

ARTROPATIA ASSOCIADA À CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

PEDRO P. MARQUES, JORGE DA FONSECA, PEDRO GONÇALVES, FRANCISCO C LEAL

Departamento de Medicina Interna, Serviço de Gastrenterologia e Reumatologia. Hospital Garcia de Orta. Almada

RESUMO/SUMMARY

Apresentam-se dois casos clínicos de Cirrose Biliar Primária (CBP), em que as manifestações articulares precederam o diagnóstico da doença Hepática. Discutem-se as características da Artropatia associada à CBP e o actual papel da Corticoterapia neste grupo de doentes.

Palavras-chave: Cirrose Biliar Primária; Artrite; Corticosteróides

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS - ASSOCIATED ARTHRITIS

We present two cases of Primary Biliary Cirrhosis (PBC) in which joint manifestations preceded the diagnosis of liver disease. The authors discuss the clinical features of PBC - associated arthritis the current role of corticosteroids in this subset of patients.

Key words: Primary Biliary Cirrhosis; Arthritis; Corticosteroid

CASO CLÍNICO Nº 1

Doente do sexo feminino de 60 anos, raça branca, referenciada em 1987 à consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria por artralgiias e tumefacção das pequenas articulações das mãos (interfalângicas proximais, metacarpofalângicas) e punhos, de características inflamatórias e queixas sugestivas de Fenómeno de Raynaud nas mãos. Apresentava rigidez articular matinal superior a 60 minutos. Foi instituída corticoterapia, verificando-se uma melhoria significativa do quadro clínico. Durante 12 anos a doente manteve-se sob corticoterapia e com Buflomedil, tendo igualmente sido instituída terapêutica, de forma intermitente, com Cloroquina e Sulindac.

Em Setembro de 1998 a doente foi referenciada à consulta de Gastrenterologia do Hospital Garcia de Orta por elevação das aminotransferases, fosfatase alcalina (FA)

e gama-glutamil transpeptidase (g-GT). A doente referia, desde há um ano, adinamia, sem outras queixas acompanhantes, nomeadamente prurido. Encontrava-se medicada com Prednisolona na dose de 5 mg/dia e Buflomedil (600 mg dia).

Na observação, o exame osteoarticular evidenciava subluxação da última falange do primeiro dedo da mão esquerda (Figura 1), com dor bilateral à palpação dos punhos, sem evidência de limitações da mobilidade activa ou passiva. Sem outras alterações articulares. O restante exame objectivo era normal, não havendo, nomeadamente, evidência de icterícia, hiperpigmentação (Melanose), hepatomegália ou outros sinais de doença hepática.

Nos exames laboratoriais, salienta-se uma elevação FA e g-GT desde 1994, inicialmente de forma intermitente, nunca ultrapassando os 50% do valor de referência (vr). As aminotransferases encontravam-se elevadas desde 1997,



Fig. 1 - Sub-luxação da última falange do primeiro dedo da mão esquerda.

nunca ultrapassando duas vezes o vr, com um predomínio da ALT em relação à AST. Não se verificava elevação sérica do colesterol ou triglicéridos e a serologia para vírus hepatotrópicos (VHA, VHB e VHC) era negativa. No respeitante ao estudo imunológico (Quadro I), encontravam-se presentes no soro, anticorpos anti-Ribonucleoproteína (Ac. Anti-U1-RNP) e anticorpo anti-Mitocondrial (Ac. AM2), este último em elevado título.

Quadro I - Estudo Imunológico - Caso nº 1

Ac AM2	++++
ANA	+(1/500-1/1000; homogéneo)
RA test	+
Waalser Rose	+(1/128)
Ac anti U1RNP	+
Ac anti ML	+
Ac anti-SSA (Ro)	-
Ac-SSB (La)	-
Ac anti Sm	-
Ac anti centrómero	-
Ac anti ScL 70	-
Ac anti DNA nativo	-

O radiograma das mãos evidenciava lesões geólicas nas extremidades proximais dos primeiros metacárpicas e alterações degenerativas discretas das articulações interfalângicas distais. Sem outras alterações significativas. A ultrasonografia abdominal evidenciava um quisto biliar no seguimento VII.

A doente foi submetida a uma biópsia hepática que mostrou ductopénia nos espaços porta (figura 2), permeação focal dos ductos biliares por células

inflamatórias mononucleadas e fibrose muito ligeira em alguns espaços porta, aspectos histológicos compatíveis com CBP em estágio 3 (figura 3).

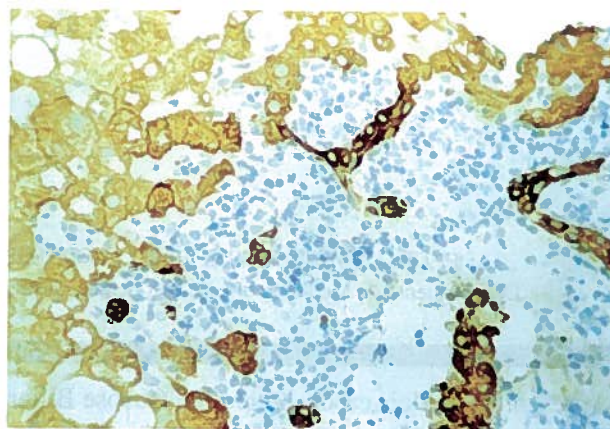


Fig. 2 - Marcação imunohistoquímica para citoqueratinas (AE1-AE3). Evidência de destruição dos ductos biliares pelo infiltrado linfóide.

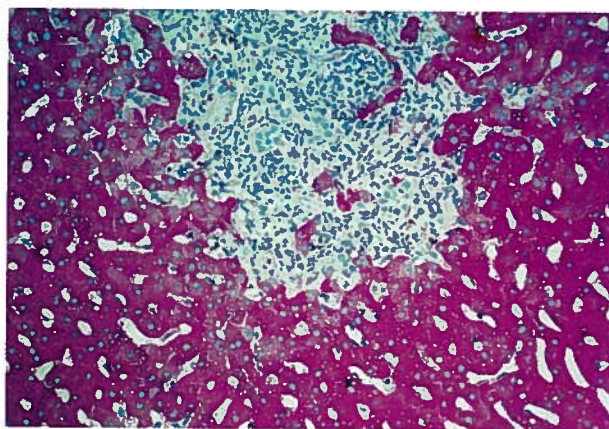


Fig. 3 - Fibrose e inflamação nos espaços porta. CAB (Chromothope aniline blue).

CASO CLÍNICO Nº 2

Doente do sexo feminino de 49 anos, raça branca, referindo desde há cerca de dez anos, artralgias e tumefacção ao nível das pequenas articulações das mãos (interfalângicas proximais e distais, metacarpofalângicas) e punhos. Apresentava rigidez matinal inferior a 30 minutos. As queixas dolorosas evoluíam por surtos de agudização, facilmente controláveis com o recurso aos anti-inflamatórios não esteróides.

Apresentava, ainda, adinamia desde há quatro anos, prurido generalizado, intermitente, com três anos de evolução e lombalgias mecânicas esporádicas.

Seguida em consulta de Reumatologia desde Setembro de 1997, foi referenciada à consulta de Gastroenterologia

em Outubro de 1998, por apresentar elevação persistente da enzimologia hepática, com Ac. AM2 presente no soro.

Dos antecedentes salienta-se colecistectomia por litíase vesicular há 15 anos e Esofagite Péptica. Encontrava-se medicada com omeprazol (20 mg po dia) e paracetamol (1 gr, de acordo com queixas articulares).

Na observação, de referir a presença de nódulos de Bouchard e de Heberden, a ocorrência de dor na palpação de ambos os punhos, que contudo, não apresentam limitação da mobilidade activa ou passiva. Sem outras alterações articulares. A restante observação era normal não havendo evidência, nomeadamente, de icterícia, hepatomegália ou outros sinais de doença hepática.

Nos exames laboratoriais salienta-se uma elevação da FA e g-GT, até 4x o vr, desde 1995. As aminotransferases encontravam-se elevadas desde 1996, não ultrapassando 3x o vr, com um predomínio da ALT em relação à AST. Salienta-se ainda a presença de hipercolesterolemia persistente, sendo a serologia para vírus hepatotrópicos (VHA, VHB e VHC) negativa. O estudo imunológico (Quadro II) permitiu a detecção de factores reumatóides no soro.

Quadro II - Estudo Imunológico - Caso nº 2

Ac AM2	+
RA test	+
Waler Rose	+
ANA	+(1/160; mosqueado)
p-ANCA; c-ANCA	-
Ac anti-SSA (Ro)	-
Ac anti-SSB (La)	-
Ac anti-U1 RNP	-
Ac anti Sm	-
Ac anti ScL 70	-

O estudo radiológico das mãos revelou ligeiras alterações degenerativas bilaterais nas articulações interfalângicas proximais e distais. Os radiogramas das mãos e pés não revelaram lesões geólicas nem erosivas. O radiograma da coluna lombar mostrou uma discreta escoliose lombar. A ultrasonografia abdominal evidenciou hemangioma no seguimento VII, confirmado posteriormente por Cintigrafia com eritrócitos marcados.

Foi submetida a biópsia hepática, observando-se infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário centrado nos ductos, com proliferação ductular e existência de necrose tipo *piece-meal*. As alterações histológicas descritas eram

consistentes com CBP, em estágio 2 (Figura 3).

DISCUSSÃO

A CBP é uma entidade nosológica de causa desconhecida, com uma provável base autoimune, tendo na sua génese factores genéticos e factores ambientais que originam alterações da imunidade celular e humoral, conduzindo a uma destruição dos ductos biliares intralobulares e septais¹⁻³.

A sua prevalência em Portugal estima-se em 400-1500 casos (40-150 casos/milhão habitantes), atinge preferencialmente o sexo feminino (9:1), com uma idade média de 50 anos, podendo no entanto abranger uma ampla faixa etária¹⁻³. Actualmente, cerca de 25% dos diagnósticos são efectuados em doentes assintomáticos, na consequência de investigação da alterações analíticas¹.

O diagnóstico é estabelecido com base na demonstração de uma colestase intra-hepática (clínica e/ou laboratorial), na existência de anticorpos anti mitocondriais positivos e numa histologia hepática compatível. O Ac. AM2 tem uma elevada sensibilidade e especificidade (90-95% e 98%, respectivamente) sendo frequente a coexistência de outros autoanticorpos, nomeadamente o anticorpo anti-Músculo Liso (Ac. anti-ML) e os anticorpos anti-nucleares (ANA)^{1,3}.

Existem ainda duas entidades nosológicas como variantes da CBP: A síndrome de sobreposição (*Overlap Syndrome*), com critérios comuns à CBP e à Hepatite Autoimune e a Colangiopatia Autoimune, com aspectos histológicos idênticos à CBP mas com Ac. AM2 negativos^{4,5}.

As manifestações articulares associadas à CBP ocorrem em cerca de 20% (4-50%) dos casos^{1,6,7}. É frequente a coexistência da CBP com outras doenças autoimunes, nomeadamente com algumas de elevada expressão articular como a Artrite Reumatóide, que, em algumas series, pode corresponder a 50% das manifestações articulares da CBP^{6,8}.

A artrite associada à CBP é uma forma única de artropatia, caracterizada por envolvimento inflamatório discreto, simétrico, atingindo preferencialmente as pequenas articulações das mãos (metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e distais), punhos e, menos frequentemente, os joelhos e tibiotársicas^{6,9,10}.

Habitualmente, verifica-se a existência de um período de intensificação das queixas, com uma duração variável de semanas a meses, seguido de um período de resolução, mais ou menos longo, não se associando a deformações e a recorrência⁶.

Radiologicamente, entre outras, podem ser observadas

discretas lesões ósseas erosivas ao nível das grandes e pequenas articulações^{6,9,10-12} (Quadro III).

Quadro III - Aspectos Radiológicos da artrite associada à CBP (6)

- Erosão óssea cortical assimétrica
- Atingimento das pequenas articulações distais das mãos
- Diminuição da interlinha articular
- Osteoartropatia hipertrófica
- Osteopenia
- Lesão lítica medular (por depósito de colesterol)
- Necrose avascular da cabeça do Fémur ou do Úmero
- Condrocalcinose.

A artropatia associada à CBP raramente antecede o diagnóstico da doença hepática, ao contrário do que sucedeu nos dois casos clínicos descritos. Em cerca de 80% dos casos, o diagnóstico de CBP precede o da artrite e o aparecimento desta não tem qualquer relação com o estadio evolutivo da doença hepática⁶.

Tal como outras manifestações autoimunes, a artrite não responde ao ácido ursodesoxicólico, utilizado na terapêutica da CBP¹³. O papel da Corticoterapia é controverso, em virtude de poder agravar a Osteopenia, frequentemente observada nestes doentes, nomeadamente ao nível do esqueleto axial¹³. No entanto têm surgido indicações de que a associação de Bifosfonatos poderá impedir este efeito indesejável da Corticoterapia¹⁵.

Ambos os doentes descritos, apresentam doença articular ligeira, não reunindo, até agora, critérios para o diagnóstico de Artrite Reumatóide (segundo o ACR – Colégio Americano de Reumatologia)¹⁶. A doente descrita no primeiro caso apresentaria, de início, doença articular mais grave e seria susceptível de reunir então critérios de diagnóstico para a Artrite Reumatóide. Iniciou, nessa ocasião, terapêutica de fundo com cloroquina, assumindo-se que a doente possa ter tido uma excelente resposta à medicação, permanecendo apenas com uma discreta actividade da doença, sem limitação funcional, sem deformidade e sem lesão radiológica significativa. Outra hipótese a considerar seria a de que a doença articular da doente corresponderia à artropatia associada à CBP, sendo então mais facilmente explicável a favorável situação articular da doente.

Em ambos os casos descritos, a artropatia associada à CBP, é uma explicação plausível para a doença articular.

É importante realçar que em doentes com queixas articulares atípicas, não facilmente enquadráveis nas entidades nosológicas mais frequentes, se deva obter uma avaliação laboratorial periódica que inclua a enzimologia hepática. Caso se verifique um padrão laboratorial de colestase, a hipótese de CBP deve ser considerada^{9,17}.

BIBLIOGRAFIA:

1. LINDOR KD: Primary Biliary Cirrhosis. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders, 1998:1275-83
2. Primary biliary cirrhosis. In Sherlock S, Dooley J, editors. Diseases of the Liver and Biliary system. London: Blackwell Science, 1997:239-252
3. LIBBY ED, KAPLAN MM: Chronic cholestatic disorders. In: Brandt LJ, editor. Clinical practice of Gastroenterology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999:929-937
4. CHAZOILLERES O, WENDUM D, SERFATY L et al: Primary Biliary Cirrhosis -Autoimmune Hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 1998;28(2):296-301
5. CZAJA AJ: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. Hepatology 1998;28(2):360-5
6. DUFFY J. Arthritis and Liver disease. In: McCarty DJ, Koopman WJ, editors. Arthritis and allied conditions. Malvern: Lea & Febiger, 1993:1111-4
7. KATZ JP, LICHTENSTEIN GR: Rheumatologic manifestations of gastrointestinal diseases. Gastroenterology Clinics North America 1998 ; 27(3): 533-62
8. BRAUN J, SIEPER J: Rheumatologic manifestations of gastrointestinal disorders. Current Opinion Rheumatology 1999;11(1):68-74
9. LAURITSEN K, DIEDERICHSEN H: Arthritis in patients with antimicrobial antibodies. Scandinavian Journal Rheumatology 1983;12(4):331-5
10. MARX WJ, O'CONNELL DJ: Arthritis of primary biliary cirrhosis. Archives Internal Medicine 1979;139(2):213-6
11. MILLS PR, VALLANCE R, BIRNIE G, QUIGLEY EM, MAIN NA: A Prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. Clinical Radiology 1981;32(3):297-302
12. O'CONNELL DJ, MARX WJ: Hand changes in primary biliary cirrhosis. Radiology 1978;129(1):31-5
13. ZUKOWSKI TH, JORGENSEN RA, DICKSON ER, LINDOR KD: Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. American Journal of Gastroenterology 1998;93(6):958-61
14. ISAILA G, DI STEFANO M, ROGGIA C, ARDISSONE P. Bone disorders in cholestatic liver diseases. Forum (Genova) 1998 ; 8(1): 28-38
15. WOLFHAGEN FH, VAN BUUREN HR, DEN OUDEN JW et al: Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid treated primary biliary cirrhosis. Journal of Hepatology 1997; 26:325-30
16. ARNETT FC et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315
17. GOLDENSTEIN C, RABSON AR, KAPLAN MM, CANOSO JJ: Arthralgias as a presenting manifestation of primary biliary cirrhosis. Journal Rheumatology 1989;16(5):681-4