

Patogênese da Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis

Paulo Lisboa Bittencourt

Hospital Português; Salvador, BA, Brasil. E-mail:plbbr@uol.com.br

A cirrose biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP) são doenças colestáticas do fígado que exibem como característica comum lesão de células e ductos biliares mediada por linfócitos T. A CBP é uma doença colestática crônica progressiva, secundária à inflamação e destruição dos ductos biliares interlobulares, com formação de granulomas, levando à ductopenia, cirrose e insuficiência hepática. A CEP é uma hepatopatia colestática crônica, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos. Acredita-se que fenômenos de auto-imunidade estejam envolvidos na patogênese destas doenças. **Palavras-chave:** cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite auto-imune.

Palavras-chave: cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, auto-imunohepatite.

Primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis are cholestatic liver diseases. Both have ductal and cellular lesion mediated by T lymphocytes. The biliary primary cirrhosis is a chronic cholestatic disease that leads to granulomas formation, ductopenia and cirrhosis. Primary sclerosing cholangitis is characterized by ductal inflammation and fibrosis. Probably these diseases are mediated by autoimmunity phenomena.

Key words: primary biliary cirrhosis, sclerosing primary cholangitis, autoimmune hepatitis.

A cirrose biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP) são doenças colestáticas auto-imunes do fígado que exibem como característica comum lesão de células e ductos biliares mediada por linfócitos T^(9,11). Muito embora a natureza auto-imune dessas doenças seja presuntiva, várias evidências indiretas sustentam sua caracterização como doença auto-imune, incluindo presença de: 1) predisposição genética aumentada associada aos genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC): HLA-DR e DQ e a outros genes não-MHC associados à resposta imune; 2) associação com outras doenças auto-imunes; 3) hipergamaglobulinemia as custas de IgG ou IgM; 4) auto-anticorpos circulantes anti-núcleo (AAN), anti-músculo liso (AAML), anti-mitocôndria (AAM) e anti-citoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear (p-ANCA); 5) infiltrado inflamatório no órgão (célula)-alvo de lesão composto por células T CD4 e CD8 com marcadores de ativação; 6) clones de células T reativas em sangue periférico e em parênquima hepático

que exibem atividade proliferativa frente aos epitopos de células B reconhecidos pelos auto-anticorpos circulantes; 7) resposta variável ao tratamento imunossupressor^(9,11).

A cirrose biliar primária (CBP), também conhecida como colangite destrutiva crônica não supurativa, é uma doença colestática crônica progressiva, secundária à inflamação e destruição dos ductos biliares interlobulares, com formação de granulomas, levando à ductopenia, cirrose e insuficiência hepática. A doença acomete mais frequentemente mulheres a partir da 5^a década de vida⁽⁹⁾. A prevalência estimada da doença varia de 22 a 240 casos por milhão de habitantes, sendo mais freqüente em populações de ascendência norte-européia e em familiares de primeiro grau de pacientes com CBP, onde se observa freqüência de CBP oscilando entre 1 e 6%^(1,12,13).

Maior predisposição genética à CBP foi associada ao HLA-DR8 em pacientes europeus e japoneses, codificado pelo alelo DRB1*0801 e em pacientes

britânicos ao alelo GG do gene CTLA4 e ao alelo TNF2 do gene que codifica o fator de necrose tumoral alfa (TNFA). No entanto, estas associações, embora significantes, foram observadas em apenas 20% a 50% dos pacientes com CBP estudados⁽⁸⁾. No Brasil, não foi observada nenhuma associação da doença com HLA-DR, DQ, TNFA e CTLA4⁽⁴⁾.

O anticorpo antimitocôndria (AAM) é o principal marcador sorológico da doença estando presente em 90 a 100% dos casos de CBP, a depender do método empregado para sua detecção⁽⁹⁾. Os principais antígenos-alvo do AAM são as subunidades E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), alfacetoglutarato desidrogenase (OGDC-E2) e alfacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCOADC-E2), localizados no domínio lipóico da membrana interna da mitocôndria (Figura 1). O AAM reconhece um peptídeo linear comum EIETDK da PDC-E2, OGDC-E2 e BCOADC-E2, também reconhecido por linfócitos T infiltrantes (Figura 2). Empregando-se anticorpos monoclonais anti-PDC-E2, evidenciou-se por microscopia confocal aumento na expressão de PDC-E2 no epitélio biliar de pacientes com CBP⁽⁹⁾, não se sabe até o momento se essa expressão é decorrente de expressão aberrante de PDC-E2 ou de PDC-E2 anômala ou de outro antígeno (bacteriano, micobacteriano ou viral) com reatividade cruzada pra PDC-E2^(1,4,8,9-13). Esta última hipótese tem estimulado as investigações acerca da possível etiologia infecciosa da CBP, sustentada por alguns dados epidemiológicos favoráveis⁽⁷⁾. Alguns agentes

desencadeantes foram aventados, incluindo antígenos mitocondriais de bacilos Gram-negativos e Gram-positivos, enterobactérias, retrovírus e *Mycobacterium gordonae*. Um modelo hipotético sobre a patogenia da CBP é apresentado na Figura 3.

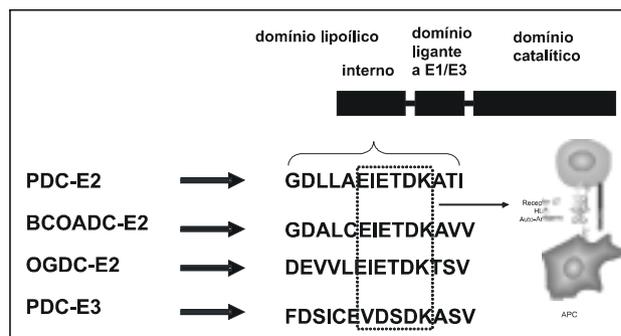
A colangite esclerosante primária (CEP) é uma hepatopatia colestática crônica, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos, apresentando curso clínico variável e progressão lenta para a cirrose⁽¹¹⁾. Aproximadamente 15 a 30% dos pacientes podem desenvolver colangiocarcinoma como complicação da doença. A prevalência estimada da doença varia de 2 a 7 casos por 100.000 habitantes, sendo mais freqüente em adultos jovens do sexo masculino. A associação da CEP com doença inflamatória intestinal é observada em 70-100% dos casos. Auto-anticorpos (AAML e AAN) podem ser detectados em títulos baixos em 30% dos casos. O anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo com padrão perinuclear (pANCA) é observado em 88% dos pacientes com CEP, mas não é específico para a doença podendo também ser identificado em pacientes com DII isolada e CBP⁽¹¹⁾. Maior susceptibilidade genética a doença foi associada aos antígenos HLA-B8, DRB1*0301; DRB1*1301, HLA-DQB1*0601 e ao alelo TNF2 no Reino Unido e na Escandinávia⁽⁵⁾. No Brasil foi encontrada apenas associação com o alelo DRB1*1301 em adultos e crianças com CEP. Não foi encontrada associação com os genes TNFA, CTLA4 e MICA^(2,3).

Figura 1. Reatividade do AAM e a cirrose biliar.

Reatividade do AAM ao Immunoblotting		
	Peso Molecular	% reatividade
PDC-E2	70-74	90-95
PDC-E3 (protein X)	50-52	90-95
PDC-E1 α	41	40-60
PDC-E1 β	36	<10
OGDC-E2	48-52	65-85
BCOADC-E2	52-56	50-55

Adaptado de Bassendine 1998

Figura 2. Epitopos reconhecidos pelo AAM na cirrose biliar primária.



Adaptado de Tanaka et al., 1999

Figura 3. Modelo hipotético sobre a patogenia da cirrose biliar primária.

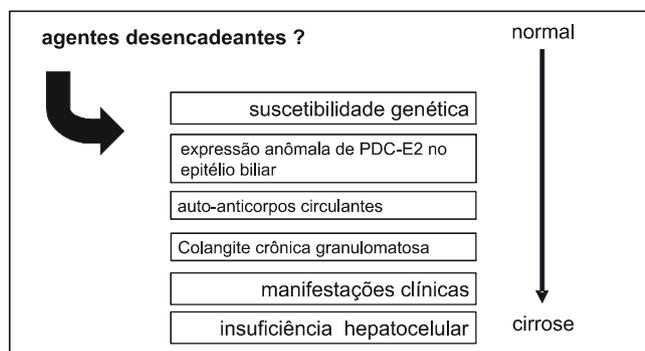


Figura 4. Patogênese da colangite esclerosante primária.

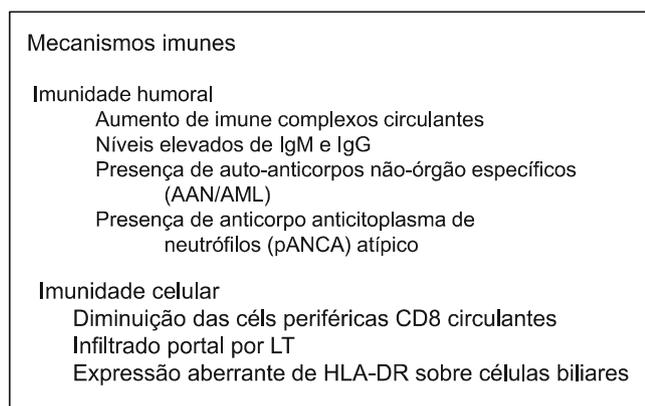
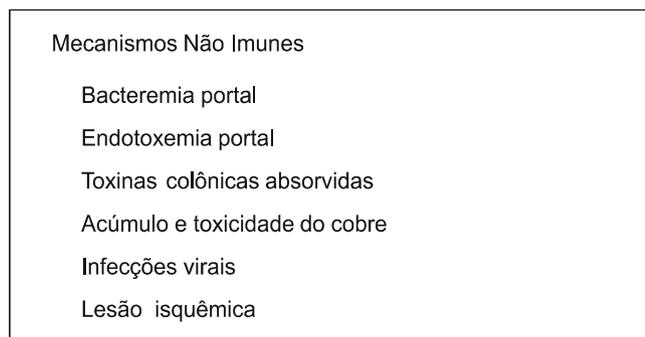


Figura 5. Patogênese da colangite esclerosante primária.



O infiltrado portal periductal observado nos pacientes com CEP é constituído por LT ativados, com fenótipo preponderantemente CD4, notando-se células CD8 nas áreas de interface. O conhecimento acerca dos possíveis auto-antígenos envolvidos no desencadeamento da doença é escasso. O envolvimento de agentes infecciosos não pode ser descartado, visto que o mesmo aspecto colangiográfico da doença pode estar associado à imunodeficiências primárias e à infecção por CMV e *Cryptosporidium* em portadores de HIV⁽¹⁻¹³⁾.

Acredita-se que mecanismos imunes (expressão aberrante de HLA-DR em células biliares e alterações imunorregulatórias) e não imunes (bacteremia e endotoxemia portal) possam estar envolvidos na patogênese da doença (Figuras 4 e 5)⁽⁹⁾.

Referências Bibliográficas

- Bittencourt PL, Farias AQ, Abrantes Lemos CP, Gonçalves LL, Gonçalves PL, Magalhaes EP, Carrilho FJ, Laudanna AA, Caçado ELR. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 873-878.
- Bittencourt PL, Marin AC, Porta G, ELR Caçado ELR, Miura IK, Carrilho FJ, Kalil J, Goldberg AC. Associação da colangite esclerosante primária com alelos do complexo principal de histocompatibilidade e do Gene CTLA-4. *GED* 2005, 24: S41.
- Bittencourt PL, Palacios SA, Cancado EL, Carrilho FJ, Porta G, Kalil J, Goldberg AC. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis in Brazil is associated with HLA-DRB1*13 but not with tumour necrosis factor alpha -308 promoter polymorphism. *Gut*. 2002; 51: 609-10
- Bittencourt PL, Palacios SA, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, Caçado ELR, Carrilho FJ, Laudanna AA, Kalil J, Goldberg AC. Analysis of major histocompatibility complex and CTLA-4 alleles in Brazilian patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1061-1066.
- Donaldson PT. Role of genetics in immunopathogenesis. In: Dienes HP; Leuschner U, Lohse AW, Manns MP (ed). *Autoimmune Liver Disease*. Falk Symposium 142. Dordrecht: Springer Verlag 2005; 127-139.
- Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, Dickson ER, Czaja AJ, Wiesner RH, Ludwig J. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 1050-1055.

7. Haydon GH & Neuberger J. PBC: An infectious disease. *Gut* 2000; 8: 586-588
8. Jones DEJ, Donaldson PT. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 841–864.
9. Kaplan MM & Gershwin. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1261-73.
10. Mao TK & Gershwin ME. Induction and destruction phases of primary biliary cirrhosis. In: Dienes HP; Leuschner U, Lohse AW, Manns MP (ed). *Autoimmune Liver Disease. Falk Symposium 142*. Dordrecht: Springer Verlag 2005; 91-104.
11. Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2004 8:195–211
12. Parikh-Patel A, Gold E, Mackay IR, Gershwin ME. The geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: Contrasts and comparisons with the spectrum of autoimmune diseases. *Clin Immunol* 1999; 91: 206-218.
13. Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansari AA, Keen CL, Gershwin ME. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 96:8-15.