

Síndromes de Sobreposição: Cirrose Biliar Primária, Colangite Esclerosante e Hepatite Auto-Imune

Overlap Syndromes: Biliar Primary Cirrhosis, Sclerosing Cholangitis and Auto-Immune Hepatitis

Evandro Sobroza de Mello^{1,2} e Venâncio Avancini Ferreira Alves³

¹Faculdade de Medicina da USP, ²Hospital das Clínicas - FMUSP, ³Hospital Alemão Oswaldo Cruz; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: venancio@uol.com.br

Muitas vezes a hepatite auto-imune apresenta características em conjunto com a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária, são as chamadas síndromes do imbricamento. Existem aspectos peculiares a cada sobreposição, e o tratamento vai depender do predomínio de colestase ou inflamação.

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

Many times, the auto-immune hepatitis has similarities with the primary biliary cirrhosis and the primary sclerosing cholangitis, the so called overlap syndromes. There are some aspects for each of them, and treatment will depend of what id dominant, inflammation or cholestasis.

Key words: auto immune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis.

Classicamente as doenças hepáticas auto-imunes são subdivididas conforme o predomínio de manifestações “tipo hepatíticas” (hepatites auto-imunes – HAI) ou do “tipo colestáticas” (cirrose biliar primária – CBP e colangite esclerosante primária – CEP). Entretanto, em diversos casos há algum grau de sobreposição de aspectos clínicos, bioquímicos, sorológicos ou histológicos entre as diferentes entidades. Assim, dentre os pacientes com as principais marcas de CBP, 9-12% exibem características de HAI. Reciprocamente, casos com apresentação clínico-bioquímica de HAI podem apresentar alguns marcadores de CBP, tendo, entre nós, Farias et al., 2006 encontrado Anticorpo Anti-mitocôndria (M2) em 18 (7,5%) dentre 224 casos seqüenciais de HAI. Ainda que os limites “de quão imbricadas são as apresentações” não sejam de todo claros, alinhados com os recentes posicionamentos de Czaja, 2006 e Chazouilleres et al., 2006 que, havendo um padrão dominante, este deve conduzir o diagnóstico e o tratamento^(2,4,5). Discutiremos aqui as principais *síndromes variantes* (Tabela 1), que incluem pacientes com manifestações relativamente bem balanceadas de HAI e de outro tipo de doença hepática crônica (*síndromes de sobreposição*), apenas lembrando

ainda da existência de outras condições (*síndromes outlier*), com amplo predomínio de aspectos “hepatíticos” mas sem os marcadores sorológicos característicos das HAI ou de aspectos “colestáticos” mas sem a característica reatividade para anticorpos anti-mitocôndria (“colangite auto-imune”).

O desenvolvimento do sistema de codificação para o diagnóstico de HAI facilitou o reconhecimento das síndromes variantes, e em especial das síndromes de sobreposição, por destacarem a presença, simultânea ou sucessiva, de grande contraste entre os “índices positivos e negativos”, tornando estes casos habitualmente “inclassificáveis” pelo sistema (Tabela1).

Sobreposição HAI + CBP

O diagnóstico de casos verdadeiros de sobreposição entre CBP e HAI depende do grau em que as características diagnósticas são consideradas suficientes para uma ou outra condição. Estudos de casos que primariamente tinham diagnóstico de CBP, propõem a presença de achados característicos de cada uma das duas condições (HAI e CBP) em pelo menos duas de três categorias: bioquímica, imunológica ou histológica^(2,3).

Tabela 1. Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas das síndromes variantes⁽¹⁾.

	“Overlap”(sobreposição)		
	HAI+CEP	HAI+CBP	HAI+VHC
Sexo	M=F	F	F>M
Relação ALT/F.Alc	Padrão misto ou colestático	Padrão misto ou hepatocelular	Padrão hepatocelular
AAM / M2	-	+	-
AAML/AAN	+	+	+
AAMFR-1	-		Só valorizar > 1:320
HLA DR3 ou DR4 ou DR13	+	+	
Histologia	Hepatite de Interface Moderada / acentuada Fibrose peribiliar / Ductopenia evidentes	Lesão Biliar / Ductopenia Moderada/acentuada Hepatite de Interface Moderada/acentuada	Semelhantes às da HAI
Resposta a Corticóide + imunossupressor	Boa	Boa	Boa
UDCA	Associado com imunossupressor	Associado com imunossupressor	Não indicado
Interferon+ antivirais	Não indicado	Não indicado	Indicado quando imunossupressores não funcionam

* modificado de Cançado ELR et al., 2001.

Histologicamente, a separação de uma HAI de uma CBP em fases iniciais (estádio 1 ou 2, segundo Scheuer, que sempre ressaltou a heterogeneidade do dano estrutural) pode ser muito difícil, já que, desde as descrições originais de Sherlock e Popper, a CBP sempre foi reconhecida como lesão “híbrida”, com apresentação colestática e achados histológicos incluindo marcada destruição biliar e também evidente atividade de interface. Quando essas lesões de interface (“necrose em saca-bocados”) são acentuadas e, em especial, quando as lesões necro-inflamatórias parenquimatosas se sobressaem, até com necrose confluyente, agregados plasmocitários e regeneração hepatocelular exuberante, com rosetas, há que se reconhecer o predomínio de HAI. Por outro lado, quando dominam as lesões ductais características (colangite destrutiva/lesão ductal florida) ou ductopenia franca, fica evidente o predomínio de CBP. O encontro de reação ductular é atualmente entendido como um sinal de manifestações mais graves, podendo decorrer

da própria lesão biliar, como de atividade de interface intensa decorrente da HAI um padrão regenerativo de reação ductular.

Reforçando a contribuição dos estudos histopatológicos mais detalhados para o melhor esclarecimento destes casos de “imbricamento”, recente estudo multicêntrico japonês conduzido por Zeniya et al., 2005, desenvolveu e validou um conjunto de 4 critérios histopatológicos e 3 variáveis laboratoriais compondo um modelo com elevado poder de discriminação entre estas entidades⁽⁷⁾. Nesse estudo, com achados histopatológicos muito similares ao concomitante trabalho de Farias et al.⁽⁵⁾, o conjunto de variáveis selecionados por seu poder discriminatório foi: aspartato amino transferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), anticorpo anti-mitocôndria (AMA), inflamação biliar, ductopenia, necrose confluyente de hepatócitos e regeneração hepatocelular em rosetas. Os autores japoneses aplicaram este conjunto de variáveis a um grupo de validação composto de outros

371 casos, chegando a um diagnóstico preciso em 366 casos (98,5%)⁽⁶⁾. É interessante ressaltar que, dentre um subconjunto de 38 casos encaminhado para o painel com prévio diagnóstico de “sobreposição HAI + CBP”, este conjunto de variáveis conduziu ao diagnóstico de PBC em 28 casos e de HAI em 7, persistindo 2 como “sobreposição” e apenas um “não classificável”.

Os perfis de auto-anticorpos e bioquímicos de doença mista (colestática e hepatocelular) são também de grande relevância para o diagnóstico de síndrome de sobreposição, devendo ser sempre discutidos os cut-offs próprios de cada laboratório.

Alguns pacientes com achados clínicos e laboratoriais que são típicos de HAI têm lesão ductal florida isolada (além dos achados de HAI) na biópsia hepática, sem os achados clínico-laboratoriais de doença mista. Estes achados são raros e ainda têm significado incerto, podendo permanecer clinicamente inaparentes, mas eventualmente uma síndrome de sobreposição pode se desenvolver.

A melhor compreensão do espectro destas sobreposições nos últimos anos tem trazido algumas evidências para o tratamento clínico, ainda que, muito recentemente, ao descrever a maior série submetida a um longo acompanhamento, Chazouilleres ainda reconheça a ausência de ensaios clínicos controlados nesta área, claramente requerendo esforço multicêntrico para sua execução⁽²⁾. Mesmo com tais restrições, já se reconhece que pacientes que têm achados predominantemente hepatocelulares frequentemente respondem a terapia com corticosteróides, enquanto pacientes com clínica de colestase podem ser tratados com UDCA ou uma combinação de prednisona e UDCA.

Sobreposição HAI + CEP

O diagnóstico desta síndrome de sobreposição é, na maioria das vezes, determinado pela presença de alterações colangiográficas características de CEP em paciente com outros achados clínico-laboratoriais de HAI – no entanto, alguns casos têm sido relatados de doença biliar limitada aos ductos interlobulares, com

achados, portanto, de biópsia hepática (CEP de pequenos ductos). O escore internacional para HAI, quando resulta em diagnóstico provável ou definitivo de HAI, em paciente que tem colangiografia de CEP, facilita o diagnóstico desta sobreposição.

Aproximadamente metade dos pacientes relatados na literatura sofre de doença inflamatória intestinal, com predomínio de acometimento do sexo masculino, perfil mais compatível com CEP. Usualmente, no entanto, a apresentação inicial é de HAI.

Usualmente esta forma de sobreposição é resistente ao tratamento com imunossupressores, o que determina o uso de tratamentos empíricos com UDCA.

Em conclusão, o conhecimento atual das condições de “sobreposição” ou “imbricamento” requer abordagem integrada dos especialistas: quando os “scores” demonstram coexistência de “evidências positivas e negativas para HAI”, diante de apresentação clínica híbrida, “colestática” e “hepatítica”, além dos achados imunossorológicos e bioquímicos, é essencial a inclusão de detalhados informes de cada um dos indicadores histopatológicos de lesão hepática. Para otimizar tais conhecimentos, entretanto, é necessário o contínuo aprimoramento dos patologistas para a obtenção de menor variação inter-observadores em alguns dos principais critérios diagnósticos, bem como a valorização das altamente reconhecidas mas nem sempre praticadas sessões anatomoclínicas.

Referências Bibliográficas

1. Cançado ERL, et al. Hepatite auto-imune. In: Gayotto LCC & Alves VAF. Doenças do Fígado e das Vias Biliares. pag. 565-587.
2. Chazouilleres O, et al. Long-term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J. Hepatol* 2006;44:400-406
3. Chazouilleres O, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
4. Czaja A. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries – Editorial. *J Hepatol* 2006;44 251-252.
5. Farias A, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of anti-mitochondrial / anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J. Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887-893.

6. Zen Y, et al. Are bile duct lesions of primary biliary cirrhosis distinguishable from those of autoimmune hepatitis and chronic viral hepatitis ? Interobserver histological agreement on trimmed bile ducts . J Gastroenterol 2005;40:164-170.
7. Zeniya A et al . Diagnosis clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. J. Gastroenterol 2005;40:1148-1154.