



# HEPATITE COLESTÁTICA

## - UM DESAFIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO –

Juliana Pinho\*, Diana Martins\*, Paula Sousa\*, Eugénia Cancela\* , Ricardo Araújo\* , António Castanheira\* , Paula Ministro\* , Maria Augusta Cipriano\*\*, Américo Silva\*

Serviço de Gastrenterologia\*, Centro Hospitalar Tondela/Viseu

Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra\*\*

# Identificação



- ❑ A.M.S, sexo masculino, 61 anos, raça caucasiana, residente em Viseu.
- ❑ Antecedentes pessoais de diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia, medicado com acarbose, sitagliptina e sinvastatina desde há 3 anos.
- ❑ Sem história familiar de relevo.

# História da Doença Atual



- ❑ Recorreu ao serviço de urgência por quadro de astenia, icterícia e colúria com cerca de 5 dias de evolução. Negava dor abdominal, prurido, febre.
- ❑ Negava consumo de álcool, chás ou drogas, viagens recentes, comportamentos sexuais de risco, transfusões prévias, antecedentes pessoais de hepatite e introdução recente de novos fármacos.

# Exame Físico



- Estado nutricional
  - Altura 1,62 m Peso 65 kg IMC 24.8
- Apirético. Hemodinamicamente estável.
- Consciente, colaborante e orientado no tempo/espaço. Sem sinais de encefalopatia.
- Escleróticas ictéricas.
- Abdómen mole e depressível, indolor à palpação, sem massas ou organomegalias palpáveis.

# Estudo Complementar



## Hemograma

Leucócitos	6200
Hemoglobina	13.6 g/dL
VGM	93.8 fl
Plaquetas	291000

## Coagulação

Protrombinemia	68%
INR	1.12

## Cinética do Ferro

Ferro	110 ug/dL
<b>Ferritina</b>	797 ng/mL
TIBC	297 ug/dL
Transferrina	266 mg/dL

# Estudo Complementar



## Bioquímica

<b>FA</b>	265 U/L
<b>GGT</b>	557 U/L
<b>ALT (TGP)</b>	801 U/L
<b>AST (TGO)</b>	106 U/L
<b>Bilirrubina total</b>	7.3 mg/dL
<b>Bilirrubina direta</b>	5.15 mg/dL
<b>PCR</b>	0.68 mg/dL

## Perfil lipídico

<b>Colesterol total</b>	282 mg/dL
<b>Colesterol LDL</b>	182 mg/dL
<b>Triglicerídeos</b>	387 mg/dL

# Estudo Complementar



Imunoquímica	
IgA	348 mg/dL
IgM	<b>571 mg/dL</b>
IgG	<b>3266 mg/dL</b>

Proteínas séricas	
Ceruloplasmina	30 mg/dL
Alfa 1 antitripsina	115.6 mg/dL

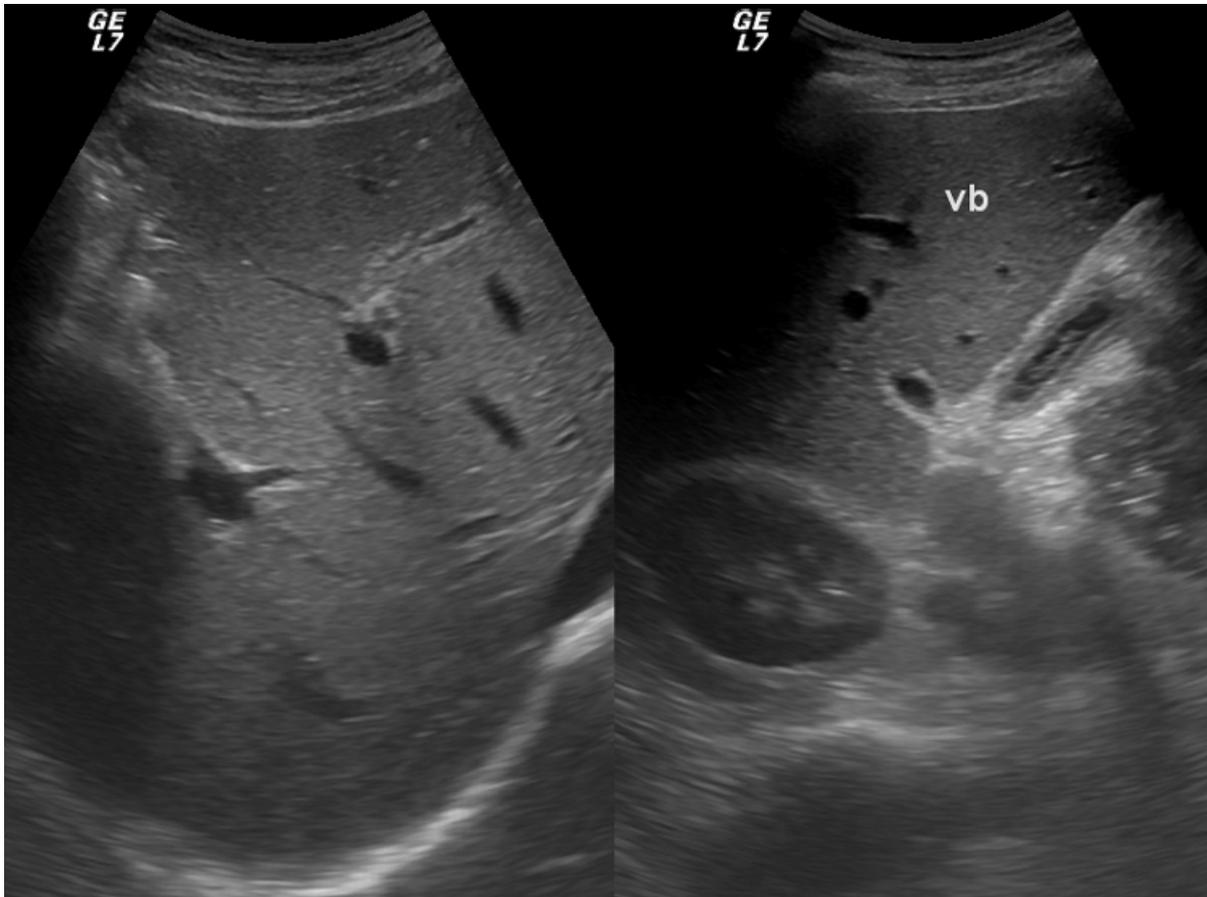
Serologias	
Hepatite B e C	Negativas
HIV	Negativo

# Estudo Complementar



<b>Auto-imunidade</b>	
<b>ANA</b>	<b>1/2560</b>
	Padrão membrana nuclear gp210
Anti-Ds DNA	Negativo
<b>Ac. Antimitocondriais M2</b>	<b>Positivo</b>
Ac. Anti-actina	Negativo
Anti-SLA/LP	Negativo
Anti-LKM 1	Negativo

# Ecografia abdominal



**Fig.1** – Ecografia abdominal: fígado c/ dimensões no limite superiore da normalidade s/ outras alterações significativas.

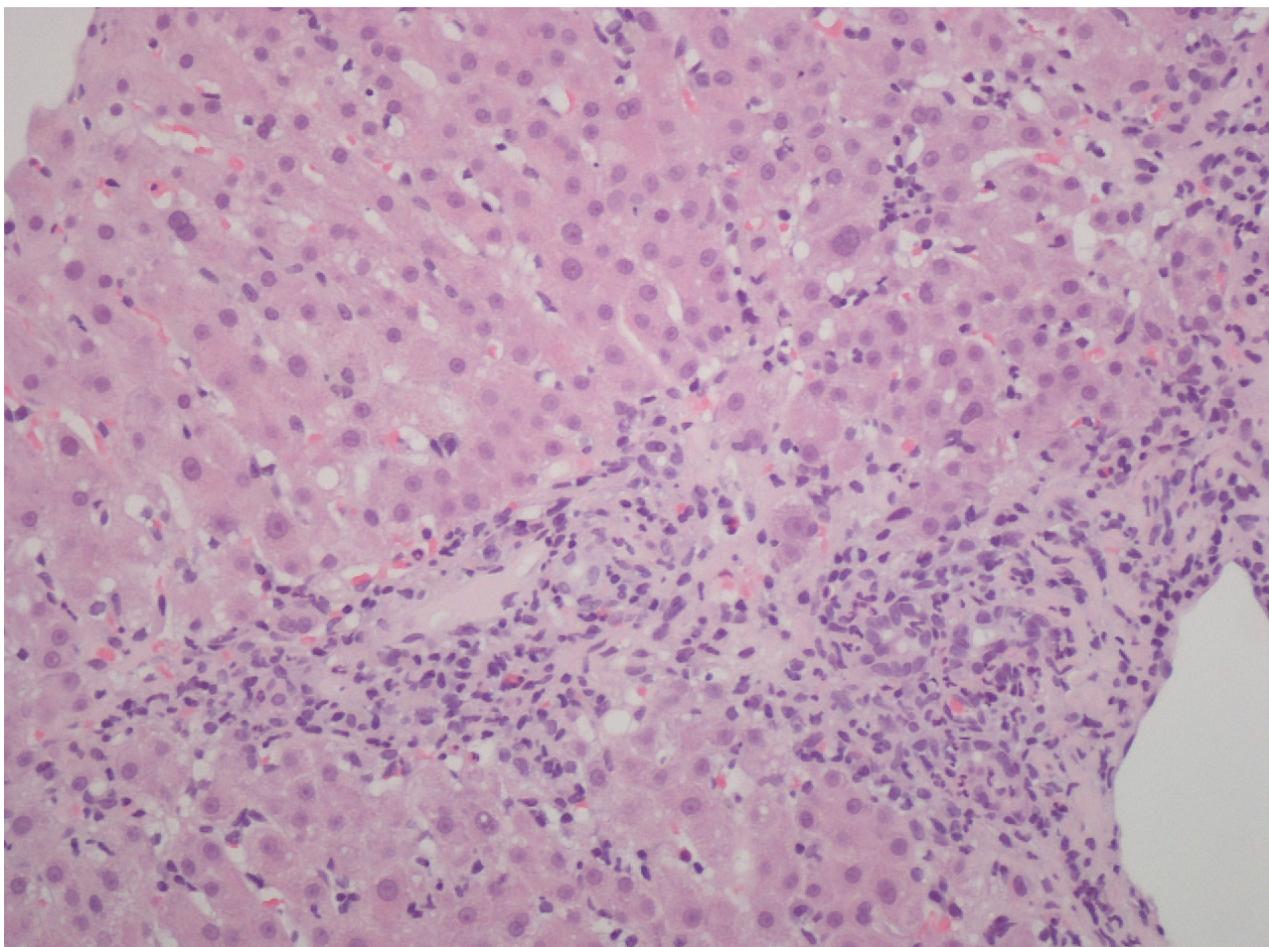
# Perante os achados analíticos e imagiológicos, que exames complementares devemos pedir?

---



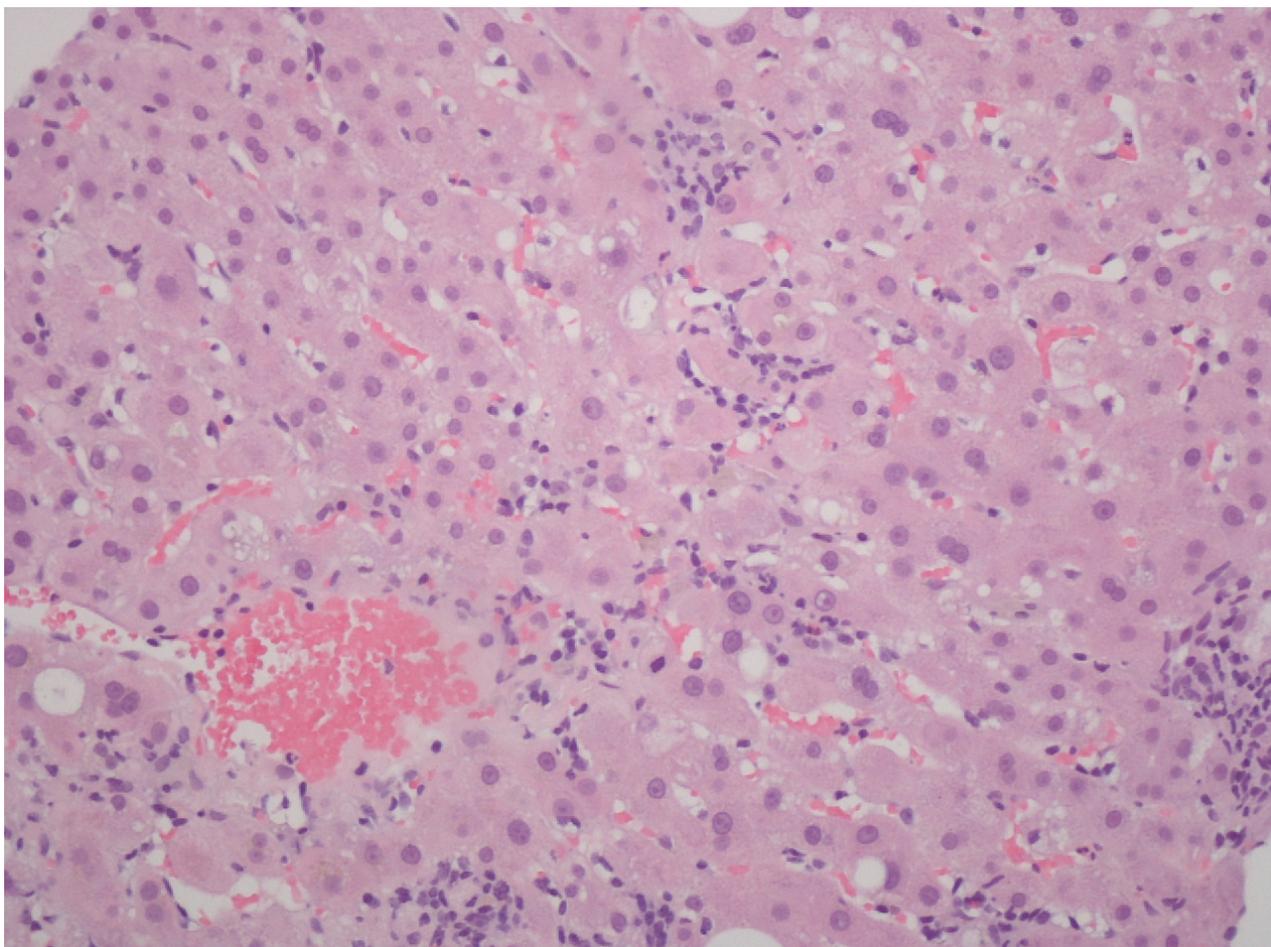
1. Colangio-RM
2. Biópsia hepática percutânea
3. Colangio-RM e biópsia hepática percutânea
4. CPRE
5. TAC abdominal

# Biópsia hepática



**Fig.2** – Coloração H/E 20x – Lesão de interface.

# Biópsia hepática



**Fig.3** – Coloração H/E 200x – inflamação de predomínio lobular moderada, também a nível portal, constituída por infiltrado linfoplasmocitário e eosinofílico, com lesão de interface. Esteatose mínima sem esteatohepatite.

# Diagnóstico



Parameter/discriminator	Score	Parameter/discriminator	Score
Female sex	+2	Drug history	
ALP/AST (or ALT) ratio		Positive	-4
< 1.5	+2	Negative	+1
1.5-3.0	0	Average alcohol intake	
> 3.0	-2	< 25 g/day	+2
Serum globulins or IgG above normal		> 60 g/day	-2
> 2.0	+3	Liver histology	
1.5-2.0	+2	Interface hepatitis	+3
1.0-1.5	+1	Lymphoplasmacytic infiltrate	+2
< 1.0	0	Rosetting of liver cells	+1
ANA, SMA, or LKM-1		None of the above	-5
> 1:80	+3	Biliary changes <sup>a</sup>	+3
1:80	+2	Atypical features <sup>b</sup>	-3
1:40	+1	Other autoimmune diseases in patient or first-degree relative	+2
< 1:40	0		
AMA-positive	-4	Optional additional parameters	
Hepatitis viral markers		Seropositivity for other defined	
Positive	-3	Antibodies	+2
Negative	+3	HLA DR3 or DR4	+1
		Response to therapy	
		Remission alone	+2
		Remission with relapse	+3
Interpretation of aggregate scores			
Pretreatment		Post-treatment	
Definite AIH	> 15	Definite AIH	> 17
Probable AIH	10-15	Probable AIH	12-17

Parâmetros analíticos de colestase

Presença de anticorpos antimitocondriais M2

Tabela 1 – Sistema diagnóstico revisto do IAIGH.

# Diagnóstico e Terapêutica



Síndrome de Sobreposição  
Hepatite Auto-imune/Cirrose biliar  
primária

Perante o diagnóstico, qual das seguintes opções terapêuticas escolheria?

---

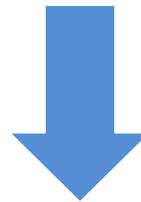


1. Ácido ursodesoxicólico
2. Prednisolona + ácido ursodesoxicólico
3. Prednisolona + azatioprina + ácido ursodesoxicólico
4. Budesonido + azatioprina + ácido ursodesoxicólico
5. Budesonido + ácido ursodesoxicólico

# Diagnóstico e Terapêutica



Síndrome de Sobreposição  
Hepatite Auto-imune/Cirrose biliar primária



Iniciou terapêutica com Ácido ursodesoxicólico 250 mg  
3id + Budesonido 9 mg/dia

# Evolução



	24/05/2011	26/05/2011	28/05/2011	01/06/2011	09/06/2011
FA (UI/L)	265	232	250	169	133
GGT (UI/L)	557	590	565	415	295
ALT (UI/L)	801	544	426	185	101
AST (UI/L)	106	91	88	71	39
Bilirrubina total (mg/dL)	7.3	6.4	5.4	2.8	1.6

Inicia ácido  
urodesoxicólico 3id

Inicia budesonido 9  
mg/dia

# Evolução



- O doente apresenta-se assintomático, com seguimento em consulta de Gastrenterologia.

<b>Análises</b>	<b>Outubro 2011</b>	<b>Agosto 2012</b>	<b>Junho 2013</b>	<b>Fevereiro 2014</b>
<b>FA (UI/L)</b>	82	104	109	88
<b>GGT (UI/L)</b>	56	180	132	88
<b>ALT (UI/L)</b>	20	35	25	27
<b>AST (UI/L)</b>	21	26	19	22
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	1.0	1.2	1.2	1.3



Perante a evolução, qual o seguimento que deve ser dado a este doente?

---

1. Repetir biópsia hepática.
2. Manter terapêutica com budesonido e ácido ursodesoxicólico com vigilância anual em consulta.
3. Suspende terapêutica com budesonido e manter ácido ursodesoxicólico.
4. Pedir estudo analítico com imunoglobulinas e enzimas hepáticas e reavaliar na próxima consulta.
5. Referenciar a um centro de transplante hepático.

# Follow-up



- ❑ O doente encontra-se atualmente medicado com budesonido 9 mg/dia e ácido ursodesoxicólico 250 mg 3id, com seguimento em consulta de Gastreenterologia.
- ❑ Aguarda doseamento de imunoglobulinas e nova avaliação dos níveis de enzimas hepáticas para a próxima consulta para decisão terapêutica.

# Take home messages



- ❑ O síndrome de sobreposição caracteriza-se pela presença de critérios clínicos, laboratoriais e histológicos de diferentes distúrbios hepáticos autoimunes em simultâneo.
- ❑ As formas mais comuns são a hepatite autoimune (HAI) em associação com a cirrose biliar primária (CBP) ou a colangite esclerosante primária (CEP), com uma prevalência de 7-13% e 8-17% respetivamente.

# Take home messages



- A dúvida permanece se estaremos perante um verdadeiro síndrome de sobreposição ou se coexistem no mesmo doente distúrbios autoimunes distintos.
- A estratégia terapêutica mais adequada está ainda pouco definida, mas o “follow-up” assume aspectos fulcrais.
- Estudos recentes na literatura têm demonstrado a eficácia da terapêutica combinada com budesonido e ácido ursodesoxicólico nos doentes com síndrome sobreposição hepatite auto-imune/CBP sem cirrose hepática.



Obrigada pela atenção!