



CASO CLÍNICO

Colangite esclerosante primária de pequenos ductos

Gilberto Couto^{a,*}, Pedro Barreiro^a, Miguel Bispo^a, Ana Rita Herculano^a,
Sara Turpin^b e Leopoldo Matos^a

^a Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 29 de julho de 2010; aceite a 18 de novembro de 2010

Disponível na Internet a 28 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Colangite
esclerosante
primária;
Colangite
esclerosante primária
de pequenos ductos;
Doença de Crohn

KEYWORDS

Primary sclerosing
cholangitis;
Small duct primary
sclerosing
cholangitis;
Crohn's disease

Resumo Apresentamos o caso de uma mulher de 18 anos com doença de Crohn do cólon agudizada, com envolvimento gastroduodenal, anasarca, pioderma gangrenoso e colestase sem icterícia. O colangiograma revelou-se normal e a biópsia hepática foi sugestiva de colangite esclerosante primária, fazendo por isso o diagnóstico da variante de pequenos ductos.

Reveremos a literatura sobre esta doença muito rara que, tudo indica, se trata de uma entidade diferente da colangite esclerosante de grandes ductos, nomeadamente com melhor prognóstico. © 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Small duct primary sclerosing cholangitis

Abstract We report the clinical case of an 18-year-old woman admitted with Crohn's disease with colitis and gastro duodenal involvement, anasarca, pyoderma gangrenosum and a pattern of anicteric cholestasis. The MR-cholangiogram was normal and liver biopsy suggested the presence of primary sclerosing cholangitis, thus making the diagnosis of small duct primary sclerosing cholangitis.

We review the state-of-the-art on this very rare disease, which seems a different clinical entity than large duct primary sclerosing cholangitis, and with a better prognosis.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma manifestação extra-intestinal da doença inflamatória intestinal idiopática, em geral do cólon, relativamente rara. Não tem tratamento médico e o seu prognóstico é reservado, a menos que o doente seja submetido a um transplante hepático^{1–3}.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: gpcouto@sapo.pt (G. Couto).

Há uma variante de CEP, de pequenos ductos (CEP-PD), que pressupõe colangiograma normal, sendo por isso diagnosticada por biopsia hepática. Trata-se, segundo parece atualmente, de uma entidade própria, com melhor prognóstico que a CEP de grandes ductos^{4,5}.

Apresentamos o caso de uma mulher de 18 anos com doença de Crohn do cólon agudizada e colestase sem icterícia com colangiograma normal. A biopsia hepática foi sugestiva de CEP, fazendo-se por isso o diagnóstico da variante de pequenos ductos. Revemos o estado atual do conhecimento sobre esta doença.

Caso clínico

Relata-se o caso clínico de uma mulher de 18 anos, caucasiana, natural do Brasil, com o diagnóstico de colite de Crohn aos 8 anos. Sem seguimento nem tratamento posteriores, refere ter estado assintomática até ao verão de 2009.

Nessa ocasião, iniciou quadro de diarreia, 4-6 dejeções por dia, por vezes com sangue, desconforto abdominal difuso e episódios de vômitos, por vezes hematemeses de sangue digerido em pequena quantidade, emagrecimento não quantificado, edemas generalizados e úlceras cutâneas em número e extensão crescentes.

Dado o agravamento progressivo das queixas recorreu ao hospital, em setembro de 2009, sendo internada no nosso serviço.

No exame físico salientavam-se palidez muco-cutânea, anasarca e úlceras cutâneas violáceas dolorosas com centro necrótico-purulento, em maior número nos membros inferiores, sugerindo pioderma gangrenoso (fig. 1).

Analiticamente destacavam-se anemia normocítica normocrômica, com hemoglobina de 8 g/dL, leucograma com 10.800 células/mL com 83% de neutrófilos e PCR 4,7 mg/dL. A amilase e a lipase eram normais. As serologias virais para o vírus da imunodeficiência humana, o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C eram negativas. As enzimas hepáticas, a albumina e o tempo de protrombina revelavam: colestase crônica e hipoalbuminemia graves com transaminases normais (tabela 1).

Fizeram-se endoscopia digestiva alta e fibroscopioscopia. A endoscopia mostrou mucosa do antro e do duodeno proximal muito congestiva e irregular, com múltiplas erosões e friável (fig. 2), levantando a suspeita de doença de Crohn gastro-duodenal. A fibroscopioscopia mostrou úlceras

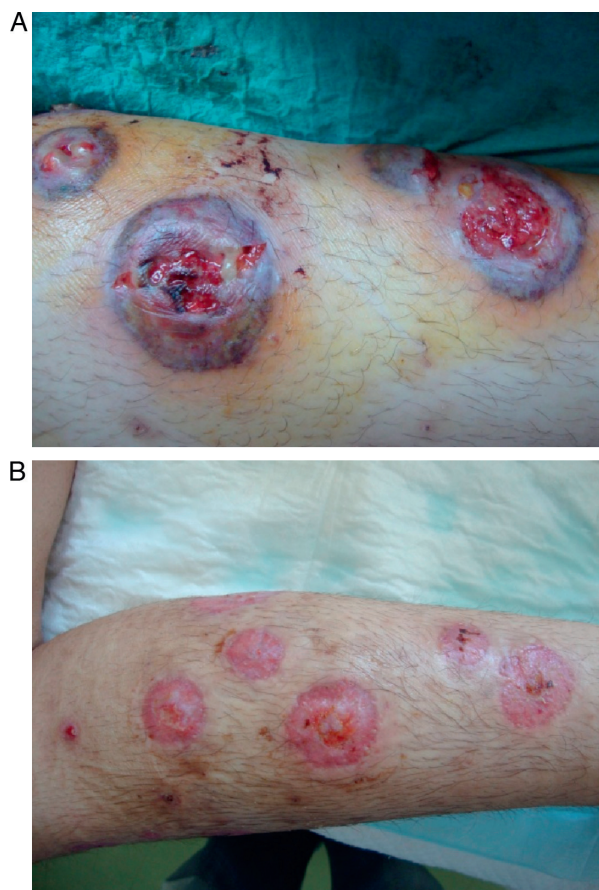


Figura 1 A) Pormenor da perna da doente, na admissão, com várias úlceras cutâneas sugerindo pioderma gangrenoso. B) A mesma perna, 2 semanas depois de iniciada a corticoterapia.

extensas, profundas e excêntricas da mucosa do cólon, a par de mucosa congestiva e sangrante, exibindo padrão em «pedra-de-calçada» (fig. 3). As biopsias de ambos os exames endoscópicos foram, no entanto, inconclusivas, não se encontrando granulomas, nem *Helicobacter pylori* nas biopsias gástricas, nem CMV nas biopsias do cólon.

A TAC abdómino-pélvica revelou fina lâmina de ascite, edema da parede abdominal e ausência de abscessos intra-abdominais. Assim, após culturas dos líquidos biológicos e zaragatoas das úlceras cutâneas, que vieram negativas, iniciou-se prednisolona (50 mg/d), metronidazol e ciprofloxacina. Estava ainda medicada com mesalazina, ferro, albumina e esomeprazol.

No entanto, a doente desenvolveu síndrome de dificuldade respiratória do adulto com necessidade de ventilação mecânica em unidade de cuidados intensivos (UCI), onde esteve uma semana sob alimentação parentérica total e iniciou isoniazida (dada corticoterapia). Nessa ocasião houve melhoria clínica progressiva mas agravamento da elevação das enzimas hepáticas (tabela 1), embora sem encefalopatia hepática e com tempo de protrombina, bilirrubina total e albumina dentro do normal. Suspendeu-se a isoniazida e a alimentação parentérica total após a transferência da UCI para o nosso serviço.

Por ocasião da alta a doente encontrava-se assintomática, sem edemas e com as úlceras cutâneas em avançado

Tabela 1 Principais valores laboratoriais da doente em 3 momentos do internamento

Análises	Admissão	Após UCI	Alta
ALT	30 U/L (9-52)	760	823
AST	23 U/L (14-36)	432	352
Fosfatase alcalina	425 U/L (50-130)	664	461
GGT	293 U/L (12-43)	772	449
Tempo de protrombina	19,2 seg ^a	10,9	11
Albumina	18 g/dL (35-50)	39	42
Bilirrubina total	0,2 mg/dL (< 1,3)	1,01	1

^a Prontamente corrigido com vitamina K endovenosa.

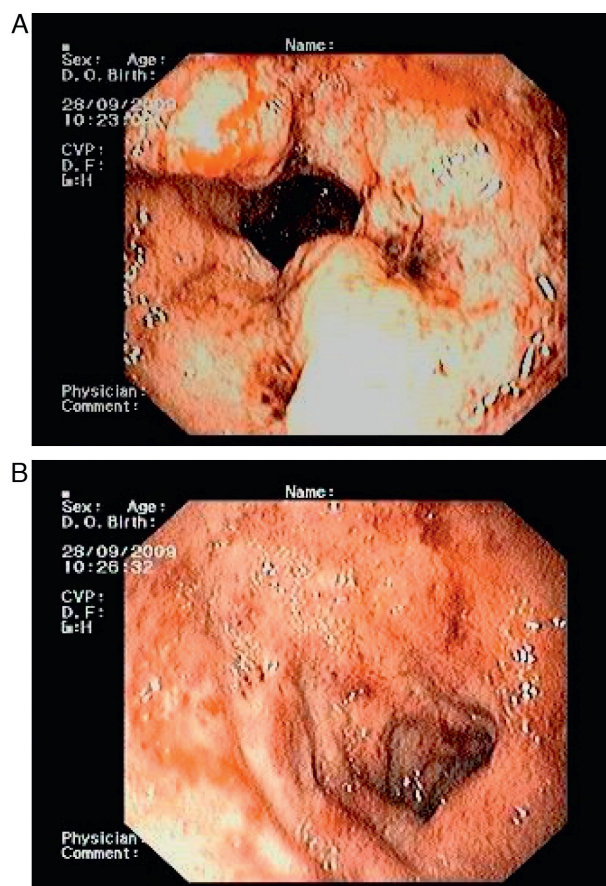


Figura 2 Mucosa do antro pré-pilórico (A) e do duodeno proximal (B) congestiva, com petéquias e erosionada.

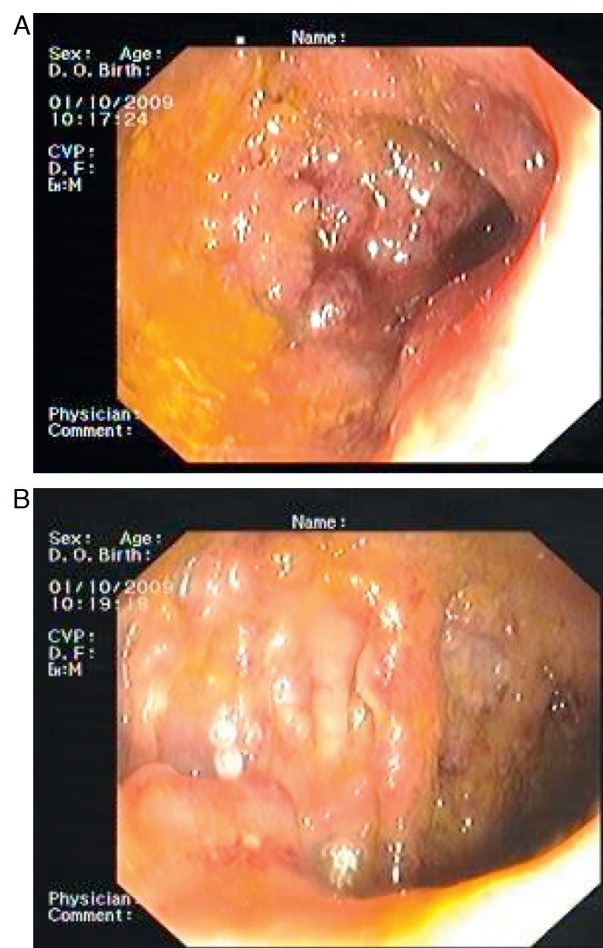


Figura 3 Mucosa da sigmoideia exibindo padrão em «pedra-de-calçada» e ligeiro estreitamento luminal (A) e úlceras extensas, profundas e excêntricas (B).

estado de cicatrização (fig. 1b). Os valores analíticos constam na tabela 1. A doente teve alta medicada com ácido ursodesoxicólico (AUDC) 1.000 mg/d, mesalazina oral e retal e prednisolona oral. Manteve ainda, durante um período, esomeprazol e ferro, e iniciou azatioprina em dose baixa, que se foi aumentando em ambulatório.

Repetiu, alguns meses após a alta, a endoscopia, já sem alterações, e a colonoscopia, que mostrou íleon normal e pseudopólipos dispersos em mucosa cólica de resto íntegra (biopsias com «inflamação crónica inespecífica»).

Realizou colangio-pancreatografia por ressonância magnética nuclear (CPRMN), que não mostrou alterações (fig. 4). Ainda para esclarecimento das alterações hepáticas, pesquisaram-se os auto-anticorpos pANCA, anti-nuclear, anti-músculo liso, anti-mitocondrial e anti-LKM. O pANCA PR3 foi o único positivo. A Ig G4 era normal e os métodos de imagem mostraram sempre veia porta permeável.

Por manter enzimas hepáticas elevadas, com predomínio do padrão colestativo, realizou-se biopsia hepática percutânea que revelou aspetos sugestivos de CEP, com a característica lesão de fibrose periductal em «casca de cebola» (fig. 5).

Encontra-se assintomática 9 meses depois da alta, medicada com azatioprina, mesalazina e AUDC, a que adere irregularmente.

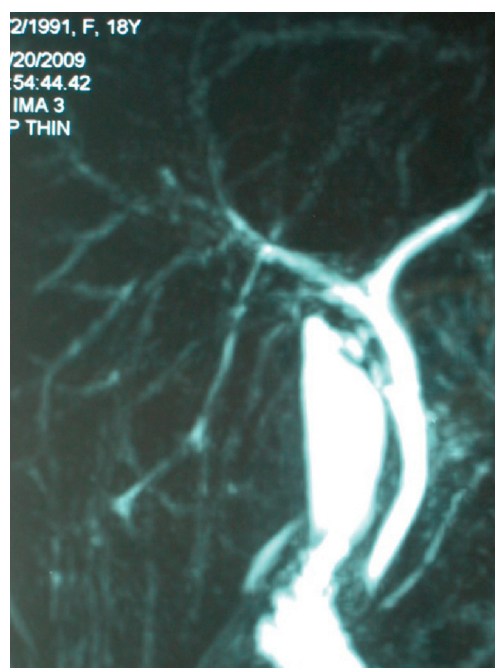


Figura 4 Colangiografia e pancreatografia por ressonância magnética nuclear (pormenor) normal.

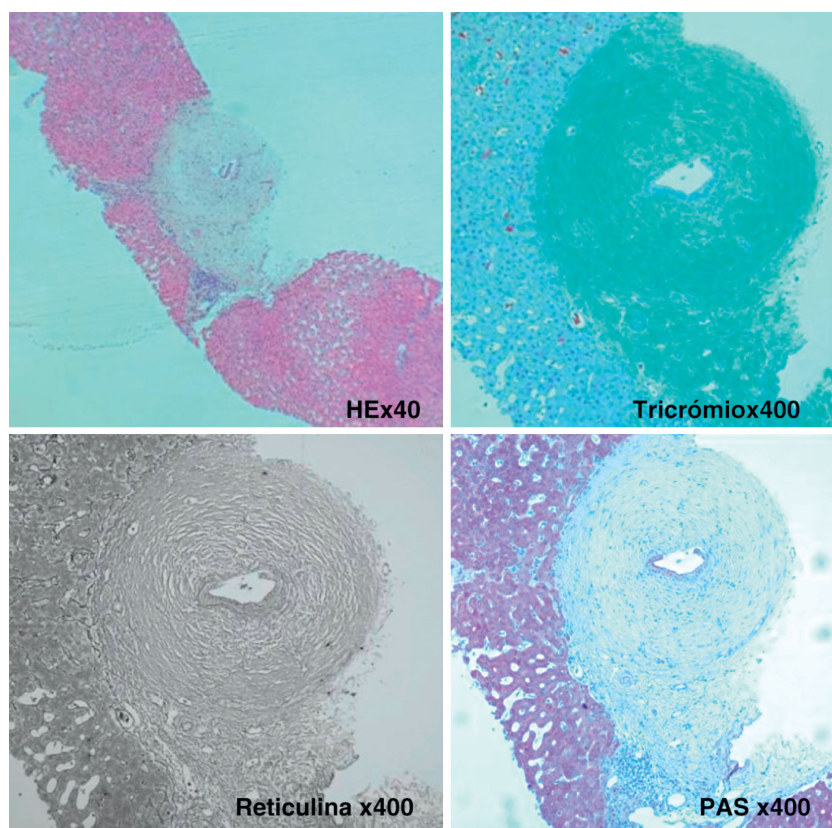


Figura 5 Fragmento de tecido hepático com fibrose periductal em «casca de cebola».

Discussão

Apresentamos um caso de doença de Crohn do cólon agudizada, com envolvimento gastroduodenal invulgar. Esta foi uma das razões para a introdução precoce de azatioprina. Diagnosticaram-se ainda, na admissão, pioderma gangrenoso, com excelente resposta à corticoterapia, e colestase sem icterícia sugerindo a hipótese de CEP. Durante o internamento, houve agravamento da colestase e elevação das aminotransferases por provável «toxicidade» da alimentação parentérica total e da isoniazida. Por isso se diferiu a biopsia hepática durante alguns meses, sabendo-se que o colangiograma era normal.

Mas, a propósito deste caso, privilegiámos nesta discussão uma revisão da CEP-PD, dada a sua raridade.

Epidemiologia

A CEP tem uma prevalência e incidência anual estimadas de 3,85-8,5 e 0,41-1,3 casos por 100.000 habitantes, respetivamente^{3,6,7}. A CEP-PD é uma doença ainda mais rara: descrita por Wee e Ludwig há cerca de 20 anos^{8,9}, só um pequeno número de casos foi até agora relatado, em parte - certamente - por subnotificação¹.

A maioria dos casos de CEP e CEP-PD associa-se à doença inflamatória intestinal idiopática do cólon, embora se saiba que menos de 5% dos doentes com doença inflamatória intestinal têm CEP⁸. A CEP-PD representa apenas 5,8-11% do total de casos de CEP^{4,10,11}.

A CEP-PD, tal como a CEP, é uma doença tipicamente dos homens com colite ulcerosa. Algumas séries demonstraram, no entanto, proporções relativamente maiores de colite de Crohn e de mulheres na CEP-PD do que na CEP^{4,5}. Tal como mais casos de síndromes de sobreposição, nomeadamente com a hepatite auto-imune, presente em 10-27% dos doentes com CEP-PD^{7,12}.

Clínica e diagnóstico

A presença de colestase, crónica, especialmente em doente anictérica com colite de Crohn é muito sugestiva de CEP. A CPRMN normal obriga a biopsia hepática para confirmar ou não a presença de CEP-PD, diagnóstico confirmado nesta doente.

A CPRMN tem sido, cada vez mais, considerada o exame de primeira linha perante a suspeita de CEP, desde que não seja previsível uma atitude terapêutica¹. Nos colangiogramas normais nem sempre a biopsia hepática, nomeadamente a percutânea, é esclarecedora, por dificuldades de amostragem e baixa especificidade dos achados. A integração da clínica e do laboratório com os achados da CPRMN (ou CPRE) e da biopsia hepática é por isso fundamental.

Tratamento

Na CEP avançada, a única opção terapêutica é o transplante hepático, com 85-90% de sobrevida aos 5 anos¹³ e, em geral, melhoria dos sintomas da doença inflamatória intestinal³.

Nenhum medicamento altera, contudo, a história natural da CEP. O AUDC parece melhorar a colestase bioquímica mas não melhora os sintomas, não influencia a progressão da doença e não reduz a mortalidade^{1-3,14-16}. Resta confirmar se poderá ser usado como agente quimioprolifático do colangiocarcinoma e do carcinoma do cólon e do reto, como foi demonstrado em doentes com colite ulcerosa¹⁷.

Na nossa doente, esta poderá ser, definitivamente, a única razão para manter o AUDC, introduzido empiricamente antes do diagnóstico definitivo, e cuja manutenção deverá ser repensada.

Prognóstico

A CEP-PD tem melhor prognóstico que a CEP, iniciando-se ambas por volta da mesma idade e sem que a primeira evolua para a segunda na maioria dos casos, o que sugere tratem-se de entidades diferentes. A CEP-PD pode, no entanto, evoluir para CEP em 12 e 23% dos casos após 5 e 7 anos de seguimento, respetivamente^{4,5,18}. A CPRMN é uma forma simples de monitorizar esta progressão, embora os intervalos de vigilância e o seu custo-eficácia não estejam definidos.

A CEP-PD, sem a progressão para lesões de grandes ductos, não tem risco de colangiocarcinoma^{4,5,10,18}. Já na CEP de grandes ductos ocorreram, nos mesmos estudos, 11-12% de colangiocarcinomas, no mesmo período de seguimento^{4,5,10}. Nestas séries, a percentagem de óbitos e transplantados hepáticos foi de 9-23% nos doentes com CEP-PD e 42-50% nos doentes com CEP. A doença reapareceu no fígado transplantado em 2 de 8 transplantados com CEP-PD: após 9 anos num caso e 13 anos no outro⁵.

O prognóstico da CEP-PD não parece ser diferente nos doentes sintomáticos e assintomáticos aquando do diagnóstico⁴ ou com e sem doença inflamatória intestinal^{5,14}. Pensa-se que, à semelhança da CEP, a colectomia não parece influenciar o aparecimento e a progressão da doença colestática, a menos que o doente seja transplantado, situação em que a colectomia se associa a menos recidivas de CEP no enxerto^{1,2}.

Finalmente, como a doente se encontra assintomática, o relevo do diagnóstico de CEP-PD centra-se na vigilância: da função hepática e da eventual progressão para a CEP de grandes ductos - antecipando o risco acrescido de colangiocarcinoma - e do carcinoma do cólon e do reto.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

À Dra. Sância Ramos, pelo apoio dado.

Bibliografia

1. Heathcote J. Sclerosing cholangitis in 2009. Em: Arroyo V, Abalades JG, Ginés P, Sánchez-Tapias JM, Forns X, Bataller R, Rodés J, editores *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Ars Medica; 2009. p. 291-300.
2. Macedo G. Colangite esclerosante primária. Em: Areias J, editor. *Tratado de hepatologia*. Lisboa: Permanyer Portugal; 2006. p. 343-58.
3. Lee YM, Kaplan MM. Management of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:528-34.
4. Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut*. 2002;51:731-5.
5. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134:975-80.
6. Card TR, Solaymani-Dodaran M, West J. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study. *J Hepatol*. 2008;48:939-44.
7. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1042-9.
8. Wee A, Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis: primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts. *Ann Intern Med*. 1985;102:581-7.
9. Ludwig J. Small duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 1991;11:11-7.
10. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology*. 2002;35:1494-500.
11. Angulo P, Maor-Kendler Y, Donlinger JJ, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: prevalence and natural history. *Gastroenterology*. 2000;118:A902.
12. Olsson R, Glaumann H, Almer S, Broomé U, Lebrun B, Bergquist A, et al. High prevalence of small-duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med*. 2009;20:190-6.
13. Gow PJ, Chapman RW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 2000;20:97-103.
14. Charatcharoenwitthaya P, Angulo P, Enders FB, Lindor KD. Impact of inflammatory bowel disease and ursodeoxycholic acid therapy on small-duct primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2008;47:133-42.
15. Smith T, Befeler AS. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:54-9.
16. Vacca M, Krawczyk M, Petruzzelli M, Sasso RC, Van Erpecum KJ, Palasciano G, et al. Current treatments of primary sclerosing cholangitis. *Curr Med Chem*. 2007;14:1094-2081.
17. Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889-93.
18. Broomé U, Glaumann H, Lindström E, Lööf L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol*. 2002;36:586-9.