

Colangite auto-imune – a propósito de um caso clínico

Autoimmune cholangitis – a clinical case

Ana Rita Cardoso, Cristina Gonçalves

Resumo

Os autores apresentam o caso de uma doente de 45 anos, previamente saudável e assintomática, que foi enviada à consulta de Medicina Interna para estudo de elevação das provas hepáticas (fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase e transaminases) diagnosticada em análises de rotina. Não apresentava alterações ao exame objectivo e do estudo complementar que se seguiu destacam-se anticorpos anti-mitochondriais e anti-nucleares negativos e anticorpos anti-músculo liso positivos. A biópsia hepática revelou lesão do ducto biliar, apoiando o diagnóstico de colangite auto-imune. Faz-se uma breve revisão sobre esta entidade patológica, ainda envolta em alguma polémica.

Palavras chave: Colangite auto-imune, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, anticorpos anti-mitochondriais, anticorpos anti-músculo liso, fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase.

Abstract

The authors present the case of a 45-year-old woman, who was referred to the Internal Medicine Outpatient Department for study of elevation on the hepatic enzymes (alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase and aminotransferases) found on a routine laboratory evaluation. She was previously healthy, asymptomatic and presented no alterations on her clinical examination. Further evaluation revealed negative anti-mitochondrial and anti-nuclear autoantibodies, and positive anti-smooth muscle autoantibodies. The liver biopsy revealed bile duct lesion, supporting the diagnosis of autoimmune cholangitis. In this article we review this still controversial clinical entity.

Key words: Autoimmune cholangitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, anti-mitochondrial autoantibodies, anti-smooth muscle autoantibodies, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase.

INTRODUÇÃO

A cirrose biliar primária (CBP) é uma patologia presumivelmente auto-imune que afecta predominantemente mulheres de meia-idade, causada pela destruição granulomatosa dos canais biliares interlobulares, conduzindo a uma ductopenia progressiva. Caracteriza-se por um padrão enzimático de colestase, elevação das IgM, presença de anticorpos anti-mitochondriais (AMA) detectados por imunofluorescência num título > 1:40 ou presença de AMA-M2 (específicos da CBP e detectados por ELISA ou Immunoblot) e lesão dos ductos biliares intra-hepáticos com a sua destruição e escassez.^{1,2} Actualmente, a maioria dos diagnósticos de CBP é feita na fase assintomática da doença, na investigação de alteração das provas hepáticas detectadas em análises realizadas por rotina ou no estudo de uma patologia concomitante.²

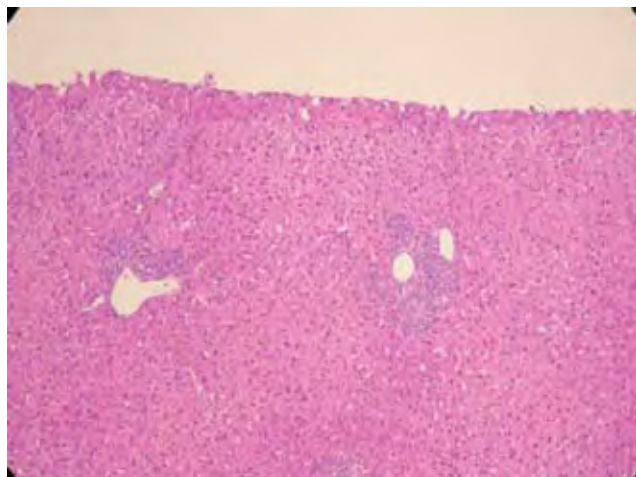
Em 1987, Brunner e Klinge descreveram pela primeira vez o quadro de 3 mulheres com imunocolangite com sinais e sintomas semelhantes à CBP mas com AMA negativos e anticorpos antinucleares (ANA) positivos, que apresentavam boa resposta à terapêutica imunossupressora.³

Na realidade, o diagnóstico diferencial entre CBP e hepatite auto-imune (HAI) nem sempre é fácil,^{4,5} sendo por vezes impossível incluir os doentes numa das duas entidades patológicas, já que em determinadas doenças hepáticas colestáticas (como a CBP ou a colangite esclerosante primária), se observam ocasionalmente características clínicas, bioquímicas ou serológicas que sugerem a presença de HAI.⁶ Este problema levou à criação de um sistema de pontuação para diagnóstico da HAI,⁷ mas, a discussão sobre o grupo de doentes nesta zona de fronteira não tem sido pacífica e está longe de ser encerrada.

CASO CLÍNICO

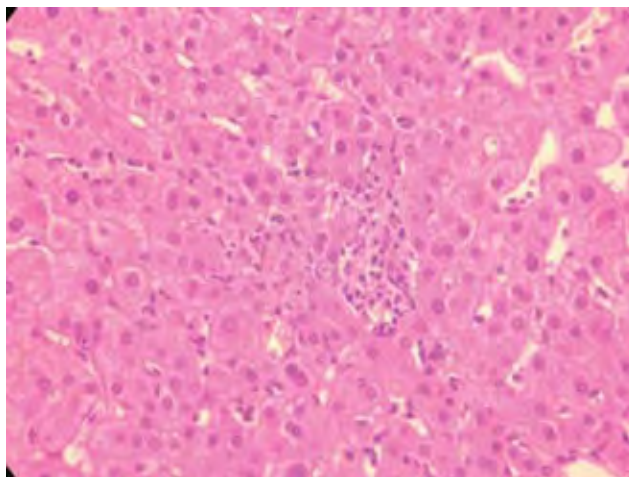
Doente do sexo feminino de 45 anos de idade, caucasiana, doméstica, casada, natural e residente em Ferreira do Zêzere. Enviada à Consulta Externa de

Serviço de Medicina do Hospital Nossa Senhora da Graça, Tomar
Centro Hospitalar do Médio Tejo, EPE
Recebido para publicação a 27.08.07
Aceite para publicação a 01.12.09



Ampliação 20 vezes. Coloração por hematoxilina-eosina (H.E.). Espaços-porta expandidos com conservação da lâmina limitante.

FIG. 1



Ampliação 40 vezes. Coloração por H.E. Evidente activação das células de Kupffer.

FIG. 2

Medicina Interna do Hospital de Tomar em Setembro de 2006 para esclarecimento de alterações das provas hepáticas encontradas em análises de rotina: fosfatase alcalina (FA) 401 U/L (N: 38-126 U/L), gama-glutamyltransferase (γ -GT) 241 U/L (N: 7-64 U/L), transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) 56 U/L (N: 15-41 U/L) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) 71 U/L (N:17-63 U/L).

A doente estava assintomática e não tinha antecedentes patológicos conhecidos, salientando-se, na história familiar, um caso de Tiroidite de Hashimoto numa irmã. Ao exame objectivo apresentava-se vigil e orientada, apirética, anictérica, sem edemas ou outras alterações da pele e mucosas. Peso 55 kg (peso habitual, correspondente a IMC 22 kg/cm²). TA 112/79 mmHg, pulso regular com 70 bpm e exame cardiopulmonar sem alterações. O exame abdominal não revelou circulação colateral, hepatoesplenomegalia ou ascite e a palpação era indolor. O restante exame objectivo era normal.

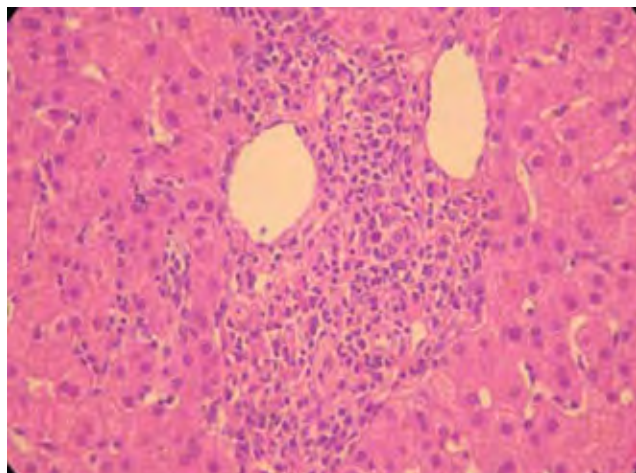
Dos exames complementares realizados para estudo salienta-se: hemograma completo e tempo de protrombina sem alterações e velocidade de sedimentação 29 mm na 1^a hora. Os níveis séricos de bilirrubinas, glicose, ureia, creatinina, albumina, colesterol, triglicéridos, ferritina, α 1-antitripsina, ceruloplasmina e os níveis urinários de cobre estavam dentro dos parâmetros normais. A imunoelectroforese sérica revelou uma hipergamaglobulinémia policlonal e o nível de

proteína C reactiva era de 3.6 mg/dL (N: <1.0 mg/dL). A ecografia abdominal não mostrava alterações. As serologias para hepatite A, B e C e VIH e os anticorpos anti-nucleares, anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), *anti-liver/kidney microsomal* (LKM), *anti-antigénio hepático solúvel* (SLA), anti-mitochondriais e anti-M2 eram negativos. Os anticorpos anti-músculo liso eram positivos com título 1/320. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) não revelou quaisquer irregularidades da árvore biliar sugestivas de colangite esclerosante. A doente realizou biópsia hepática em Outubro de 2006 que revelou infiltração inflamatória mononucleada contida nos espaços porta, com lesão do ducto biliar (Fig. 1, 2, 3 e 4), alterações histológicas que juntamente com o padrão de anticorpos permitiram estabelecer o diagnóstico de Colangite Auto-Imune.

A doente iniciou terapêutica com ácido ursodesoxicólico no mesmo mês, com regressão das alterações analíticas ao fim de 3 meses, mantendo-se em seguimento na Consulta Externa, sem qualquer sintomatologia, mantendo na última avaliação analítica (Outubro de 2009) parâmetros dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

Os doentes que apresentam alterações histológicas sugestivas de CBP mas que são AMA-negativos e apresentam anticorpos anti-músculo liso ou ANA positivos, têm sido referidos na literatura por vários



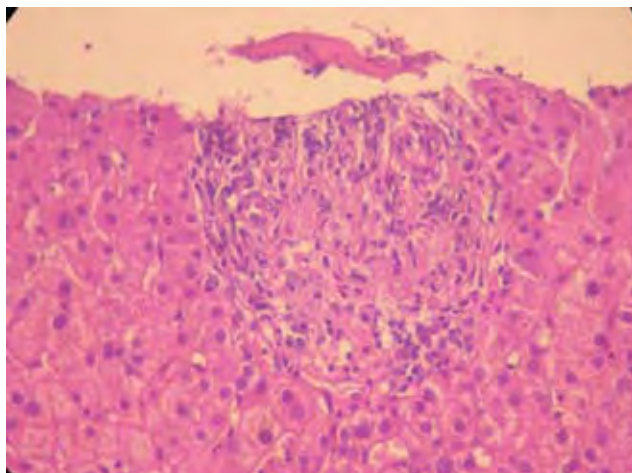
Ampliação 40 vezes. Coloração por H.E. Espaço-porta com infiltrado de predomínio linfocitário mantido na lâmina limitante.

FIG. 3

termos como “síndrome de sobreposição CBP-HAI”, “colangiopatia autoimune”, ou “colangite autoimune”.⁶ A falta de consenso na utilização destes termos tem dificultado a definição de critérios de diagnóstico bem como a comparação entre estudos e a caracterização, classificação e definição da história natural desta entidade patológica.

O termo “síndromes de sobreposição” tem sido usado para descrever síndromes que apresentam várias alterações bioquímicas, serológicas e histológicas das principais doenças hepatobiliares autoimunes (HAI, CBP e colangite esclerosante primária) com tendência para progressão para cirrose e insuficiência hepática. Não é ainda claro se estas síndromes constituem entidades clínicas distintas, ou se são apenas formas variantes ou transitórias entre as principais hepatopatias (*Quadro I*).¹

O termo “colangite autoimune” (CAI), tem sido usado para descrever uma síndrome com muitas características em comum com a CBP, incluindo o predomínio no sexo feminino, o padrão enzimático de colestase, as lesões dos ductos biliares e a evolução progressiva para fibrose e cirrose hepática.⁸ Por definição, estes doentes são AMA negativos e apresentam frequentemente ANA ou AAML positivos.^{1,2} A fracção IgG está aumentada com maior probabilidade que a IgM^{9,10} e a histologia é semelhante à encontrada na CBP, com infiltrado linfocítico marcado e destruição imunológica dos ductos biliares, sendo



Ampliação 40 vezes. Coloração por H.E. Granuloma portal.

FIG. 4

os granulomas frequentes.^{11,12,13}

A CAI e a CBP têm sido discutidas como entidades separadas^{9,10} ou como variantes da mesma doença, que diferem apenas no padrão de autoanticorpos.^{1,12,14,15} Estudos mais recentes mostram que a maioria dos doentes com CAI apresenta positividade num novo teste com antígenos recombinantes, que detecta anticorpos dirigidos contra a fracção humana E2 do complexo da 2-oxo desidrogenase ácida (AMA-M2)¹⁶ e outros ensaios publicados revelaram associações serológicas adicionais entre as duas patologias.^{11,17}

Assim, na realidade e tendo também em conta que nestes casos a evolução clínica e a resposta terapêutica se aproximam mais da CBP que da HAI, alguns autores não aceitam o conceito de sobreposição considerando o síndrome como CPB AMA-negativa.^{1,6}

O tratamento ideal para esta entidade patológica também não está definido. Embora em alguns estudos se tenha mostrado resistente ao ácido ursodesoxicólico (AUDC),¹⁸ noutras foi evidente a regressão bioquímica, não sendo claro se esta se acompanha de bloqueio do processo necroinflatório e atraso da progressão da doença.^{19,20} Noutras séries ainda, a resposta ao tratamento com AUDC (13-15mg/Kg/dia) e o resultado do transplante hepático na doença hepática terminal mostrou ser semelhante ao verificado na CBP, outro dado que sugere que a maioria destes doentes sofra de CBP verdadeira, questionando-se o valor da associação da corticoterapia nestes casos.^{1,21,22}

QUADRO I

Características clínicas, bioquímicas, histológicas e colangiográficas das hepatopatias auto-imunes.

Características	Hepatite auto-imune	Cirrose biliar primária	Colangite esclerosante primária	Colangite auto-imune
Relação ♀ : ♂	4:1	9:1	1:2	9:1
Alteração sérica predominante das provas hepáticas	TGO e TGP	FA e γ -GT	FA e γ -GT	FA e γ -GT
Elevação das imunoglobulinas	IgG	IgM	IgG e IgM	IgM
Autoanticorpos	ANA, AAML, anti-LKM e SLA, pANCA	AMA, AMA-M2	pANCA	ANA AAML
Associação HLA	A3, B8, DR3, DR4	DR8	DR52	B8, DR3, DR4
Histologia	Hepatite linfocítica com necrose tipo piecemeal	Lesão e destruição do ducto biliar	Lesão fibrosante do ducto biliar	Lesão e destruição do ducto biliar
Diagnóstico	Score HAI >15	AMA-M2 Padrão sérico de colestase Histologia compatível	Estenose/dilatação do ducto biliar Padrão sérico de colestase pANCA Doença intestinal inflamatória	Padrão sérico de colestase AMA-neg. ANA/AAML positivo Histologia compatível com CBP
Terapêutica de primeira linha	Corticóides e azatioprina	AUDC	AUDC	AUDC

TGO – transaminase glutâmico-oxaloacética; TGP – transaminase glutâmico-pirúvica; FA – fosfatase alcalina; γ -GT – gama-glutamyltransferase; ANA – anticorpos anti-nucleares; AAML – anticorpos anti músculo liso; LKM – anti-liver/kidney microsomal ; SLA – antígeno hepático solúvel; ANCA – anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo; UDCA – ácido ursodesoxicólico

Adaptado de Beurs U. Hepatic overlap syndromes. J Hepatol 2005; 42 (suppl 1):S93-S99.

Apesar de ter sido descrita regressão clínica e bioquímica, mas não histológica, com a utilização de corticóides,^{14,18} noutras séries, esta terapêutica isolada não mostrou resultados significativos.^{19,23}

Foi sugerido que a combinação AUDC/corticóide pode ter efeitos sinérgicos, já que se associou a regressão clínica e melhoria dos parâmetros analíticos numa série de doentes com resposta bioquímica e histológica incompleta com a utilização isolada de um dos fármacos.¹⁹ Ao fim de sete anos, a associação AUDC/imunossupressor mostrou ser mais eficaz na regressão ou estabilização das alterações histológicas.²⁴

Assim, e apesar dos resultados algo contraditórios e controversos publicados, alguns autores recomendam iniciar o tratamento destes casos com AUDC, associando os corticóides (prednisolona em baixa dose) se não houver resposta bioquímica. Os imu-

nossuppressores como azatioprina ou ciclosporina A devem ser considerados para os indivíduos cortico-resistentes. Em alternativa, foi proposto fazer um ensaio inicial com corticoterapia, a ser substituída por AUDC em caso de não se registar melhoria dos parâmetros analíticos, podendo também o AUDC ser associado ao tratamento dos doentes que respondem aos corticóides.^{1,6}

É de salientar ainda neste caso clínico, a história familiar de outra doença auto-imune, neste caso uma endocrinopatia – tiroidite de Hashimoto numa irmã da doente. A associação familiar de hepatopatias e outras doenças auto-imunes tem sido relatada,²⁵ no entanto, o desenvolvimento destas patologias assenta na interacção complexa entre factores genéticos e ambientais. Nos últimos anos, tem sido estudado o papel do gene CTLA-4 no desenvolvimento destas

doenças.^{26,27} Este gene codifica uma molécula co-estimuladora expressa na superfície de linfócitos T activados, desempenhando um papel fundamental na sua activação após a apresentação de antigénios. Embora este mecanismo de activação não esteja completamente esclarecido, os estudos recentes associam o gene CTLA-4 ao desenvolvimento de endocrinopatias e outras doenças autoimunes como a cirrose biliar primária e a esclerose múltipla, explicando a associação destas patologias em doentes da mesma família.

CONCLUSÃO

A colangite autoimune não é uma doença ou condição bem definida e está ainda envolta em alguma polémica. É necessário desenvolver mais investigação básica para desvendar o processo etiopatogénico da lesão ductal da CBP e das restantes patologias hepato-biliares auto-imunes. ■

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr^a Helena Garcia pelas imagens do exame histológico.

Bibliografia

1. Beuers U, Rust C. Overlap Syndromes. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(3):311-320. www.medscape.com/viewarticle/512463
2. Heathcote J. JAASLD guidelines: Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:1005-1013.
3. Brunner G, Klinge O. A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis). *Deutsch Med Wochenschr* 1987; 112:1454-1458.
4. Datta D, Sherlock S, Scheuer P. Post-necrotic cirrhosis with chronic cholestasis. *Gut* 1963; 4:223-230.
5. 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.
6. Bonis P, Krawitt E. Definition and treatment of variants of autoimmune hepatitis. *UptoDate* 15.1. www.UptoDate.com
7. Czaja A, Freese D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36:147-497.
8. Heathcote J. Autoimmune cholangitis. *Gut* 1997; 10:440-442.
9. Michieletti P, Wanless I, Katz A et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35:260-265.
10. Taylor S, Dean P, Riely. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:91-99.
11. Ohana M, Okasaki K, Hajiro K, Uchida K. Antilactoferrin antibodies in autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1334-1339.
12. Kinoshita H, Omagari K, Whittinngam S et al. Autoimmune cholangitis and primary biliary cirrhosis – an autoimmune enigma. *Liver* 1999; 19:122-128.
13. Gordon S, Quatrociocchi-Longe T, Khan B et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995; 108:1808-1809.
14. Goodman ZD, 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.
15. Omagari K, Ikuno N, Matsuo I et al. Autoimmune cholangitis syndrome with a bias towards primary biliary cirrhosis. *Pathology* 1996; 28:255-258.
16. Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology* 2001; 34:243-248.
17. Ikuno N, Scealy M, Davies J et al. A comparative study of antibody expressions in primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis using phage display. *Hepatology* 2001; 34: 478-486.
18. Ben-Ari Z, Dhillon A, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18:10-15.
19. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28:296-301.
20. Czaja A, Carpenter H, Santrach P, Moore S. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000. 31:1231-1238.
21. Kim W, Poterusha J, Jorgensen R et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26:22-26.
22. Joshi S, Couch-Dudek K, Wanless I et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002; 35:409-413.
23. Terracciano L, Patzina R, Lehman F et al. A spectrum of histopathologic findings in autoimmune liver disease. *Am J Clin Pathol* 2000; 114 (5):705-711.
24. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44:400-406.
25. Findor J, Sorda J, Daruich J, Manero E. Familial Association in Autoimmune Liver Disease. *Medicina* 2002; 62: 241-244.
26. Juran B, Atkinson E, Schlicht E, Fridley B, Lazaridis K. Primary Biliary Cirrhosis is Associated With a Genetic Variant in the 3' Flanking Region of the CTLA4 Gene. *Gastroenterology* 2008; 135(4); 1200-1206.
27. Vaidya B, Pearce. The Emerging Role of the CTLA-4 Gene in Autoimmune Endocrinopathies. *European Journal of Endocrinology* 2004; 150: 619-626.