outras de CBP. Nalgumas situações o fragmento de tecido hepático mostra lesões típicas de CBP num local e de HAI noutra⁷.

Um dos aspectos mais importantes que nos permitem efectuar o diagnóstico definitivo de CAI poderá ser o padrão de resposta à corticoterapia, que na grande maioria de casos de CAI induz uma remissão bioquímica completa, semelhante ao que sucede na HAI.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Doente do sexo feminino de 54 anos de idade internada em Julho de 1993 por apresentar discrasia hemorrágica com epistaxes frequentes, púrpura dos membros inferiores e equimoses dispersas. Referia desde Outubro de 1992 a ocorrência de equimoses espontâneas com frequência, predominantemente nos membros inferiores além de hemorragias prolongadas após extracções dentárias que se mantinham durante 2-3 dias. Notou ainda o aparecimento de prurido nas mãos e região dorsal.

Nos antecedentes era de salientar hipertensão arterial medicada com Captopril, recurso ocasional a Bromazepam e ingestão de *produtos naturais* há cerca de dez anos. Negava consumo de bebidas alcoólicas.

Ao exame objectivo verificava-se a presença de estigmas de doença hepática crónica (aranhas vasculares), púrpura dos membros inferiores, várias equimoses dispersas e hepato-esplenomegalia de 2 cm. Não havia ascite nem adenopatias.

Laboratorialmente registava-se padrão de necrose hepatocelular, AST onze vezes o limite superior do normal (X LSN), ALT 7 X LSN, fosfatase alcalina e GGT 1.5-2 X LSN. Apresentava ainda elevação da gamaglobulina 29.9 g/L, prolongamento do T. de Protrombina 17.3/14 segundos e pancitopenia com 10.8 g/dl de hemoglobina, leucócitos totais de 2.700/mm³ e plaquetas 70.000/mm³.

Foram excluídas as infecções pelos vírus das hepatites B e C e outras causas de doença hepática crónica tais como défice de alfa1-antitripsina, doença de Wilson e hemocromatose. Os autoanticorpos revelaram anticorpo antimúsculo liso (AML) positivo com o título de 1/640. Os ANA, AMA, anti-LKM e anti-M2 eram negativos

bem como os anticorpos antiplaquetários. O teste de Coombs foi positivo.

A ecografia abdominal não revelou alterações e a endoscopia digestiva alta excluiu a presença de varizes esofágicas.

A biopsia hepática percutânea revelou *distorção da arquitectura devido a fibrose portal com formação de septos porto-portais e centro-portais: há áreas de regeneração nodular. No parênquima há necrose focal de hepatócitos e corpos eosinófilos bem como infiltração focal por células mononucleadas (linfócitos e plasmócitos) e escasso número de polimorfonucleares. Os espaços porta e septos têm intensa infiltração pelas células inflamatórias já referidas; há agregados linfóides. O epitélio de alguns ductos biliares têm lesões degenerativas com eosinofilia do citoplasma das células, hiperchromasia e pseudoestratificação nuclear; em relação com estes há, por vezes, granulomas epitelióides (Figura 1).*

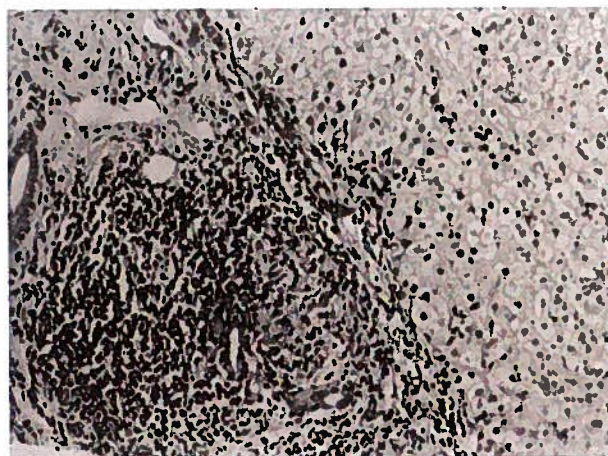


Fig. 1, caso 1 - Espaço porta; granuloma epitelióide em relação com ducto biliar lesado; folículo linfóide. H&E X 160

Diagnóstico: As alterações descritas são compatíveis com cirrose biliar primária em fase tardia; as lesões parenquimatosas são no entanto mais intensas do que é habitual nesta doença, pelo que sugerimos investigação de associação com outra etiologia.

Iniciou-se corticoterapia com 30 mg de Prednisolona, dado se ter concluído tratar-se de um quadro compatível com colangiopatia auto-imune.

Verificou-se um tipo de resposta bioquímica característico desta entidade, com resolução das queixas de prurido e da discrasia hemorrágica, normalização completa das provas hepáticas, da gamaglobulina, dos parâmetros hematológicos e redução significativa do título de AML para 1/80.

Dois anos após o início da corticoterapia mantém-se estacionária com a dose diária de 5 mg (Quadro I).

Quadro I - Principais características laboratoriais, com melhoria franca após o início da corticoterapia.

PREDNISOLONA



	28/7/93	3/8/93	19/8/93	25/10/93	15/12/93	28/7/94	12/4/95
AST <25 U/L	273	372	277	34	32	32	33
ALT <29 U/L	194	238	181	32	27	25	33
Bil T <17 mEq	15	18	19			0.4	
F Alc <90 U/L	123	144	139			83	88
GGT <38 U/L	56	71	67			47	43
T Protrombina	12/11	12.2/11	11.7/11	82%		85%	100
Proteínas g/L	79	81	80		67	64	63
Albumina g/L	36	34.3	40		40	43	41
Gamaglobulina g/L	25.7	29.9			10.7	7.0	8.3
Hemoglobina g/dl	10.6	11.9	12.1	13.7	13.8	13.2	12.9
Leucocitos mm ³	1890	2210	2310	5600	5100	4900	3800
Plaquetas mm ³	70000	81800	70800	121000	130000	117000	118000
AML	1/640					1/50	1/50

Caso 2

Doente do sexo feminino de 58 anos, doméstica, enviada à Consulta de Hepatologia, pela consulta de Reumatologia em Abril de 1993, por elevação das aminotransferases.

Apresentava o diagnóstico de artrite reumatóide e síndrome de Sjögren secundário diagnosticados há oito anos quando iniciara quadro de poliartrite de predomínio distal dos membros superiores, fenómeno de Raynaud, atrofia cutânea, ANA positivo com o título de 1/100, RA Test negativo, Waller Rose negativo, anticorpos anti-DNA negativo, anti-RNP positivo, anti-centrómero positivo forte, SSA negativo, SSB positivo e gamaglobulina 28.3 g/L. Os exames radiográficos das mãos mostravam sinais de artrite com erosões.

Efectuou terapêutica com Penicilamina até Julho de 1988 que terá suspenso por trombocitopenia (74.000 mm³). Até Março de 1992 fora medicada com Colchicina.

No momento em que nos foi enviada estava medicada desde há dois anos com Acemetacina, três vezes por semana.

Ao exame objectivo verificava-se secura evidente da mucosa bucal e queilite angular.

Não apresentava estigmas de doença hepática crónica, nem hepato-esplenomegalia.

Exames complementares: Ecografia abdominal sem alterações. Endoscopia digestiva alta sem a presença de varizes esofago-gástricas. Os marcadores do vírus da hepatite B mostravam positividade para o anti-HBc e para o anti-HBs, sendo o anti-VHC negativo.

Foi excluído hemocromatose, défice de alfa1-antitripsina, doença de Wilson.

Do ponto de vista bioquímico a AST era de 6 X LSN, a ALT 5 X LSN, a fosfatase alcalina 1.5 e GGT 2.5 X LSN e a gamaglobulina de 48 g/L. O ANA foi positivo 1/640, o AML e o AMA foram negativos.

Efectuou biópsia hepática em Outubro de 1993: *Tecido hepático com septos porto-portais, trabéculas espessas e*

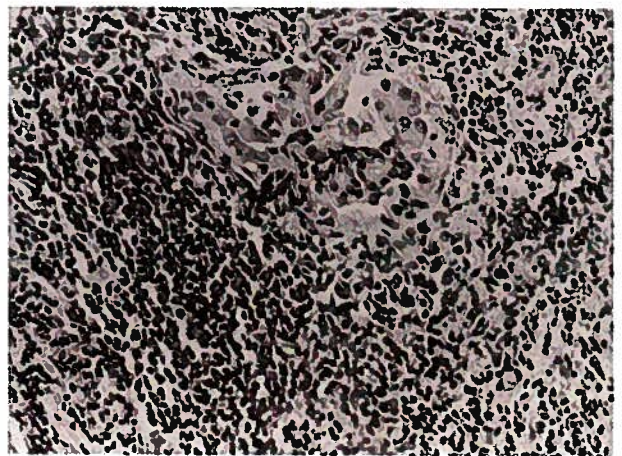


Fig. 2, caso 2 - Espaço porta com folículo linfoide; degenerescência e necrose do epitélio de um ducto biliar. H & E X 160

imagens de regeneração com formação de um nódulo; os espaços porta estão alargados por fibrose e infiltração densa por células mononucleadas e alguns granulócitos eosinófilos; há agregados linfoides e folículos com centros germinativos; O epitélio dos ductos biliares tem alterações degenerativas e necrose (Figura 2). A inflamação intra-acinar é intensa e constituída pelas células

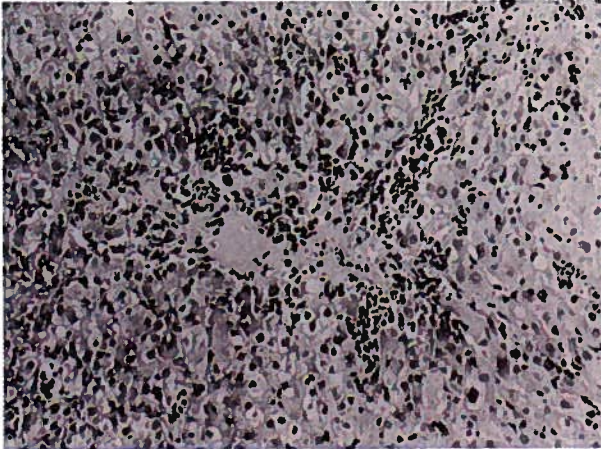


Fig. 3, caso 2 - Necrose focal e confluyente dos hepatocitos na zona 3 do ácino; intensa infiltração inflamatória. H & E X 160

acima referidas; há necrose focal e confluyente dos hepatocitos (Figura 3) e esteatose focal ligeira de pequenos e grandes vacúolos. Diagnóstico: os aspectos descritos são sugestivos de CBP em fase tardia. Sugerimos também investigação de linfoma apesar do estudo imunocitoquímico do infiltrado portal ter mostrado tratar-se duma população policlonal.

Depois de discutida a biópsia hepática e seu enquadramento clínico, bioquímico e imunológico, optou-se pelo diagnóstico de colangiopatia auto-imune.

De acordo com a Reumatologia iniciou terapêutica com Metilprednisolona na dose de 12.5 mg com normalização das provas hepáticas. Estas mantêm-se dentro dos valores normais após dois anos de terapêutica, com 7.5 mg de Metilprednisolona (Quadro II).

DISCUSSÃO

As duas doentes apresentadas enquadram-se ambas na entidade denominada colangiopatia auto-imune: sexo

feminino, meia idade, presença de fenómenos de auto-imunidade, histopatologia compatível e resposta favorável à corticoterapia.

O termo colangiopatia auto-imune (ou colangite auto-imune, *overlap syndrome*, *imunocolangite*) tem sido aplicado a uma entidade não muito frequente que inclui doentes com características clínicas, bioquímicas, imunoserológicas e anátomo-patológicas comuns à hepatite auto-imune e cirrose biliar primária.

Ambas as entidades afectam predominantemente mulheres de meia idade.

O diagnóstico de CBP baseia-se na conjugação da presença de colestase bioquímica, AMA positivo, anti-M2 positivo⁸ elevação da IgM sérica e lesões histológicas dos ductos biliares (colangite destrutiva crónica não supurativa).

No entanto, nalguns casos o diagnóstico diferencial com a HAI não é fácil visto o AMA ser negativo (5-10%)⁹ e a biópsia hepática revelar necrose marginal¹⁰. De outro modo o ANA e o AML podem ser positivos na CBP, habitualmente com títulos baixos.

A HAI do tipo I é uma entidade em que os doentes são epidemiologicamente idênticos à CBP (doentes do sexo feminino de meia idade), predominando do ponto de vista bioquímico o padrão de necrose hepatocelular com elevação das AST e ALT, sendo imunoserologicamente marcada pela positividade para o AML e ANA, habitualmente com altos títulos. A biópsia mostra geralmente necrose marginal significativa e infiltração portal. A resposta à corticoterapia, clínica e bioquímica é geralmente boa, algo diferente do que sucede na CBP¹¹.

Apesar do diagnóstico ser relativamente fácil de efectuar, algumas doentes colocam problemas de diagnóstico diferencial: cerca de vinte por cento dos doentes apresentam colestase bioquímica¹², por outro lado o AMA

Quadro II - Evolução laboratorial antes e depois da corticoterapia.

	METILPREDNISOLONA								
	3/3/90	7/11/90	20/2/92	5/3/93	19/4/93	28/10/93	17/2/94	25/5/94	17/5/95
AST <25 U/L	99	40	88	157	101	40	25	25	28
ALT <29 U/L	120	50	87	142	99	44	26	23	25
Bil T mg/dl				0.4					1.0
F. Alc <90 U/L		181		93	108		49	48	55
GGT <38 U/L	91		73	89	50		26	22	23
Albumina g/L				25					41
Gamaglobulina g/L	26			30				13	16
T.Protrombina				70%					97%
ANA			1/100		1/320				1/160

pode ser positivo em 20% das HAI. Têm sido descritas também importantes lesões histológicas dos ductos biliares¹³.

Os doentes com CAI parecem situar-se nestas zonas de fronteira entre CBP/HAI, i.e. com características mistas destas duas diferentes entidades.

A discussão não é no entanto pacífica nem se encontra ainda encerrada.

Em alguns doentes a situação parece sofrer uma modificação temporal: Colombato¹⁴ descreve uma doente com um quadro de CBP, AMA positivo com boa resposta ao ácido ursodesoxicólico e que posteriormente vem a desenvolver um quadro típico de HAI, com negatificação do AMA. Foi igualmente descrito outro caso de uma HAI tipo I clássica com boa resposta à corticoterapia que ao fim de sete anos evoluiu para um quadro clássico de CBP do ponto de vista bioquímico, imunológico e histológico¹⁵.

Estão descritos também alguns casos inicialmente classificados como *overlap syndrome/CAI* que mais tarde terão evoluído para CBP ou HAI¹⁶.

Em relação ao posicionamento nas doenças hepáticas crónicas as posições também não são concordantes: por exemplo Sheila Sherlock³ sugere que esta entidade se possa classificar como um subgrupo da HAI tipo 1, em que esta se apresenta com colestase bioquímica, ANA positivo e AMA negativo e lesões significativas dos ductos biliares na biópsia hepática. A terapêutica de eleição seria a corticoterapia.

Outros autores^{6,9} como Ishak¹⁷ consideram que se trata apenas de uma variante da CBP e contraídicam a corticoterapia.

A resposta ao ácido ursodesoxicólico é variável, por vezes semelhante ao que sucede na CBP⁹. Noutros casos não se verifica qualquer tipo de resposta a este fármaco¹⁴.

Alguns autores apontam o padrão de resposta à corticoterapia como permitindo o diagnóstico correcto de CAI. Apesar de na CBP se verificar a descida das provas hepáticas bioquímicas esta não é habitualmente muito pronunciada (aproximadamente 20% da AST e 40% na fosfatase alcalina)¹⁸ ao contrário da HAI tipo I. Como se pode reparar em ambas as nossas doentes a resposta bioquímica foi do tipo de HAI o que permitiria enquadrá-las na CAI.

No entanto, a não normalização das provas hepáticas com a terapêutica corticoide não deverá excluir o diagnóstico de CAI, uma vez que, em aproximadamente 10-20% das HAI não respondem à corticoterapia. Nalguns destes doentes, corticoresistentes tem sido tentado o

tratamento com Ciclosporina A, com alguma eficácia¹⁹.

A evolução das nossas doentes ao fim de dois anos de terapêutica, apesar da existência de cirrose hepática, tem sido boa, sem nenhum episódio de descompensação.

Do ponto de vista patogénico, sugere-se que a CBP, HAI e CAI façam parte do mesmo espectro de doenças mediadas imunologicamente através de um mecanismo patogénico idêntico. Na CBP e CAI as células epiteliais do ducto biliar seriam o alvo principal apesar dos hepatócitos também poderem ser destruídos. Na HAI os hepatócitos seriam as células alvo, podendo no entanto os ductos biliares ser também atingidos. Os mecanismos exactos não são no entanto conhecidos. Um aspecto interessante tem sido o achado da coexistência de lesões características de CBP e HAI na mesma biópsia²⁰.

São pois necessários mais estudos para elucidar a etiopatogenia a fim de clarificar a classificação, visto nem todos os autores estarem de acordo quanto à terminologia e características desta entidade (CAI).

BIBLIOGRAFIA

1. DATTA DV, SHERLOCK S, SCHEUER PJ: Post-necrotic cirrhosis with chronic cholestasis. *Gut* 1963; 4: 223-230
2. OKUNO T, SETO Y, OKANOUE T, TAKINO T: Chronic active hepatitis with histological features of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 775-779
3. BEN-ARI Z, DHILLON AP, SHERLOCK S: Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10-15
4. GEUBEL AP, BAGGENTOSS AH, SUMMERSKILL WJ: Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholestatic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology* 1976; 71: 444-449
5. LINDOR K, WIESNER RH, LARUSSO NF, DICKSON ER: Chronic active hepatitis: overlap with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. In: Czaja AJ, Dickson E, eds. *Chronic active hepatitis. The Mayo experience*. New York: Marcel Dekker, 1986: 171-187
6. BRUNNER G, KLINGE O: A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Deutsche Med Wochenschr* 1987; 112: 1454-1459
7. KLOPPEL G, SEIFERT G, LINDNER H, DAMMERMANN R, SACK H, BERG P: Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Virchows Arch* 1977; 373: 143-160
8. LINDENBORN-FOTINOS J, BAUM H, BERG PA: Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis: species and nonspecies specific determinants of M2 antigen. *Hepatology* 1985; 5: 763-769
9. LACERDA M, LUDWIG J, DICKSON E, JORGENSEN R, LINDOR K: Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 247-249
10. PORTMANN B, POPPER H, NEUBERGER J, WILLIAMS R: Sequential and diagnostic features in primary biliary cirrhosis based on serial histologic study in 29 patients. *Gastroenterology* 1985; 88: 1777
11. WRIGHT E, SEEFF L, BERK P, JONES A, PLOTZ P: Treatment of chronic active hepatitis: an analysis of three controlled trials. *Gastroenterology* 1977; 73: 1422-1433
12. SHOUVAL D, LEVIJ IS, ELIAKIM M: Chronic active hepatitis with cholestatic features. 1. A clinical and immunological study. *Am J*

Gastroenterol 1979; 72: 542-550

13. SHOUVAL D, ELIAKIM M, LEVIJ IS: Chronic active hepatitis with cholestatic features. 2. A histopathological study. Am J Gastroenterol 1979; 72:551-555

14. COLOMBATO L, ALVAREZ F, CÔTÉ J, HUET PM: Autoimmune cholangiopathy: The result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? Gastroenterology 1994; 107: 1839-1843

15. HORMMANS Y, PIREST, A BRENARD R, RAHIER J, GEUBEL AP: Autoimmune chronic hepatitis responsive to immunosuppressive therapy evolving into a typical primary biliary cirrhosis syndrome: a case report. J Hepatol 1994; 21: 194-198

16. JOHNSON P, MCFARÇANE I, EDDLESTON A: The natural course and heterogeneity of autoimmune type chronic active hepatitis. Sem Liver Dis 1991; 11: 187-196

17. GOODMAN Z, MCNALLY P, DAVIS D, ISHAK K: Autoimmune

cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. Dig Dis Sci 1995; 40: 1232-1242

18. MITCHISON H, BASSENDINE M, MALCOLM A, WATSON A, RECORD C, JAMES O: A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. Hepatology 1989; 10: 420-429

19. DUCLOS-VALLÉE, HADENGUE A, GANNE-CARRIÉ N, ROBIN E, DEGOTT C, ERLINGER S: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoreistance and effective treatment by cyclosporine A. Dig Dis Sci 1995; 40: 1069-1073

20. SAEKI R, KANEKO S, TERASAKI S, et al: Mixed types of chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis associated with the anti-phospholipid antibody syndrome: a case report. Hepatogastroenterology 1993; 40: 499-501