



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NUNO MIGUEL RIBEIRO OLIVEIRA LOPES

***Manifestações extra-hepáticas da hepatite autoimune e da
colangite biliar primária***

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA
DR. DÁRIO FARIAS LORGA GOMES

ABRIL/2018



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Manifestações extra-hepáticas da Hepatite autoimune e da
Colangite biliar primária – Análise comparativa**

Nuno Miguel Ribeiro Oliveira Lopes

Dário Faria Lorga Gomes

Nuno Almeida

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado de Medicina

**1 - Mestrado Integrado em Medicina - Faculdade de Medicina,
Universidade de Coimbra, Portugal**

**2 - Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra, Portugal**

**3 - Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra, Portugal**

Endereço de E-mail: n.m.r.o.lopes@hotmail.com

Índice:

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Métodos	8
Resultados	12
Discussão e conclusão	19
Agradecimentos	23
Referências	24

Resumo

Introdução: A hepatite autoimune (HAI) e a colangite biliar primária (CBP) são duas doenças hepáticas raras que, apesar de terem sido identificadas pela primeira vez há várias décadas ainda mantêm alguns aspetos pouco conhecidos, nomeadamente as manifestações sistémicas extra-hepáticas (MEH) que por vezes se associam. Este estudo pretende avaliar a prevalência dessas manifestações, fazer a comparação entre as duas entidades e averiguar se existe alguma relação com a gravidade e prognóstico da doença.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, com avaliação das características clínicas, analíticas e histológicas, que inclui 96 doentes divididos em duas amostras: 46 com HAI e 50 com CPB. Estes doentes foram seguidos no Serviço de Gastrenterologia no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra desde 1998 até ao final do ano de 2017. Foi avaliada a prevalência de MEH nas duas amostras e posteriormente comparadas.

Resultados: 47,8% dos doentes com HAI apresentava pelo menos 1 MEH. A tiroidite autoimune foi a mais frequente (8,7%), seguida do Vitiligo (6,5%), Osteoporose (6,5%) e a Artrite Reumatóide (6,5%). Já na CBP, apenas 40% dos doentes apresentavam pelo menos 1 MEH, sendo que as mais frequentes incluem a osteopenia/osteoporose (30%), a tiroidite autoimune (14%) (Tiroidite de Hashimoto e Doença de Graves), a síndrome de Sjogren (8%) e a artrite Reumatóide (4%). Quando considerámos a globalidade das MEH das duas doenças, as prevalências não foram significativamente diferentes ($p=0,688$). No entanto, os doentes com hepatite autoimune, apresentaram maior prevalência e maior variedade de doenças autoimunes associadas do que os com colangite biliar primária ($p=0,036$).

Conclusão: Ambas as doenças tiveram uma prevalência considerável de manifestações extra-hepáticas devendo o seu correto diagnóstico ser uma preocupação dos médicos que lidam diariamente com elas. Embora não se tenham verificado diferenças significativas na

prevalência de MEH nas duas doenças, os doentes com HAI tiveram significativamente mais doenças autoimunes associadas do que os com CBP. Não houve relação significativa entre a severidade das doenças e o aparecimento de MEH.

Palavras-chave: Colangite biliar primária, hepatite autoimune, manifestações extra-hepáticas

Abstract

Introduction: Autoimmune hepatitis and Primary biliary cholangitis are two distinct diseases that remain to be further investigated to fully understand the impact they can have in other organs besides the liver. Many other autoimmune conditions are associated with these two illnesses and can have a significant impact in the patients' quality of life and even perhaps overall survival. In this study, we compare the extrahepatic manifestations in the two diseases to determine which one should have the most diagnostic efforts.

Methods: The study sample consisted of 50 patients with Primary Biliary Cirrhosis and 46 patients with Autoimmune Hepatitis followed in CHUC since 1998 to the end of 2017. We conducted a retrospective study where we accessed the clinical, analytical and histological features of the patients and compared the extrahepatic manifestations in the two samples.

Results: In 47.8% of cases, autoimmune hepatitis was associated with at least an extrahepatic manifestation. The most common ones were autoimmune thyroiditis (8.7%), vitiligo (6.5%), osteoporosis (6.5%) and Rheumatoid arthritis (6.5%). Only 40% of patients with primary biliary cholangitis had at least one extrahepatic manifestation. The most frequent ones were osteopenia/osteoporosis (30%), autoimmune thyroiditis (14%), Sjogren syndrome (8%) and Rheumatoid arthritis (4%). Although the number of extrahepatic manifestations was not significantly different in the two diseases, autoimmune hepatitis had significantly more autoimmune diseases associated.

Conclusion: For a correct management of both these diseases, it is important for doctors to be aware of its frequent association with extrahepatic manifestations. Although there were no significant differences in the prevalence of extrahepatic manifestations in the two diseases, patients with HAI had significantly more associated autoimmune diseases than those with

CBP. There is no significant association between the severity of the disease and the appearance of extrahepatic manifestations in any of the diseases.

Keywords: Autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, extrahepatic manifestations.

Introdução

A hepatite autoimune (HAI) e a colangite biliar primária (CBP) são duas doenças autoimunes que afetam principalmente o fígado, podendo ser diferenciadas, na maior parte dos casos, por critérios clínicos, analíticos e histológicos.[1]

A HAI é uma doença hepática crônica caracterizada histologicamente por hepatite de interface com infiltração de plasmócitos e fibrose que normalmente poupa os ductos biliares. Tem uma prevalência de 16 a 18 casos por 100 000 habitantes na Europa sendo mais frequente no gênero feminino (3,6:1). Manifesta-se em qualquer idade embora seja mais frequente na adolescência ou entre a 4ª e 6ª década de vida.[2,3]

A etiologia permanece desconhecida embora já tenham sido associados vários genes e fatores ambientais que predis põem ao aparecimento da doença, sugerindo uma etiologia multifatorial. [3,4]

As manifestações clínicas são muito variadas, podendo ir desde doentes assintomáticos até um episódio fulminante mortal sendo, no entanto, o quadro mais comum dominado por sintomas pouco específicos como fadiga, dor abdominal, anorexia, perda de peso e dores articulares.[2]

A doença tem uma evolução insidiosa, intercalada por frequentes recidivas que podem atingir 80% dos casos, apesar do tratamento de manutenção. No entanto um início agudo também é comum (40%) e pode ser caracterizado por falência hepática aguda poucos dias após o aparecimento dos sintomas.[3,5,6,10]

A sobrevida média aos 5 anos dos doentes com HAI situa-se perto dos 80%. A transplantação hepática é o único recurso nos casos de cirrose descompensada em doentes com idade inferior a 70 anos.[3,7]

O diagnóstico é feito por critérios analíticos (doseamento das transaminases, IgG e anticorpos como ANA, SMA ou LKM-1) e por critérios histológicos. É obrigatória a realização de vários testes nomeadamente os marcadores virusais, para exclusão de outras patologias que possam afetar o fígado.[3] A presença de hepatite de interface de atividade moderada ou grave, mas sem lesões biliares ou granulomas bem definidos é sugestiva de HAI. Esta doença é classificada em 3 subtipos de acordo com os anticorpos detetados, embora o tipo 3 tenha sido abandonado por alguns especialistas por considerarem que o SLA está presente também no tipo 1 e 2.[2,3,10]

O tratamento preconizado na HAI é a corticoterapia na fase aguda e a imunossupressora (azatioprina) na fase de manutenção, embora esta última deva ser estabelecida caso a caso. [3,8,9]

A CBP (antigamente denominada cirrose biliar primária) é uma doença que afeta principalmente as mulheres numa razão de aproximadamente 10 para 1. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, presumivelmente devido a melhores meios de diagnóstico, mas também a um aumento generalizado das doenças autoimunes.[11,12]

A etiologia permanece desconhecida, mas investigações recentes dão cada vez maior relevo aos fatores ambientais e genéticos. Efetivamente alguns estudos associam uma maior incidência nas populações expostas a produtos tóxicos e em classes sociais economicamente mais desfavorecidas, bem como um maior de risco de desenvolver a doença nas pessoas que têm outros casos na família.[13,14]

O diagnóstico é feito essencialmente por critérios laboratoriais e histológicos. Muitas vezes os doentes acabam por ser diagnosticados por alterações em análises de rotina sem ainda evidenciarem quaisquer sintomas. O aumento da fosfatase alcalina (FA) é importante para confirmar a colestase. A presença de anticorpos anti mitocondriais (AMA) num título igual ou

superior a 1:40 é um achado muito característico desta doença, mas não patognomônico. Nos casos em que persistem dúvidas, deverá ser efetuada a biópsia hepática, sendo que a inflamação crônica não supurativa, que envolve e destrói ductos biliares interlobulares e septais é o padrão mais sugestivo de CBP.[15,16,17]

O único tratamento atualmente recomendado quer pela Agência Europeia do medicamento quer pela Agência Federal do medicamento dos EUA é o ácido ursodesoxicólico.[18,19] No entanto investigações recentes mostraram benefícios na utilização de outros medicamentos, como o ácido obeticólico e o bezafibrato. São ainda necessários mais estudos para validar a eficácia destes novos fármacos.[16]

Ambas as doenças, embora afetem essencialmente o fígado, são consideradas doenças sistêmicas, podendo apresentar diversas manifestações extra-hepáticas (MEH).[20,21] A Tiroidite autoimune, a Diabetes *Mellitus* tipo 1, o vitiligo e as artralgias são as doenças mais habitualmente associadas à HAI em doentes Europeus.[3] No entanto os estudos ainda são escassos para perceber a verdadeira frequência da associação de hepatite autoimune com outras patologias autoimunes, mas alguns trabalhos apontam para que 40% dos pacientes têm outras doenças associadas.[21] Já na CBP, as MEH mais frequentes são Síndrome de Sjogren, Síndrome de Raynaud, Tiroidite de Hashimoto e Artrite Reumatóide. 33-55% dos doentes apresentam alguma doença autoimune associada.[11]

Métodos

Para a realização deste estudo foi selecionada uma amostra de 46 pacientes com HAI e 50 com CBP seguidos no CHUC desde 1998 até à data de realização do estudo. Nos pacientes com HAI e CBP foram recolhidos dados clínicos, vários parâmetros analíticos, doseamentos de anticorpos, dados histológicos e imagiológicos. Os dados retirados em cada grupo de pacientes podem ser consultados na tabela 1.

Tabela 1- Dados recolhidos dos pacientes das 2 amostras

Hepatite Autoimune	Colangite biliar primária
Idade	
Género	
Ano em que foi feito o diagnóstico	
FA, TGO, TGP na altura do diagnóstico	FA na altura do diagnóstico
Anticorpos (anti-SLA, anti-actina, anti-LC1, pANCA, ANA, SMA, AMA, anti-LKM1)	FA, TGO, Bilirrubina Total após um ano de tratamento
Doseamento de imunoglobulina G	Anticorpos (A-gp210, A-sp100, AMA, ANA)
Resultado da biópsia hepática	
Modo de apresentação	
Resultado do Fibroscan	
Manifestações extra-hepáticas	
Terapêutica efetuada	

Para a amostra de doentes com CBP foi utilizada como critério de inclusão, a existência de pelo menos 2 dos seguintes critérios: elevação da FA de origem hepática, títulos superiores a 1:40 de AMA e lesões histológicas compatíveis

A resposta ao tratamento da CBP com Ácido Ursodesoxicólico foi avaliada de acordo com os critérios de Paris-II.[16]

Para o diagnóstico de HAI foi utilizado o *Revised Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group* e foi definido que os doentes com pontuação acima de 15 antes do tratamento ou 17 após tratamento seriam incluídos no estudo.[3]

Na diferenciação entre os tipos de HAI foram usados os doseamentos de anticorpos no sangue. A definição de cada um dos tipos está explicada na tabela 2

Tabela 2 - Definição dos tipos de HAI

Tipo de HAI	Características
HAI tipo 1	Sem presença de anti-LKM1, anti-LC1, anti-LKM3 e SLA/LP
HAI tipo 2	anti-LKM1, anti-LC1 presentes. Anti-LKM3 pode estar presente
HAI tipo 3	SLA/LP presente

A osteopenia e osteoporose foram diagnosticadas com base na medição da densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) ($-2.5 < T \leq -1$ e $T \leq -2.5$, respetivamente).

As restantes manifestações extra-hepáticas foram diagnosticadas de acordo com critérios clínicos e analíticos e com os scores adequados verificados pelos especialistas nas diversas áreas a que essas doenças dizem respeito.

Evolução da doença

Os doentes com HAI foram divididos em 3 grupos de forma a avaliar a sua evolução. No primeiro grupo foram incluídos os doentes que não tiveram recidivas da doença; no segundo são considerados os doentes que tiveram menos de 3 recidivas; no terceiro consideram-se aqueles que tiveram mais de 3 recidivas (Tabela 3). Neste estudo, definimos recidiva como a elevação da TGO para valores superiores a 3x o limite superior da normalidade em doentes com valores previamente normais.

Alguns doentes não foram considerados por terem um diagnóstico muito recente (há menos de 2 anos), por terem abandonado as consultas ou por morte não relacionada com problemas hepáticos.

Tabela 3 - Divisão dos doentes em grupos de acordo com a evolução da sua doença.

Grupo	Evolução
Grupo 1	Sem recidivas
Grupo 2	Menos de 3 recidivas
Grupo 3	3 ou mais recidivas
Critérios de exclusão: diagnóstico há menos de 2 anos, abandono das consultas ou morte por causa não hepática	

Fibrose hepática

Para avaliar o grau de fibrose hepática de cada doente foi realizada Biopsia hepática ou Elastografia hepática transitória (Fibroscan[®]). De acordo com o resultado destes exames, os doentes foram divididos em 3 grupos: o primeiro englobava os doentes sem fibrose hepática significativa (F0 e F1); no segundo consideravam-se os doentes com um nível de fibrose intermédio (F2 e F3); e no terceiro estavam os doentes considerados cirróticos (F4). Foram

excluídos os doentes que não realizaram a Elastografia ou que por algum motivo ela não pôde ser consultada.

Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o *software* SPSS 24 para Windows[®]. Para a avaliação de diferenças entre variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher, uma vez que algumas das variáveis tinham amostras pequenas. O coeficiente de correlação de Pearson permitiu avaliar a associação entre 2 variáveis quantitativas. Para a comparação de médias de variáveis contínuas entre 2 grupos foi utilizado o *Student t test* e o teste ANOVA a um fator unidirecional permitiu comparar as médias quando mais de 2 grupos estavam a ser considerados. Em todos os testes foi definido um nível de significância de 5%.

Resultados

Considerações gerais da amostra de doentes com CBP

A amostra de doentes com CBP era constituída por 45 mulheres (90%) e 5 homens. A média de idades atual é de 63,82 anos e na altura do diagnóstico de 55,48 anos (31-87) (Tabela 4).

De acordo com os critérios de Paris II, 22 doentes tiveram uma boa resposta ao tratamento com Ácido Ursodesoxicólico e em 24 doentes não houve resposta à terapêutica. Os restantes 4 doentes não foram considerados por má adesão, por o diagnóstico ser demasiado recente para se poder fazer a avaliação ou por recusa do tratamento por parte do doente (Tabela 4).

Tabela 4 - Considerações gerais da amostra de doentes com CBP.

Género:	
Mulheres	45 (90%)
Homens	5 (10%)
Idades:	
Média	63,82 anos
Idades na altura do diagnóstico:	
Média	55,48 anos
Máximo	87 anos
Mínimo	31 anos
Sintomas iniciais:	
Assintomático	20 (40%)
Prurido	9 (18%)
Fadiga	9 (18%)
Dor abdominal	7 (14%)
Perda ponderal	5 (10%)
Artralgias	2 (4%)
Resposta ao tratamento:	
Sucesso	22 (44%)
Falhaço	24 (48%)

Não se verificou nenhuma relação entre o género e a resposta ao tratamento (Teste exato de Fisher $p=0,543$)

Doseamentos de anticorpos

48 dos doentes (96%) revelaram um título de AMA superior a 1:40 e apenas 2 (4%) não atingiam esse valor. 45 doentes (90%) apresentavam anticorpos anti-piruvato M2.

Fibrose

Tabela 5- Nível de fibrose dos doentes com CBP.

Nível de fibrose	Nº de doentes	%
F0/F1	20	40%
F2/F3	14	28%
F4	5	10%

Manifestações extra-hepáticas

Na CBP, as manifestações extra-hepáticas mais frequentes incluem a osteopenia/osteoporose, a tiroidite autoimune (Tiroidite de Hashimoto e Doença de Graves), a síndrome de Sjogren e a artrite Reumatóide (Tabela 6).

Dos 50 doentes da amostra, 21 tinham pelo menos 1 MEH (42%). Destes, 2 tinham 2 MEH (20%) e 1 tinha 4 (2%) (Tabela 7).

Tabela 6 - Manifestações extra-hepáticas dos doentes com CBP.

MEH	Nº de doentes	%
Osteopenia	10	20%
Tiroidite auto-imune	7	14%
- Tiroidite de Hashimoto	6	12%
- Doença de Graves	1	2%
Osteoporose	5	10%
Síndrome de Sjogren	4	8%
Artrite Reumatóide	2	4%
Esclerose Sistémica Progressiva	1	2%
Síndrome de Raynaud	1	2%
Anemia hemolítica autoimune	1	2%

Tabela 7 - Manifestações extra-hepáticas dos doentes com CBP.

Número de MEH	Número de doentes	%
1	21	42
2	2	20
3	0	0
4	1	2

O número de MEH não foi significativamente diferente nos dois géneros ($p=0,328$) nem foi encontrada nenhuma relação entre a idade de diagnóstico dos doentes e o número de MEH (Correlação $p=0,902$). Quanto à divisão dos doentes consoante a resposta ao tratamento, não se verificou uma diferença significativa no número de MEH nos 2 grupos. ($p=0,499$).

No que diz respeito à fibrose hepática, não se verificaram diferenças no número de MEH nos 3 grupos (ANOVA $p=0,214$).

Considerações gerais da amostra de doentes com HAI

A amostra era constituída por 39 doentes do género feminino (84,7%) e 7 do género masculino. A média de idades na altura do estudo é de 59,46 anos e na altura do diagnóstico de 52,39 anos (17-82).

Não se verificou relação entre a idade de diagnóstico e o género ($p=0,974$)

Tipos de HAI

A amostra é constituída por 42 doentes com HAI do tipo 1, 1 do tipo 2 e 2 do tipo 3.

Tabela 8 - Considerações gerais dos doentes com HAI.

Género: Mulheres Homens	39 (84,7%) 7 (15,2%)
Idades: Média	59,46 anos
Idades na altura do diagnóstico: Média Máximo Mínimo	52,39 anos 82 anos 17 anos
Manifestações iniciais: Assintomático Icterícia Prurido Astenia Dor abdominal Febre Varizes esofágicas Leucopenia	19 (41,3%) 14 (30,4%) 6 (13%) 5 (10,8%) 3 (6,5%) 2 (4,3%) 2 (4,3%) 1 (2,2%)
Tipos de HAI: HAI tipo 1 HAI tipo 2 HAI tipo 3	42 (91,3%) 1 (2,2%) 2 (4,3%)

Evolução dos doentes

Tabela 9 - Número de doentes em cada grupo consoante a evolução da sua doença.

Evolução	Nº de doentes
Sem recidivas	14
Menos de 3 recidivas	10
3 ou mais recidivas	6

Não se verificou relação entre a idade de diagnóstico e a evolução da doença (ANOVA $p=0,358$)

Fibrose

Tabela 10 - Nível de fibrose dos doentes com HAI

Nível de fibrose	Nº de doentes	%
F0/F1	19	41,3%
F2/F3	13	28,2%
F4	7	15,2%

MEH

As MEH mais frequentes foram a tiroidite autoimune, o vitiligo, a osteoporose e a artrite reumatoide. As MEH podem ser consultadas na tabela 6. Dos 46 doentes da amostra 22 (47,8%) tinham pelo menos 1 MEH. Destes apenas 2 doentes (4,3%) tinham 2 MEH.

Tabela 11 - Manifestações extra-hepáticas na HAI.

MEH	Nº de doentes	%
Tiroidite auto-imune	4	8,7
- Tiroidite de Hashimoto	3	6,5
- Doença de Graves	1	2,2
Vitiligo	3	6,5
Osteoporose	3	6,5
Artrite Reumatóide	3	6,5
Psoríase	2	4,3
LES	2	4,3
DMT1	2	4,3
Doença celíaca	2	4,3
Colite Ulcerosa	1	2,2
Guillain-Barré	1	2,2
Osteopenia	1	2,2
Sarcoidose	1	2,2

Não foram observadas diferenças estatísticas entre o número de MEH nos 2 géneros ($p=0,271$) nem nenhuma relação entre a idade de diagnóstico e o número de MEH. Também não se verificou relação entre a evolução da doença e o número de MEH

Comparação das duas amostras

O número de manifestações extra-hepáticas não foi consideravelmente diferente na CBP e na HAI ($p=0,688$). As idades de diagnóstico também não foram significativamente diferentes nas 2 doenças ($p=0,322$)

Se considerarmos apenas as MEH de natureza autoimune a HAI tem significativamente mais MEH ($p=0,036$)

Não foram observadas diferenças significativas entre a prevalência de 2 MEH (tiroidite autoimune e osteoporose) nas 2 doenças.

Quando comparámos o número de MEH nos 3 grupos consoante o nível de fibrose, não encontramos diferenças estatisticamente relevantes (ANOVA $p=0,178$)

Tabela 12 - Comparação da prevalência de 2 MEH na CBP e na HAI.

MEH	Casos HAI	Casos CBP	Valor p
Tiroidite Autoimune	4	7	0,312
Osteoporose	3	5	0,405

Discussão e Conclusão

Este estudo permitiu avaliar as diferenças na prevalência de MEH na CBP e na HAI. Na amostra de CBP observou-se que 42% apresentava pelo menos 1 MEH, valor esse que é superior ao relatado na literatura. Isto deve-se sobretudo ao facto de termos considerado a patologia óssea como MEH, algo que não foi valorizado nesses estudos.[22] A patologia óssea foi, aliás, a mais frequente na amostra de doentes com CBP, seguida da tiroidite autoimune, da Síndrome de Sjogren e da Artrite Reumatóide. A osteoporose é uma doença que embora tenha outros fatores predisponentes, alguns estudos consideram que a prevalência nos doentes com CBP é superior à da população em geral e tem vindo a aumentar com estudos a descreverem incidências de osteoporose entre 21 e 44% [23] No entanto este assunto ainda não está bem esclarecido e pode necessitar de mais evidência.

A associação da síndrome de Sjogren com a CBP está bem estabelecida com estudos a sugerirem uma prevalência de 25% nos doentes com CBP.[22,24] O mesmo acontece com a tiroidite autoimune com prevalências de 23% e com a Artrite reumatoide (13%).[22,24] As prevalências destas doenças na população deste estudo são inferiores a esses estudos, talvez por alguns doentes ainda terem pouco tempo de evolução e ainda não manifestarem sintomas.

Após avaliar a associação de diversos fatores como género, idade na altura do diagnóstico e resposta ao tratamento como número de MEH diagnosticadas em doentes com CBP, verificámos que nenhuma delas era estatisticamente relevante.

Quanto aos sintomas na altura do diagnóstico, 40% dos doentes apresentavam-se assintomáticos e foram referenciados para consulta da especialidade apenas com base em dados analíticos como a elevação da FA, LDH ou das transaminases. O sintoma mais frequente na altura do diagnóstico era a fadiga e o prurido que eram referidos por 18% dos doentes. Estudos prévios consideravam apenas o prurido como o sintoma inicial mais

frequente, sendo que a fadiga é um sintoma bastante difícil de avaliar e tem alguma prevalência na população geral.[11,26,27]

HAI

Quanto à amostra de doentes com HAI, observou-se que 47,8% dos doentes apresentavam pelo menos uma MEH, o que é uma percentagem mais elevada que nos estudos já existentes.[21]

As MEH mais frequentes foram a tiroidite autoimune, o vitiligo, a osteoporose e a artrite reumatoide. A associação da tiroidite autoimune com a HAI já tinha sido demonstrada em vários estudos tal como o vitiligo.[21,28]. A osteoporose já foi associada a várias doenças hepáticas crónicas, um fenómeno conhecido por osteodistrofia hepática cuja etiologia ainda não está bem esclarecida.[28] A prevalência de lúpus é de 2,7 a 20% em doentes com HAI segundo estudos prévios [21,28], situando-se nos 4,3% na nossa amostra. Há alguns casos descritos de esclerose sistémica progressiva [29,21], sendo considerada uma das mais raras.

Nesta amostra, verificou-se que a grande maioria dos doentes tinha critérios para ser diagnosticado com HAI do tipo 1 sendo, por isso, impossível comparar o número de MEH nos 3 tipos de HAI. A predominância de HAI do tipo 1 está de acordo com os estudos já realizados e alguns deles já nem consideram a existência de um terceiro tipo pois os anticorpos SLA/LP podem existir também no tipo 1. [2,3,10]

Quando avaliámos a associação de diversos fatores como o género, a idade na altura do diagnóstico e a evolução da doença com o número de MEH, nenhuma foi estatisticamente relevante. Também não se verificou associação de género e idade na altura do diagnóstico e a evolução da doença. Para a avaliação da evolução foi avaliado o número de recidivas dos doentes. Definimos recidivas como a elevação da TGO para valores 3x superiores ao normal

por se ter comprovado que este valor está invariavelmente associado a hepatite de interface.[30]

Embora a sua utilização ainda não esteja padronizada para a CBP e para a HAI, a elastografia hepática transitória (fibroscan[®]) é regularmente usada no acompanhamento das doenças hepáticas autoimunes.[25] Por isso decidimos verificar se havia alguma relação entre o nível de fibrose verificado neste exame e o número de MEH dos doentes. Não foi demonstrada nenhuma relação em nenhuma das duas doenças.

O número de MEH não foi significativamente diferente nas amostras de doentes com as 2 doenças. No entanto, considerando apenas patologia autoimune, ou seja, excluindo a osteoporose/osteopenia, verificou-se que o número de MEH era significativamente superior na HAI, o que vem apoiar estudos já realizados.[11,28] A amostra de doentes com HAI também mostrou maior variedade de doenças autoimunes associadas do que a de doentes com CBP. Quando foram comparadas 2 MEH comuns às 2 doenças (tiroidite autoimune e osteoporose) também não se verificaram diferenças estatisticamente relevantes.

Estas duas doenças, embora tenham grande parte das suas manifestações a nível hepático, estão frequentemente associadas com várias outras doenças autoimunes que podem afetar qualquer órgão e sistema. É, por isso, importante que estas MEH não sejam desvalorizadas pois, mesmo que em muitos casos não alterem significativamente a sobrevida, têm um impacto importante na qualidade de vida dos doentes e na sua saúde em geral.[31] Deve ser feito um acompanhamento regular dos doentes com estas duas patologias, no sentido de diagnosticar e tratar estas MEH.

O presente estudo apresenta algumas limitações como a pequena dimensão da amostra que tira alguma credibilidade aos resultados apresentados. No entanto, tratando-se duma doença rara, não é fácil ter acesso a informações de uma grande quantidade de doentes que cumpra

com os critérios de inclusão, mesmo num hospital de referência como o CHUC. A informação que consta nos processos também está, por vezes incompleta o que nos obrigou a excluir alguns doentes da nossa amostra. Alguns dos doentes que considerámos têm um tempo de evolução relativamente curto e ainda podem vir a revelar outras MEH que não foi possível considerar.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Professor Nuno Almeida pela ajuda e orientação na realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador, o Dr. Dário Gomes, pela sua disponibilidade e paciência no esclarecimento de dúvidas. A sua colaboração e apoio foram essenciais em todas as fases de realização do trabalho.

À minha mãe pelo acompanhamento das fases do trabalho e por colaborar sempre que foi possível.

Referências

- 1 – Bairy, Indira; Berwal, Anupam; Sheshadry, Shuba. Autoimmune Hepatitis – Primary Biliary Cirrhosis. Overlap Syndrome - Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017 Jul.
- 2 – EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 971-1004.
- 3 – Manns, Michael; Czaja, Albert. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. HEPATOLOGY, June 2010.
- 4 – Aizawa, Yoshio; Hokari, Atsushi. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects. Clinical and Experimental Gastroenterology 03-Mar-2018.
- 5 – Maggiore G, Porta G, Bernard O, Hadchouel M, *et al.* Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. J Pediatr 1990;116:280-282.
- 6 – Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with acute presentation. J Hepatol.
- 7 – Simão, Adélia. Hepatite autoimune em idade pediátrica. J Port Gastreterol. 2013;20(5):189-190.
- 8 – Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, Abdo A, Helmy A, Medhat Y, *et al.* Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. Transplant Proc 2007;39:1166-1170.
- 9 – Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, *et al.* Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2006;24: 1051-1057.

- 10 – Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1410-1414.
- 11 – Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet*. 2015; 386(10003):1565-75.
- 12 – Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015 Oct;39(5):e57-9.
- 13 – Reshetnyak V. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World journal of gastroenterology*. 2015 Jul 7;21(25):7683-708.
- 14 – Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World journal of hepatology*. 2015 May 8;7(7):926-41.
- 15 – European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
- 16 – EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis *Journal of Hepatology* 2017.
- 17 – Reshetnyak, Vasiliy. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis *World J Gastroenterol* 2015 July 7; 21(25): 7683-7708.
- 18 – Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1524-1529.
- 19 – Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1342-1347.

- 20 – Wang L, Zhang FC, Chen H, Zhang X, Xu D, Li YZ, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *World journal of gastroenterology*. 2013 Aug 21;19(31):5131-7.
- 21 – Teufel, Andreas; Weinmann, Arndt; Kahaly, George; Centner, Catherine; Piendl, Anja. Concurrent Autoimmune Diseases in Patients With Autoimmune Hepatitis *J Clin Gastroenterol* Volume 44, Number 3, March 2010.
- 22 – Watt, F. E. Jame, O.F. Jones, D.E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population based cohort study *Q J Med* 2004 97:397-406.
- 23 – Raszeja-Wyszomirska, Joanna; Miazgowski, Tomasz Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver *Prz Gastroenterol* 2014; 9 (2): 82-87.
- 24 – Gershwin, M. Selmi, Carmo; Wormann, Howard; Gold, Ellen Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based Study of 1032 Patients. *HEPATOLOGY*, Vol. 42, No. 5, 2005.
- 25 – Marinho, R.; Serejo, F; Velosa, J Utilidade da Elastografia Hepática Transitória (Fibroscan®) na cirrose hepática.
- 26 – Smyk, Daniel; Rigopoulou, Eirini; Pares, Albert. Sex Differences Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2012 215-234.
- 27 – Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010 Jun;7(6):313-9.
- 28 – Orlik, Gabriela; Holecki, Michal; Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management.

29 – Liping Guo; Zhou, Lu; Zhang, Na. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists.

30 – Czaja, Albert Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis World J Gastroenterol. 2010 Feb 28; 16(8): 934-947.

31 – Mells George; Pells, Greta; Newton, Julia; Bathgate, Andrew The Impact of Primary Biliary Cirrhosis on Perceived Quality of Life: The UK-PBC National Study.