

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTO-IMUNE NUM ADULTO COM HEPATITE CRÔNICA ACTIVA

FERNANDO MOREIRA, CARLOS VASCONCELOS, PINHO PEREIRA, J.P. MOREIRA DA SILVA, LUÍSA TORRES, CARLOS SARAIVA

Serviço de Medicina 2. Hospital Geral Santo António. Porto.

RESUMO

Apresentação de um caso clínico em que se associam um déficite selectivo de IgA, anemia perniciososa, hepatite crónica activa, diabetes mellitus insulino-dependente e hipogonadismo. Estabelecido o diagnóstico de Síndrome Poliglandular Auto-imune, discute-se a dificuldade em inclui-lo em qualquer dos tipos da classificação proposta por Neufeld.

SUMMARY

Polyglandular auto-immune syndrome in a adult with chronic active hepatitis

We present a case report with IgA deficiency, pernicious anemia, chronic active hepatitis, insulin-dependent diabetes mellitus and hypogonadism. A diagnosis of Polyglandular Auto-immune Syndrome was done and we discuss the difficulty in including this particular case in any of the types of the Neufeld's classification of Polyglandular Auto-immune Disease.

INTRODUÇÃO

A presença no mesmo doente de Imunodeficiência (défice selectivo de IgA), Auto-imunidade (diabetes MIND, anemia perniciososa, hepatite crónica activa) e Poliendocrinopatia (hipogonadismo, diabetes MIND), pode parecer rara, mas é sabido que mais de 1/4 dos doentes com hipofunção de uma glândula, têm evidência de outras doenças auto-imunes endócrinas e não endócrinas¹. Aliás, a ocorrência concomitante de doença auto-imune endócrina e não endócrina é mais frequente do que o envolvimento isolado de um órgão por patologia auto-imune². Invulgar, é, observar-se no mesmo doente, a associação exuberante de hipofunção de vários órgãos.

Desde há muito tem havido a preocupação de classificar estes quadros clínicos sob uma designação que fosse capaz de reunir, quer a enorme variedade das manifestações clínicas quer o mecanismo etiopatogénico comum. Neufeld e al³, em 1980, propuseram a denominação de Síndrome Poliglandular Auto-imune, que adquiriu o maior consenso. A dificuldade em caracterizar este síndrome, devido à sobreposição de entidades clínicas, levou os mesmos autores, a distinguir, logo de início, 3 categorias — tipo I, II e III.

hipersegmentares. Biópsia gástrica — gastrite atrófica do fundo e constatou-se acloridria pela prova da pentagastrina. Não foi efectuado o teste de Schilling e na altura as transaminases, desidrogenase láctica e albumina eram normais.

Após terapêutica com Vitamina B₁₂ teve resposta hematológica completa (Quadro 2).

O estudo imunológico efectuado, mostrou um défice selectivo de IgA sérico (< 5 mg/dl) e secretor (1,4 mg/dl). Em quatro determinações espaçadas no tempo, a IgG e IgM foram sempre normais e as pesquisas do anticorpo anti-célula parietal, músculo liso, anti-nuclear e anti-mitocondria, foram negativos. Fenotipo HLA — A₃ A₂₄ B₇ B₂₂ D_{r7}.

Em Janeiro de 84 é readmitida por cetoacidose diabética, controlada com 35 U de insulina lenta/dia. Desde então, tem amenorreia que persiste durante meses e sem resposta à terapêutica com Progesterona.

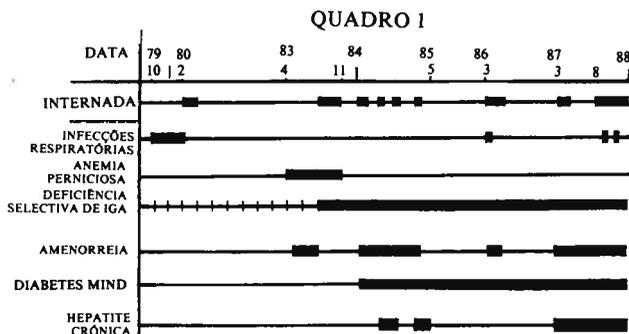
O estudo endocrinológico revelou:

T₃ — 0,88 ng/ml T₄ — 6,9 g/ml TSH — 2,6 U/ml
FSH — 5,25 mU/ml
LH — 5,6 mU/ml
Prolactina — 20,97 ng/ml

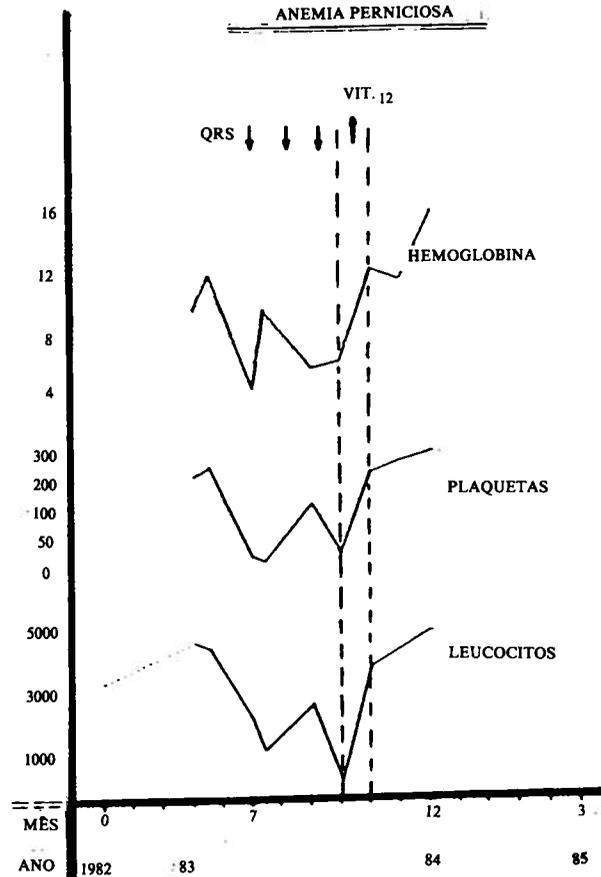
CASO CLÍNICO

A.P.O.B., sexo feminino, caucasiana, 28 anos, com infecções respiratórias de repetição desde os 16 anos, é internada no HGSA em 1980 por Pneumonia, tendo sido diagnosticado bronquiectasias.

Em Março de 83 surgem sintomas gerais, epigastralgias e posteriormente gengivorragias. É documentada uma anemia macrocítica (hemoglobina — 8,8 e volume globular médio — 128). O seu estado geral deteriora-se, sendo admitida neste Hospital em Agosto de 83 por pancitopenia grave (hemoglobina — 3,7; leucocitos — 1700; plaquetas — 26000). Miелоgrama — hiperplasticidade com megaloblastose e neutrofilos



QUADRO 2
ANEMIA PERNICIOSA



Progesterona — 0,0 ng/ml Estradiol — 41 ng/ml
Com as provas de estimulação com LHRH e TRF (*releasing factors*), foram obtidos resultados dentro dos parâmetros normais.

Em Março do mesmo ano é diagnosticada uma Hepatite (transaminases: GOT — 584 e GTP — 722). O HbsAg era negativo e as células LE e anticorpos anti-nucleares também negativos.

A biópsia hepática revelou manutenção da arquitetura, com infiltrado mononuclear nos espaços porta e sem sinais de sofrimento do hepatócito. Ao fim de 2 meses houve normalização das transaminases, tendo sido efectuada, nesta fase, nova biópsia hepática que revelou idênticas características histológicas.

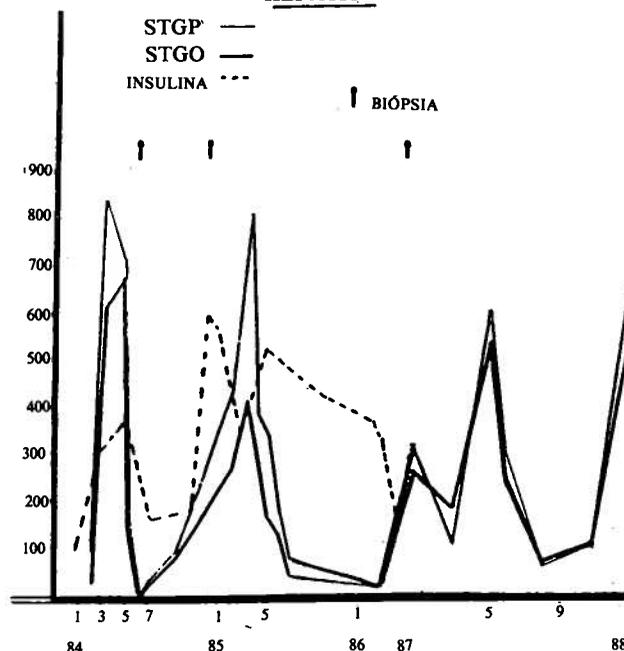
Em Fevereiro de 85 é constatado novo surto de citólise (GOT — 410 e GGP — 787). Nova biópsia hepática revela fibrose nos espaços porta com infiltrado mononuclear e tumefacção do hepatócito com alguns fenómenos de necrose fragmentar (*piece-meal necrosis*) e conservação da arquitectura. Todas as biópsias foram classificadas como Hepatite Crónica Lobular.

Acompanhando esta variação das transaminases, a doente teve dois episódios de coma hipoglicémico e uma cetose diabética, que obrigaram a modificações da dose de insulina (Quadro 3 e 4).

A partir desta data, a doente mantém-se clinicamente estável, com enzimas hepáticas moderadamente elevadas, até Março de 87, altura em que surge novo surto de citólise.

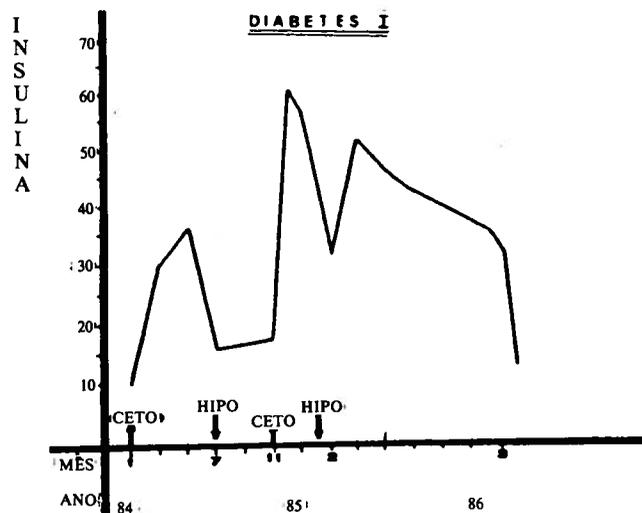
Em Agosto de 87 instala-se uma marcada degradação do estado geral, acompanhada de ascite, edemas e alterações da função hepática (albumina — 2,4; tempo de protrombina —

QUADRO 3
HEPATITE



QUADRO 4

DIABETES I



+ 8,° que o controle). No decurso da corticoterapia então iniciada (prednisolona — 1 mg/kg/dia), desenvolveu candidíase oral e 2 pneumonias por hemophilus influenza.

Falece em Janeiro de 88 em encefalopatia hepática.

DISCUSSÃO

O déficit selectivo de IgA é a imunodeficiência mais comum (1/500), frequentemente associada a infecções respiratórias, mas raramente a doença pulmonar grave, tal como bronquiectasias, e, por mecanismos ainda desconhecidos, a doenças auto-imunes, nomeadamente a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso e o síndrome poliglandular⁴.

Esta doente apresenta, quer manifestações específicas do déficit selectivo de IgA — infecções — quer de patologia

Características clínicas do síndrome poliglandular

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Idade	Infância	Adulto	
HLA	Nenhum	B ₈ -Dr ₃ -Dr ₃	
Doenças	Addison (10-11%) Anemia Perniciosa (13-15%) Diabetes Mellitus (2-4%) Hipogonadismo (12-17%) Vitiligo (8-9%) Hipoparatiroidismo (82%) Candidíase crónica mucocutânea (73-70%) Hepatite crónica activa (11-13%) Alopécia (26-32%) Síndrome Malabsorção (22-24%)	Addison (100%) Anemia Perniciosa (1%) Diabetes Mellitus (52%) Hipogonadismo (3,5-3,6%) Vitiligo (4,5%) D. Celíaca (n.d.) Miastenia Gravis (n.d.)	Doença da Tireoide sem Addison e uma das seguintes: Diabetes Mellitus Anemia Perniciosa Vitiligo ou Alopécia

Adaptado de Heufeld et al.³

auto-imune — anemia perniciosa, diabetes mellitus, hepatite crónica activa e hipogonadismo.

A anemia perniciosa é uma doença do velho, sendo rara abaixo dos 30 anos. Neste grupo etário associa-se frequentemente a doenças auto-imunes com expressão mais exuberante e atingindo outros órgãos.

A diabetes mellitus constitui um problema importante da doente. Os grandes desequilíbrios metabólicos que ocorreram correlacionaram-se com as oscilações da actividade inflamatória hepática, obrigando a cuidadoso manuseamento de insulina. A cetoacidose ocorreu consentaneamente com o aumento da citólise e, quando esta diminuiu, surgiram episódios de hipoglicemia que exigiram a diminuição das doses de insulina (Quadro 3).

A diabetes mellitus é uma doença endócrina que atinge uma faixa da população, com terreno genético susceptível (HLA, B₈, Dr₃, Dr₄), sujeita a determinada agressão ambiental (p.ex. Coxsackie B) e traduzida por manifestações auto-imunes (anticorpos anti-células das ilhotas de Langerhans, imunidade celular) que levam à destruição das células produtoras de insulina.

Dois pontos são de salientar: 1.º o grupo etário desta doente não é o mais comum, visto que, na maioria das vezes surge na 2.ª infância e na adolescência; 2.º esta doente não apresenta os antigénios HLA mais comumente associados à DMIND. Os diabéticos HLA B7, como o presente caso, parecem constituir uma população distinta nos quais há uma maior incidência de outras endocrinopatias⁵.

Na doente ocorreram longos períodos de amenorria. Os níveis normais de T₃, T₄, TSH e T₃ uptake permitiram a exclusão de doença da tireoide. A prova de progesterona negativa, a prolactina normal, os níveis baixos de progesterona e estradiol e a FSH e LH normais permitem a exclusão de insuficiência ovárica primária. As provas de estimulação excluíram doença de hipofise. A doente teve hemorragia após a administração de estrogénio mais progesterona. Conclui-se por hipogonadismo de causa hipotalâmica, situação esta que aparece muitas vezes associada a deficiências endócrinas poliglandulares de natureza auto-imune⁶.

Os resultados das 3 biópsias hepáticas realizadas, foram classificadas como Hepatite Crónica Lobular, o que foi motivo de discussão, dado que algumas das características histológicas poderiam sugerir o diagnóstico de Hepatite Crónica Activa.

O diagnóstico diferencial entre H.C.L. e H.C.A. era de extrema relevância, já que a 1.ª é um quadro de evolução benigna, tal como descrita por Popper e Scheur⁷, enquanto que a H.C.A. tem um prognóstico mais grave e obrigaria a uma abordagem terapêutica capaz de aumentar a susceptibilidade a infecções graves e desequilíbrios metabólicos da diabetes.

Foi decidido tomar uma posição de vigilância, tendo a doente mantido função hepática clinicamente estável durante 3 anos, após o que se instalou deterioração progressiva. Apesar da introdução da corticoterapia, veio a falecer 9 meses mais tarde.

Esta evolução clínica, indicou-nos claramente tratar-se de uma Hepatite Crónica Activa.

Com os dados disponíveis não é possível excluir a hipótese de Hepatite Crónica Activa não A não B, pois a evolução por surtos, ausência de autoanticorpos e histologia tipo lobular, são consistentes com a hipótese. Apesar disso, no contexto auto-imune da restante patologia e aceitando a possibilidade de Hepatite Crónica Activa ser de etiologia auto-imune, seriam de excluir os tipos II e III da classificação de Neufeld do Síndrome poliglandular Auto-imune. No entanto a inclusão no tipo I é dificultado pela idade adulta desta doente e ainda pela ausência de hipoparatiroidismo, candidíase mucocutânea e d. de Addison, que constituem as manifestações predominantes deste grupo, bem como a raridade da diabetes mellitus neste mesmo, levantando sérias dificuldades à inclusão deste Síndrome Poliglandular Auto-imune em qualquer dos 3 tipos.

Este caso clínico parece poder ilustrar uma limitação do sistema de classificação de Neufeld, particularmente em relação à questão de a hepatite crónica activa não se limitar eventualmente apenas aos casos tipo I e de início na infância.

BIBLIOGRAFIA

- EINSENBARTH G.S., LEOVITZ H.E.: Mini review: Immunogenetics of the polyglandular failure syndrome. *Life Sci* 1978; 22: 1675-1684.
- TRENCE D.L., MARLEY J.E., HANDWERGER B.S.: Polyglandular Auto-imune Syndrome. *Am J Med* 1984; 77: 107-116.
- NEUFELD M., MACLAREN N.K., BLIZZARD R.M.: Polyglandular Auto-imune Syndrome. *Pediatr Ann* 1980; 9: 154-162.
- ROSEN F.S., et al.: The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1984; 311: 235-300.
- HANDWERGER B.S., FERNANDES G., BROWN D.M.: Immune and auto-immune aspects of diabetes mellitus. *Hum Pathol* 1980; 11: 338-352.
- NEUFELD M., MACLAREN N.K., BLIZZARD R.M.: Two types of auto-immune Addison's disease associated with different polyglandular auto-immune syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 355-362.
- POPPER H., SCHAFFNER F.: The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 284: 1154-1156.

Pedido de Separatas:
Fernando Moreira
Serviço de Medicina 2
Hospital Geral Santo António
4200 Porto