

CASO CLÍNICO

CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA ASSOCIADA A ARTRITE REUMATÓIDE E SÍNDROME DE SJÖGREN

Maria do Rosário Vieira, J. Picão Fernandes, Manuela Pecegueiro, Amélia Baptista e Estela Monteiro

Serviço de Medicina 2. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal

RESUMO

Uma doente de 44 anos de idade, com artrite reumatóide com 4 anos de evolução e queixas recentes de queratoconjuntivite seca, desenvolveu um quadro de icterícia colestática e é internada três meses depois. Foi feito o diagnóstico de C.B.P., baseado em dados de ordem clínica e bioquímica, na presença do anticorpo antimitocondrial e nos aspectos da biópsia hepática. Discutem-se os elementos mais importantes do diagnóstico desta doença e o seu diagnóstico diferencial com outras situações de colestase. A associação de C. B. P. com artrite reumatóide e síndrome de Sjögren é analisada e são focados aspectos da sua etiopatogenia.

A cirrose biliar primária (C.B.P.) — colangite destrutiva crónica não supurativa (Rubin et al 1965) — é uma doença hepática crónica, quase exclusiva do sexo feminino, de início insidioso, e com características de uma síndrome colestática (Ahreus et al 1950; Sherlock 1959; Sherlock e Scheuer 1973). O diagnóstico baseia-se na história clínica, nas provas laboratoriais de colestase, na presença no soro do anticorpo antimitocondrial (Walker et al 1965; Doniach et al 1966; Klatskin e Kantor 1967) e nos aspectos da biópsia hepática (Sherlock 1959; Scheuer 1967). Actualmente, só com extrema raridade o diagnóstico é feito por laparotomia.

A cirrose biliar primária tem sido descrita em doentes com outras doenças associadas: síndrome de Sjögren (Golding e Bown 1970; Alarcon-Segóvia et al 1973), síndrome CRST (Reynolds et al 1971), artrite reumatóide, dermatomiosite, tiroidite e colite ulcerosa (Sherlock e Scheuer 1973).

Neste artigo descreve-se uma doente com cirrose biliar primária associada a síndrome de Sjögren com artrite reumatóide.

CASO CLÍNICO

C. S., do sexo feminino, de 44 anos de idade, solteira, foi internada em Maio de 1978 no Serviço de Medicina 2, Hospital de Santa Maria, por icterícia. Oito meses antes do internamento, em Outubro de 1977, refere o aparecimento de prurido generalizado de agravamento progressivo e a partir de Janeiro de 1978 começa a notar escure-

cimento generalizado da pele que se foi acentuando. Em Fevereiro de 1978 nota pela primeira vez a presença de icterícia das escleróticas. A cor das fezes era normal e a doente não tinha dores abdominais ou febre. Foi então submetida a colecistografia oral que mostrou visualização da vesícula e ausência de imagens sugestivas de cálculos. Na altura refere discreta astenia e anorexia tendo emagrecido cerca de 4 kg desde o início da doença. Em virtude da persistência e intensificação da icterícia, foi internada para avaliação. Nos dias que precederam o internamento começou a sentir secura da mucosa bucal.

Da história progressiva há a registar, nos cinco anos anteriores, a presença de poliartalgias das pequenas articulações, especialmente das mãos, acompanhadas de impotência funcional e rigidez matinal. Foi feito o diagnóstico de artrite reumatóide, baseado em dados clínicos, laboratoriais e radiológicos. Passou a ser medicada com indometacina, fenilbutazona e corticosteroides. Não havia evidência de ingestão recente de outros medicamentos e a doente negava contactos com doentes ictericos, transfusões de sangue e hábitos alcoólicos.

A observação mostrava uma doente ligeiramente emagrecida, com icterícia moderada e hiperpigmentação generalizada. A tensão arterial era 120/80 mmHg e o exame cardiopulmonar normal. O abdomen tinha configuração normal, sem circulação colateral visível, sem sinais de ascite e sem hepatoesplenomegália. Não se observavam telangiectasias, eritema palmar ou outros sinais de doença hepática crónica. Notava-se moderada atrofia dos músculos interósseos de ambas as mãos e discreta deformação das articulações interfalângicas, sem desvio cubital.

Os exames laboratoriais mostravam: hemoglobina 11,6 g/100 ml com 3 840 000 eritrocitos, VS 115 mm à 1.^a hora, glicémia em jejum 90 mg/100 ml, ureia 26 mg/100 ml, urina normal, V.D.R.L. negativo, colesterol total 262 mg/100 ml e lípidos totais 1535 mg/100 ml. A transaminase oxaloacética era 390 mU/ml, a transaminase glutâmico-piruvica 222 mU/ml, a bilirrubina conjugada 2,3 mg/100 ml e a total 4,2 mg/100 ml, a fosfatase alcalina 404 mUI/ml, o tempo de protrombina 100 %, as proteínas totais 8,5 g/100 ml com 3,0 g/100 ml de albumina e 3,0 g/ml de γ globulina. A imunoelectroforese mostrou aumento de IgG e IgM. Utilizando a imunodifusão radial obtiveram-se valores de IgG superiores a 2962,5 mg/100 ml e IgM de 346 mg/100 ml. As determinações do antígeno HB_s, α fetoproteína e células LE foram negativas e o RA test e a reacção de Waaler Rose foram positivos. O doseamento do anticorpo antimitocondrial foi fortemente positivo (título 1/640) (Fig. 1). Foram também efectuadas as provas de Shiermer e Rosa de Bengala que foram positivas.

A biópsia hepática (realizada com agulha de Menghini) mostrou parênquima com estrutura conservada, infiltração linfoplasmocitária predominantemente focal, com edema nos espaços porta, lesões degenerativas do epitélio dos ductos, com redução do número destes e moderada proliferação ductular (fig. 2). Observou-se uma pequena quantidade de pigmento biliar localizado nas zonas periportais. Estas alterações são sugestivas de cirrose biliar primária no estágio 2, de acordo com a classificação de Peter Scheuer (1968).

MÉTODOS

Todos os exames laboratoriais foram realizados pelos métodos standardizados do Laboratório de Bioquímica do HSM.

As pesquisas de antígeno HB_s e α fetoproteína foram feitas por imunoelectroforese. As determinações séricas de IgG e IgM foram realizadas por imunoe-

lectroforese e imunodifusão radial. O doseamento do anticorpo antimitocondrial foi feito pelo método de imunofluorescência indirecta (Roitt e Doniach 1969). Para estudo da biópsia hepática, realizada com agulha de Menghini, foram feitas colorações com hematoxilina-eosina e prata e os métodos de Perls para a hemossiderina e de Gordon e Sweet para a reticulina.

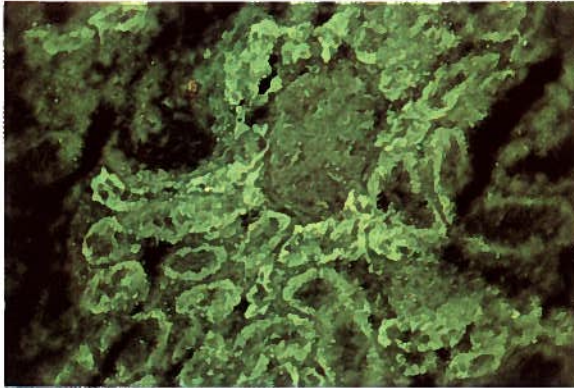


Fig. 1 — Anticorpo antimitocondrial corando por imunofluorescência os tubulos renais (rim de ratinho).

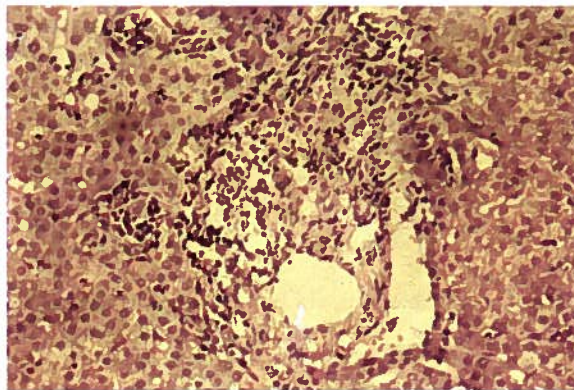


Fig. 2 — Cirrose biliar primária, estágio II. Espaço porta com infiltração linfóide e proliferação ductular (H. E. $\times 200$)

COMENTÁRIOS

O diagnóstico de C. B. P. foi inicialmente sugerido por elementos de ordem clínica. Com efeito, a doente apresentava-se com prurido cutâneo com cerca de 1 ano de

duração (única queixa durante 4 meses), a que se seguiu hiperpigmentação da pele e, posteriormente, icterícia discreta. Não havia qualquer sinal de hipertensão portal.

Esta é a forma de apresentação mais frequente de C. B. P. Uma análise de 100 casos publicados por Sherlock (Sherlock e Sheuer 1973) mostra que 90 % dos doentes são do sexo feminino e em 73 % o diagnóstico é feito entre os 40 e os 59 anos de idade. A idade média das séries de Berg (MacSween e Berg 1976) foi de 56 anos. A doença tem início insidioso em 57 % dos casos de Sherlock o prurido precedeu a icterícia como no caso descrito. Numa série de doentes com C. B. P. estudados em Portugal, o prurido surgiu como primeiro sintoma e em 56% dos casos (Monteiro 1977). O intervalo entre o aparecimento do prurido e o início da icterícia é variável, mas usualmente a icterícia surge cerca de dois anos depois. Neste caso esse intervalo foi de 4 meses. As manifestações de hipertensão portal são uma forma rara de apresentação da C.B.P., mas já foram descritos casos cuja primeira manifestação da doença foi a rotura de varizes esofágicas (Sherlock e Scheuer 1973). Não havia neste caso qualquer sinal de hipertensão portal.

A doente tinha uma artrite reumatóide sero positiva diagnosticada cinco anos antes e referia o aparecimento recente de secura das mucosas oculares e bucal sugestiva de querato-conjuntivite seca, o que foi confirmado pela prova de Schiermer e Rosa de Bengala. Foi estabelecido o diagnóstico de síndrome de Sjögren com artrite reumatóide. A associação de cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren é muito frequente e chega a atingir 77 % nalgumas séries (MacFarlane et al 1976). Este dado é tão importante que a presença do anticorpo antimitocondrial e níveis elevados de IgM em doentes com síndrome de Sjögren é fortemente sugestivo de cirrose biliar primária. É possível que cinco anos atrás, quando foi feito o diagnóstico de artrite reumatóide, a pesquisa do anticorpo antimitocondrial tivesse sugerido o diagnóstico. Outras doenças podem surgir associadas à C. B. P., como a tiroidite, colite ulcerosa, acidose tubular renal e síndrome CRST. No presente caso não havia evidência clínica ou laboratorial de associação com estas doenças. O facto da C.B.P. surgir com frequência em doentes com situações consideradas autoimunes, como as atrás referidas, sugere que se trate duma doença sistémica e não exclusivamente hepática, cuja etiopatogenia parece ser de natureza imunológica.

A bilirrubina total era 4,3 mg/100 ml e a fosfatase alcalina 404 mUI/ml (cerca de 10 vezes o valor normal) — parâmetros carcterísticos de C.B.P.: valores relativamente baixos de bilirrubina e níveis muito elevados de fosfatase alcalina. Na série de Sherlock (1959) a bilirrubina era inferior a 5 mg/100 ml em 80 % dos casos e superior a 16 mg/100 ml em 6 % apenas, o que é diferente do que se observa na obstrução dos largos ductos.

O nível de IgM, bastante elevado, foi mais um factor a considerar para o diagnóstico de C.B.P., de acordo com o descrito na literatura. Embora a elevação de IgM seja inespecífica, a sua ocorrência num doente discreta ou moderadamente ictérico e com valores altos de fosfatase alcalina sugere o diagnóstico de C.B.P. (Sherlock e Scheuer 1973).

Um aspecto importante no estudo de doentes com icterícia colestática, como é o caso da C.B.P., consiste na exclusão da obstrução dos largos ductos pela visualização da árvore biliar. Nesta doente a colecistografia mostrou uma vesícula homogénea, normalmente contrastada e sem imagens de cálculos, o que exclui, com grande probabilidade a existência de patologia das vias biliares. Apesar disso parece importante a visualização da árvore biliar por colangiografia retrógrada endoscópica. Numa primeira tentativa de realização deste exame não foi possível a canulação da papila de Vater e posteriormente a doente vem recusando o exame.

Dois exames fundamentais para o diagnóstico definitivo de C.B.P. foram a pesquisa do anticorpo antimitocondrial e a biópsia hepática. O anticorpo antimitocondrial, embora não patognomônico, é encontrado nesta doença em percentagens que variam entre 79 % e 94 % (Doniach et al 1968), sendo considerado um marcador diagnóstico de confiança (Doniach et al 1966; Klatskin e Kantor 1972; Sherlock e Scheuer 1973). A persistência de produção de anticorpo antimitocondrial, após a transplantação ortotópica do fígado, parece ser a favor duma anomalia imunológica que pode ser geneticamente determinada (Smith et al 1976). A presença de títulos elevados é fundamental para o diagnóstico. Apenas um grupo de autores (Lam et al 1972; Mistilis 1973) encontrou falsos positivos com títulos altos em obstruções extrahepáticas o que, segundo Doniach, poderia resultar da existência de outros anticorpos cujos aspectos de imunofluorescência são susceptíveis de dar imagens semelhantes ao anticorpo antimitocondrial. Por outro lado, a incidência aumentada de litíase biliar na C.B.P. (Summerfield et al 1976) pode explicar a coincidência de obstrução extrahepática e presença de anticorpo antimitocondrial. Nos casos em que, apesar da positividade do anticorpo antimitocondrial em altos títulos persistam dúvidas sobre a existência de litíase, deve ser realizada colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

Neste caso, a falta de evidência radiológica de obstrução extrahepática e a presença de títulos altos (1/640) de AAM foram elementos básicos para o diagnóstico. No entanto, o anticorpo antimitocondrial pode surgir igualmente na hepatite crónica activa autoimune (em 25 % dos casos). Assim, no diagnóstico diferencial devem ser valorizados os dados clínicos, bioquímicos e por fim a biópsia hepática.

As alterações histológicas encontradas, caracterizadas por alterações predominantemente portais com redução do número dos ductos, moderada proliferação ductular e infiltração linfoplasmocitária sem extensão ao parênquima são sugestivas de C.B.P. em estágio 2. Contudo, a lesão mais específica da C.B.P. encontra-se no estágio 1 e consiste em lesão degenerativa do epitélio dos ductos biliares e infiltrações linfocitárias e grandes histiocitos à volta dos ductos afectados, que constituem por vezes granulomas tuberculóides sem necrose central. As duas situações que com mais frequência podem criar dificuldades no diagnóstico diferencial são a obstrução dos largos ductos e a hepatite crónica activa. Contudo, na obstrução dos largos ductos há infiltração predominantemente por neutrófilos, dilatação dos ductos e, em geral, estase biliar acentuada centrolobular; nenhum destes aspectos foi encontrado no presente caso. Na hepatite crónica activa as lesões dos hepatocitos bem como a infiltração inflamatória intralobular são mais importantes e há imagens de *piecemeal necrosis*, que igualmente não foram observadas neste caso.

Assim, apesar do aspecto histológico ser apenas sugestivo ou compatível com C.B.P., a sua correlação com os restantes elementos de ordem clínica e laboratorial, e a presença dum título elevado de anticorpo antimitocondrial permitiram fazer um diagnóstico seguro de cirrose biliar primária.

SUMMARY

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS ASSOCIATED TO RHEUMATOID ARTHRITIS AND SJÖGREN SYNDROME

A forty four years old woman, with long-standing rheumatoid arthritis (4 years) developed concomitant sicca syndrome and cholestatic jaundice. Admitted to the hospital,

a diagnosis of primary biliary cirrhosis (P.B.C.) was suspected on clinical and biochemical grounds. The presence of antimitochondrial antibodies in very high titer (1/640) and histological features typical of stage 2 P.B.C. established the final diagnosis. The differential diagnosis with other causes of intra-hepatic cholestasis and with extra-hepatic obstruction were discussed and excluded. The association with Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis is established and the immunological features are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- AHREUS EM Jr, PAYNE MA, KUNKEL HG, EISENMENGER WJ, BLONDHEIM SH: Primary biliary cirrhosis. *Medicine*, Baltimore, 29: 299, 1950.
- ALARCÓN-SEGOVIA D, DIAZ-JOUANEN E, FISHBEIN E: Features of Sjögren syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 79: 31, 1973.
- DONIACH D, ROITT IM, WALKER JG, SHERLOCK S: Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clin Exp Immun* 1: 237, 1966.
- DONIACH D, WALKER JG, ROIT IM: The significance of mitochondrial antibodies in liver diseases. *Acta Gastrent Belg* 31: 399, 1968.
- GOLDING PL, BOWN R, MASON AMS, TAYLOR E: *Sicca complex* in liver disease. *Br Med J* 4: 340, 1970.
- KLATSKIN G, KANTOR FS: Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other diseases. *Ann Intern Med* 77: 533, 1972.
- LAM KC, MISTILIS SP, PENOTT N: Positive tissue antibody tests in patients with prolonged extrahepatic biliary obstruction. *N Engl J Med* 286: 1400, 1972.
- MacSWEEN RNM, BERG PA: Autoimmune diseases of the liver. In: Immunological aspects of the liver and gastrointestinal tract. Ed A Ferguson, RNM MacSween. MTP Press Ltd. p. 345, 1976.
- McFARLANE G, WOJCICKA BM, TSANTOULAS DC, FUNK C, PORTMANN B, EDDLESTON ALWF, WILLIAMS R: Cellular immune responses to salivary antigens in autoimmune liver diseases with sicca syndrome. *Clin Exp Immun* 25: 389, 1976.
- MISTILIS SP: Positive tissue antibody tests in patients with prolonged extrahepatic biliary obstruction. *Gastroenterology* 64: 664, 1973.
- MONTEIRO E: Autoanticorpos em doenças hepáticas crônicas com componente imunológico. Tese de Doutoramento, 1977.
- REYNOLDS TB, DENISON EK, FRANKL HD, LIEBERMAN FL, PETERS RL: Primary biliary cirrhosis with scleroderma raynaud's phenomenon and telangiectasia — new syndrome. *Am J Med* 50: 302, 1971.
- ROITT IM, DONIACH D: Immunofluorescent tests for the detection of autoantibodies. *World Health Organization* p. 1, 1969.
- RUBIN E, SCHAFFNER F, POPER M: Primary biliary cirrhosis — chronic nonsuppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol* 46: 387, 1965.
- SCHEUR PJ: Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 60: 1257, 1967.
- SCHEUR PJ: Liver biopsy interpretation. Bailliére, Tindall and Cassel. London. 1968.
- SHERLOCK S: Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology* 37: 574, 1959.
- SHERLOCK S, SCHEUR PJ: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 289: 674, 1973.
- SMITH M, DONIACH D, WILLIAMS R: Tissue antibodies in liver disease — new pattern and new understanding. (Em publicação).
- SUMMERFIELD JA, ELIAS E, HUNGERFORD GD, NIKAPOTA ULB, DICK R, SHERLOCK S: The biliary system in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 70: 240, 1976.
- WALKER JG, DONIACH D, ROIT IM, SHERLOCK S: Serological test in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1: 827, 1965.

Pedido de separatas: *Maria do Rosário Vieira*
 Serviço de Medicina 2
 Hospital de Santa Maria
 Lisboa - Portugal