

Seronegative Autoimmune Hepatitis / Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome

Síndrome de Sobreposição Hepatite Autoimune / Colangite Biliar Primária Seronegativa

Andreia Coutinho , Cecília Soares, João Cardoso, Jorge Leão, Violeta Iglesias, Mário Esteves

Resumo:

Continua por esclarecer se a síndrome de sobreposição representa uma variante da colangite biliar primária, da hepatite autoimune ou uma entidade clínica distinta. No presente artigo, apresentamos um caso clínico, delineando a marcha diagnóstica e a abordagem terapêutica de uma doente diagnosticada com esta patologia. Trata-se de uma mulher caucasiana de 64 anos, cujas manifestações clínicas abrangem características de ambas as doenças: o padrão bioquímico é sugestivo de hepatite autoimune, enquanto a histologia revela alterações típicas da colangite biliar primária. Contudo, nenhum autoanticorpo foi identificado durante a investigação diagnóstica.

Palavras-chave: Cirrose Hepática Biliar; Colangite; Hepatite Autoimune.

Abstract:

It remains unclear whether overlap syndrome is a variant of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis or an individual entity unto itself. Here we present the clinical case, diagnostic workup and management of a patient with this condition. It is the case of a Caucasian female, 64 years old, that presented with clinical features of both diseases, a biochemical pattern resembling autoimmune hepatitis and a histology favouring primary biliary cholangitis, but no autoimmune antibodies were detected.

Keywords: Cholangitis; Hepatitis, Autoimmune; Liver Cirrhosis, Biliary.

Introdução

A hepatite autoimune e a colangite biliar primária são entidades distintas, cada qual manifestando um quadro clínico específico e requerendo tratamento dirigido correspondente. Mantém-se em debate se a síndrome de sobreposição destas duas doenças constitui, por si só, uma entidade clínica

independente ou se integra o espectro de uma ou de outra,¹ uma vez que os doentes podem apresentar características de ambas, de início concomitante ou sequencial.² A síndrome de sobreposição hepatite autoimune/colangite biliar primária é uma condição clínica rara e de difícil diagnóstico.

Caso Clínico

Este é o caso clínico de uma mulher caucasiana de 64 anos de idade, com antecedentes médicos de diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, asma e depressão major. A doente apresentava dor abdominal, distensão abdominal e pirose com 2 meses de evolução, associados a astenia e náuseas de início recente. Na admissão hospitalar exibia sinais de encefalopatia, icterícia e edemas periféricos. As análises sanguíneas constatarem trombocitopenia, elevação da aspartato aminotransferase (AST) (16x limite superior do normal [LSN]) e da alanina aminotransferase (ALT) (~8x LSN), hiperbilirrubinemia ligeira, elevação da gama-glutamyltransferase (GGT) (3xLSN) e da fosfatase alcalina (FA) (1,2xLSN), hipoalbuminemia e elevação do rácio normalizado internacional (INR, sigla para a designação em inglês). Revendo as análises prévias da doente, encontraram-se valores flutuantes de transaminases nos últimos 8 meses. A ecografia abdominal revelou ascite e fígado dismórfico, sugerindo uma provável hepatopatia crónica. Foi realizada paracentese diagnóstica, cuja análise do líquido ascítico evidenciou um gradiente de albumina sero-ascítico =2, compatível com o diagnóstico de hipertensão portal, e foi excluída peritonite bacteriana espontânea. Revendo as potenciais causas de doença hepática: não se identificou história de abuso de álcool, consumo de drogas ilícitas ou início recente de novos fármacos; os marcadores víricos hepatotrópicos foram negativos e outras infeções foram igualmente descartadas; os valores séricos de ceruloplasmina, alfa 1-antitripsina e alfa-fetoproteína estavam dentro da normalidade. A doente apresentava níveis aumentados de ferritina (7xLSN), mas o estudo genético para hemocromatose foi negativo e a ressonância magnética hepática excluiu sobrecarga de ferro. Adicionalmente, todos os autoanticorpos testados apresentaram resultados negativos em duas avaliações distintas, incluindo anticorpos antinucleares (ANA), anti-fração microssomal de fígado e rim (LKM), anti-músculo liso (SMA), anti-citosol hepático tipo 1 (LC1), antimitocondriais (AMA), anti-antigénio solúvel hepático/fígado-pâncreas (SLA/LP) e anti-Ro52. O título

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Médio Ave,
Unidade Hospitalar de Famalicão, Vila Nova de Famalicão, Portugal
<https://doi.org/10.24950/rspmi.2490>

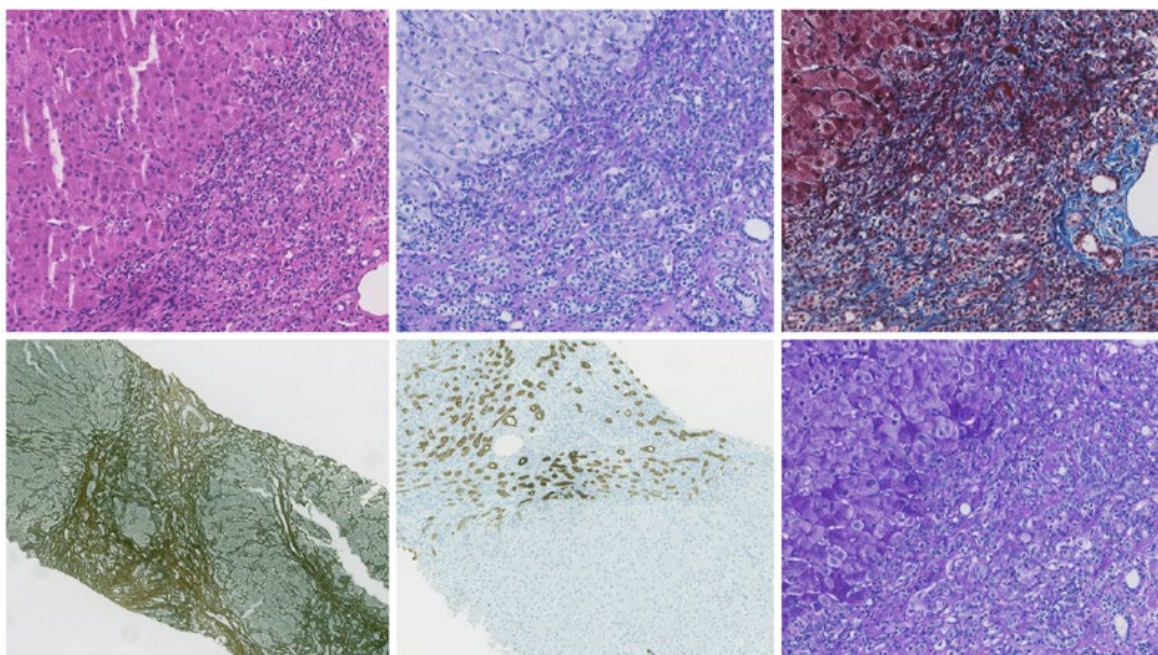


Figura 1: Imagens de microscopia ótica de biópsia hepática.

de imunoglobulina G estava aumentado (2,5xLSN), enquanto as demais imunoglobulinas apresentaram valores dentro da normalidade. Foram encontrados autoanticorpos tiroideus positivos (anti-tiroglobulina e anti-peroxidase), mas a função tiroideia estava normal. A colangiopancreatografia por ressonância magnética não revelou alterações das vias biliares. Perante a persistência da dúvida diagnóstica, a doente foi submetida a biópsia hepática, cuja análise histológica (Fig. 1) mostrou fibrose grau 3, hepatite de interface grau 2, ductopenia e lesão dos ductos biliares remanescentes, alterações sugestivas de colangite biliar primária. Para estratificação da doença hepática, a doente foi submetida a endoscopia digestiva alta, que revelou a existência de varizes esofágicas e

de gastropatia de hipertensão portal. Foi iniciado tratamento com prednisolona 1 mg/kg/dia e ácido ursodesoxicólico 500 mg de 12/12 horas, resultando numa evolução significativamente positiva do estado clínico da doente. A evolução dos parâmetros analíticos é apresentada na Tabela 1. A doente teve alta do internamento cerca de 2 semanas após início da terapêutica e manteve seguimento em consulta, onde se procedeu ao desmame de corticoide e introdução de azatioprina, mantendo evolução favorável.

Discussão

A hepatite autoimune manifesta-se habitualmente com fadiga, mal-estar geral, letargia, anorexia, perda ponderal, dor

Tabela 1: Valores dos parâmetros analíticos mais relevantes à data de admissão hospitalar e à data de alta (2 semanas após início da terapêutica).

Parâmetros analíticos	Na admissão	À data de alta	Valor de referência
Plaquetas (/ μ L)	79 000	119 000	130 000-450 000
AST (U/L)	546	45	5-34
ALT (U/L)	431	71	0-55
Bilirrubina total (mg/dL)	5,5	3,1	0,2-1,2
GGT (U/L)	114	42	9-36
FA (U/L)	203	155	40-150
Albumina (g/dL)	1,79	2,4	3,2-4,6
INR	1,7	1,53	--
Ferritina (ng/mL)	1498	1036	4,63-204
Imunoglobulina G (mg/dL)	4184	3676	552-1631

ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; FA - fosfatase alcalina; GGT - gama-glutamitransferase; INR - *international normalized ratio*.

no hipocôndrio direito e náuseas, sendo que um terço dos doentes está em estágio de cirrose à data de diagnóstico.³ Tipicamente, existe elevação das transaminases, podendo alcançar um valor superior a 50 vezes o limite superior do normal, enquanto as enzimas colestáticas geralmente estão normais ou apenas ligeiramente aumentadas. Associa-se a hipergamaglobulinemia, mantendo valores normais das restantes imunoglobulinas, sendo esta uma característica distintiva. A hepatite autoimune é classificada de acordo com o padrão de autoanticorpos: o tipo 1 relaciona-se com a presença de ANA, SMA e/ou SLA/LP; no tipo 2 estão presentes os LK1, LK3 e/ou LC1; o tipo 3 apresenta SLA/LP positivo, com ou sem positividade do anticorpo anti-Ro52.^{3,4} Embora infrequente, os doentes podem ser seronegativos.⁴ O exame diagnóstico de referência é a biópsia, cujas características histológicas incluem hepatite de interface com infiltrados linfocíticos, formação hepatocelular em rosetas, emperipolose, edema hepatocitário e picnose.⁵ De facto, a doente apresentava sintomas, padrão analítico (elevação predominante das transaminases) e hipergamaglobulinemia compatíveis com o diagnóstico de hepatite autoimune. No entanto, não se detetou nenhum dos anticorpos típicos desta doença.

Quanto à colangite biliar primária, esta pode manifestar-se com fadiga, prurido, dor no hipocôndrio direito e icterícia. As análises mostram hiperbilirrubinemia, principalmente conjugada, e elevação da FA e GGT. A característica mais distintiva é a positividade para o auto-anticorpo AMA, estando presente em 90% dos casos.⁵ Pode estar associada a elevação da imunoglobulina M, mas as restantes imunoglobulinas apresentam valores normais. A biópsia é realizada apenas quando persistem dúvidas quanto ao diagnóstico e a histologia típica inclui inflamação não supurativa crónica com infiltrados de linfócitos T e o progressivo dano dos ductos biliares, levando à ductopenia.⁵ No caso clínico aqui relatado, os sintomas podem também ser explicados pela colangite biliar primária, embora o padrão analítico da doente não se enquadre neste diagnóstico, nem tenha sido identificada positividade para AMA. No entanto, a histologia da biópsia hepática identificou as características típicas desta doença.

A síndrome de sobreposição pode apresentar-se de diversas formas: padrão bioquímico misto; anticorpos positivos para ambas as doenças; características histológicas mistas;² padrão histológico compatível com uma doença e anticorpos compatíveis com a outra.⁶ Os critérios de Paris e os critérios propostos pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune são os mais citados para auxiliar o diagnóstico desta síndrome,^{1,2} embora os primeiros sejam mais amplamente aceites, incluindo pela Sociedade Europeia de Estudos do Fígado. Assim, os critérios de Paris são atualmente os mais usados na prática clínica e sugerem a presença de, pelo menos, 2 dos 3 critérios definidos para cada doença (Tabela 2). Esta doente apresenta um padrão analítico característico de hepatite autoimune, cumprindo 2 critérios, e uma histologia hepática sugestiva de

Tabela 2: Critérios de Paris¹ para o diagnóstico da síndrome de sobreposição hepatite autoimune/colangite biliar primária. Devem estar presentes, pelo menos, 2 critérios de cada doença; a presença de hepatite de interface é obrigatória para o diagnóstico.

CRITÉRIOS DE PARIS	
Hepatite Autoimune	1. Alanina aminotransferase $\geq 5x$ LSN 2. Imunoglobulina G $\geq 2x$ LSN ou anticorpo anti músculo liso positivo 3. Hepatite de interface moderada/grave na biópsia hepática
Colangite Biliar Primária	1. Fosfatase alcalina $\geq 2x$ LSN ou gama-glutamil transferase $\geq 5x$ LSN 2. Anticorpo antimitocondrial positivo 3. Lesão florida dos ductos biliares na biópsia hepática

LSN – limite superior do normal.

colangite biliar primária, cumprindo 1 critério. É também de ressaltar que, tanto cada uma das doenças isoladamente, como a síndrome de sobreposição, estão associadas a outras doenças autoimunes, nomeadamente tiroidite de Hashimoto, síndrome de Sjogren, doença celíaca, psoríase, vitiligo, esclerose sistémica, lupus eritematoso sistémico e artrite reumatoide.^{1,3,5} A doente em questão apresentava autoanticorpos tiroideus positivos, embora função tiroideia normal.

Esta síndrome de sobreposição é uma condição clínica rara, pelo que a sua prevalência ainda não está bem definida.³ Alguns autores mostram ainda alguma apreensão quanto ao seu diagnóstico como uma entidade própria. No entanto, alguns estudos demonstraram que esta síndrome apresenta taxas de hipertensão portal, varizes esofágicas, hemorragia gastrointestinal, ascite e morte ou necessidade de transplante significativamente superiores quando comparado com apenas uma das doenças,¹ tornando o seu prognóstico mais reservado. Assim, alguns autores acreditam que a terapêutica combinada é a melhor opção^{1,5,6}: corticoterapia seguida de agentes poupadores de corticoides, como a azatioprina, (primeira linha de tratamento da hepatite autoimune), associada a ácido ursodesoxicólico (terapêutica de primeira linha para a colangite biliar primária).² No caso de ausência de resposta aos tratamentos de primeira linha pode considerar-se aumento da dose de corticoide, substituição da azatioprina por micofenolato de mofetil⁹ e/ou adição de ácido obeticólico ao ácido ursodesoxicólico.⁵ A doente aqui retratada fez, tal como descrito, os dois tratamentos de primeira linha, tendo apresentado melhoria importante e sustentada.

Conclusão

A doente apresentada tinha sintomas compatíveis com ambas as doenças, um padrão analítico compatível com hepatite autoimune e uma histologia hepática concordante com colangite biliar primária, mas não foram detetados quaisquer anticorpos relacionados com estas doenças. Assim, foi diagnosticada com síndrome de sobreposição hepatite autoimune/colangite biliar primária seronegativa em estágio 3 de

fibrose, apresentando já algumas das complicações da doença hepática: varizes esofágicas, gastropatia de hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática, hipoalbuminemia, coagulopatia e trombocitopenia. Iniciou tratamento com prednisona 1 mg/kg/dia e ácido ursodesoxicólico 500 mg de 12 em 12 horas, tendo apresentado melhoria muito significativa e sustentada no tempo. ■

Declaração de Contribuição

AC, CS – Elaboração do manuscrito, análise e elaboração dos dados

JC – Revisão bibliográfica e do conteúdo do manuscrito

JL – Análise e interpretação de dados, revisão do manuscrito

VI – Revisão bibliográfica e análise e interpretação de dados

ME – Revisão bibliográfica e revisão do manuscrito

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

AC, CS - Drafting the manuscript, analysing and preparing the data

JC - Reviewing the literature and the content of the manuscript

JL - Analysing and interpreting data, revising the manuscript

VI - Literature review and data analysis and interpretation

ME - Literature review and revision of the manuscript

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a re-lização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

Correspondence / Correspondência:

Andreia Coutinho – dc_andreia@hotmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Médio Ave, Unidade de Vila Nova de Famalicão, Vila Nova de Famalicão, Portugal
Rua Cupertino de Miranda, s/n, 4761-917 – Vila Nova de Famalicão

Recebido / Received: 2023/11/03

Aceite / Accepted: 2024/03/08

Publicado / Published: 2024/12/20

REFERÊNCIAS

- To U, Silveira M. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22:603-11. doi: 10.1016/j.cld.2018.03.010.
- Hussain N, Trivedi PJ. The inconvenient truth of primary biliary cholangitis/autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Liver Dis.* 2022;26:657-80. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.007.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- Lee KI, Wei YC, Yeh ML. A case of autoimmune hepatitis-Primary biliary cholangitis overlap syndrome without any associated autoantibody. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38:712-3. doi: 10.1002/kjm2.12545.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145-72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- Heneghan M. Autoimmune hepatitis variants: Definitions and treatment. In *UpToDate.* 2022 Oct. [Accessed may 25,2023] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-variants-definitions-and-treatment>