

Frequência de Colangite Autoimune em Pacientes Pediátricos e Correlação entre os Exames Diagnósticos

RESUMO:

Introdução: A Colangite Esclerosante Autoimune (CEA) tem sido relatada em estudos e consensos em pediatria, sendo que as diretrizes indicam a realização da colangiopancreatografia por ressonância magnética (Colangio-RNM) em todos os pacientes acompanhados com diagnóstico de hepatite autoimune (HAI), para a investigação de CEA. Porém a frequência da CEA em pacientes pediátricos com HAI varia muito entre as series de casos descritas na literatura e ainda não está definida.

Objetivo: Avaliar a frequência de CEA em pacientes pediátricos diagnosticados com HAI e correlacionar exames laboratoriais com dados clínicos e epidemiológicos.

Métodos: Análise retrospectiva de dados coletados em prontuários médicos de pacientes atendidos entre 2000 a 2020 no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica de um hospital universitário de Campinas.

Resultados: Foram obtidos dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos dos pacientes acompanhados no serviço terciário com o diagnóstico de hepatite auto-imune (HAI). Ao todo foram avaliados 74 pacientes diagnosticados com HAI, sendo 16 do sexo masculino e 58 do sexo feminino. O diagnóstico de HAI tipo 1 foi o mais frequente, 57/74 (77%). Dos 74 pacientes, 6 apresentavam HAI/CEA (8,1%) diagnosticados por biópsia hepática. Nenhum paciente apresentou Doença Inflamatória Intestinal (DII) durante o período de acompanhamento. Ainda, a Colangio-RNM foi realizada em 24 pacientes que apresentavam níveis de GGT elevados e obteve resultado sugestivo de HAI/CEA em 2 pacientes (2/24), que também apresentaram diagnóstico histológico compatível com CEA

Conclusão: A baixa frequência de associação entre HAI/CEA encontrada no trabalho (8,1%) é descrita na literatura e o diagnóstico de envolvimento do ducto biliar pode sofrer influência quanto mais precoce for diagnóstico e tratamento ou o método diagnóstico utilizado.

Palavras-chave: Colangite Esclerosante Autoimune; Hepatite Autoimune; Hepatopediatria

INTRODUÇÃO:

A Colangite Esclerosante (CE) é uma doença hepatobiliar crônica rara, caracterizada por processo inflamatório que evolui para fibrose progressiva; cirrose biliar; colangiocarcinoma; conhecida como colangite esclerante primária (CEP), principalmente em adultos(1). O termo primária pressupõe fatores etiológicos não totalmente esclarecidos. Em pediatria, a CE pode estar associada a fatores genético, como CE neonatal (autossômico recessivo); mutação do gene ABCB4 (MDR3); fibrose cística; imunodeficiência e histiocitose das células de Langerhans. Há também CE que se sobrepõem à hepatite autoimune (HAI), denominada CE auto-imune (CEA) (2)

A HAI é uma doença hepática inflamatória, progressiva, de caráter autoimune e com nítida predominância feminina. A HAI é caracterizada por aumento de transaminases e hipergamaglobulinemia, hepatite de interface na histologia e presença de autoanticorpos específicos para o fígado, na ausência de outra etiologia conhecida (3,4)

A HAI é dividida em dois subtipos de acordo com o perfil de autoanticorpos: tipo 1 com presença anticorpos antimúsculo liso (AAML) e/ou anticorpos antinucleares (AAN); e tipo 2, com positividade de anticorpos anti-microsossomal fígado/rim tipo 1(AAMF) (5) ou anticorpo anti citosol hepático tipo 1 (ACH-1) (6). Os demais casos sugestivos de HAI com positividade para outros autoanticorpos permanecem sem classificação até o momento. A detecção dos autoanticorpos constitui um critério chave no diagnóstico baseados nos sistemas de pontuação (TABELA 1 E 2) e permite a diferenciação dos tipos de HAI (5). Os sistemas de pontuação atuais não são úteis para distinguir entre HAI e CEA.

Na pediatria, o termo CEA, também conhecida como síndrome de sobreposição, é utilizado na definição de pacientes com características histológicas e bioquímicas concomitantes da HAI e CE (7). Em comparação com adultos, a CEA é descrita mais comumente em crianças (8). A CEA caracteriza-se por elevada concentração de anticorpos, em particular anticorpos antimúsculo liso (AAML); anticorpos antinucleares (AAN); anticorpo anticitoplasmático de neutrófilo perinuclear (p-ANCA), e elevação da

imunoglobulina G (IgG). Além de alterações histológicas, como hepatite de interface e infiltrado inflamatório no trato portal com infiltração de linfócitos nos ductos biliares e proliferação ductular. (7,9). Os exames radiológicos como colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (Colangio-RNM), podem mostrar irregularidade da parede do ducto biliar; dilatações e estenoses multifocais, e dilatações segmentares do trato biliar (10). A Colangio-RNM é mais comumente indicada na população pediátrica em comparação com o CPRE devido à sua falta de radiação, não invasividade e sua taxa de sensibilidade de 86% e de especificidade de 94%, sendo considerado um bom teste de triagem. (11)

Em 2018, as diretrizes para diagnóstico e tratamento de HAI da *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) reforçaram a necessidade de realizar Colangio-RNM em todos os pacientes com suspeita de doença hepática autoimune e sua importância no diagnóstico de CEA (12). Apesar da grande sensibilidade da Colangio-RNM em avaliar vias biliares intra e extra-hepáticas, a necessidade de sedação das crianças e a baixa disponibilidade do exame em alguns serviços o torna limitado em alguns cenários.

A frequência da CAE varia muito entre as series de casos descritas na literatura. (13, 14, 15). Com o uso crescente de imagens biliares não invasivas, a colangite esclerosante, até então considerada rara em crianças, é diagnosticada com frequência crescente na idade pediátrica.

METODOLOGIA:

Estudo de coorte retrospectiva com análise de dados registrados em prontuário médico no período entre 2000 e 2020. Será feita seleção de pacientes 0 e 18 anos com diagnóstico confirmado de HAI acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica de um hospital universitário de Campinas. As variáveis de análise, que serão obtidas dos prontuários, serão: sexo; idade e características dos sintomas iniciais; tempo de seguimento ambulatorial, diagnóstico de HAI; data da realização da Colangio-RNM; resultados da Colangio-RNM e resultados da GGT e das biópsias hepáticas realizadas ao longo do seguimento.

Foram considerados critérios de inclusão do estudo:

-Idade entre 0 e 18 anos;

-Diagnóstico de HAI confirmado pelos escores (5)

Foram considerados critérios de exclusão do estudo:

-Diagnóstico de HAI fora da faixa etária estudada (0 a 18 anos)

-Perda de seguimento clínico ou óbito

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA:

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisa (CEP) sob o parecer 4.457.235

RESULTADOS:

Foram avaliados 74 pacientes, sendo 16 do sexo masculino e 58 do sexo feminino, acompanhados no ambulatório de Hepatologia Pediátrica de um hospital universitário de Campinas (de 21/09/2000 a 01/12/2020). A idade dos participantes variou entre 9 meses e 16 anos e 10 meses (média: 9 anos e 11 meses; mediana: 10 anos e 11 meses e desvio padrão: 3 anos e 10 meses), e tiveram o diagnóstico de HAI com idade média de 9 anos e 8 meses (mediana de 10 anos e 7 meses e desvio padrão de 4 anos e 2 meses) e o tempo de seguimento médio foi de 9 anos e 4 meses (mediana de 9 anos e desvio padrão de 5 anos e 1 mês).

Houve predominância do sexo feminino (58/74).

O diagnóstico de HAI tipo 1 foi o mais frequente, 57/74 (77%), os exames iniciais e durante o tratamento são apresentados na Tabela 1. O tratamento mais frequente foi a associação de prednisona e azatioprina (60 casos), 14 utilizaram ursacol, além da prednisona e azatioprina.

Tabela 1 - Análise descritiva das transaminases e comparação dos momentos pré-diagnóstico e durante o tratamento

Variáveis	N	Desvio		Mínimo	Mediana	Máximo	Intervalo interquartil	P-valor*
		Média	Padrão					
AST Pré-Tratamento	63	13,89	17,3	0,43	9	105,87	19,19	
AST Durante Tratamento	63	3,41	17,13	0,14	0,77	136,8	0,88	
								<0,0001
ALT Pré-Tratamento	62	12,05	13,71	0,3	7,22	62,95	13,2	
ALT Durante Tratamento	62	1,32	2,41	0,08	0,74	18,32	0,82	
								<0,0001
FALT Pré-Tratamento	62	1,99	1,71	0,44	1,38	8,27	1,41	
FALT Durante Tratamento	62	1,09	1,04	0,19	0,88	7,85	0,7	
								<0,0001
GGT Pré-Tratamento	63	4,88	4,33	0,42	3,72	25,08	3,67	
GGT Durante Tratamento	63	2,54	5,21	0,16	1,12	40	2,36	
								<0,0001
* teste de Wilcoxon								
AST= Aspartato Aminotransferase								
ALT= Alanina Aminotransferase								
GGT= Gama glutamil transferase								
FA= Fosfatase Alcalina								

A Colangio-RNM sugestiva de HAI/CEA foi positiva em 1 paciente na primeira Colangio-RNM. Porém, após 5 anos e 2 meses, foi repetido em 1 paciente, que anteriormente não foi sugestiva de CEA, mas que apresentava GGT elevada, e foi sugestivo na segunda Colangio-RNM, resultando em 2/24, que também apresentaram diagnóstico histológico compatível com CEA (Tabela 1)

Nos pacientes submetidos a Colangio-RNM, a GGT anterior à Colangio-RNM teve como média o valor de 223,69 (U/L) correspondendo a 5, 59 LSN, mediana de 4,15 (DP:5,74).

Dos 74 pacientes, 6 apresentavam HAI/CEA (8,1%) diagnosticados por biópsia hepática. Os resultados encontram-se na tabela 2, sendo que 2 também apresentavam o diagnóstico pela Colangio-RNM e 2 não foram submetidos a Colangio-RNM. Todos os que tiveram o diagnóstico de CEA foram tratados com UCDA e não apresentaram o diagnóstico de doença inflamatória intestinal durante o acompanhamento.

Tabela 2 – Características clínicas e exames dos pacientes com diagnóstico de Colangite esclerosante autoimune.

Paciente	Sexo	Idade na biópsia de CEA	Idade na Colangio-RNM	Resultado da Colangio-RNM
1	Feminino	5 anos e 7 meses	5 anos e 6 meses / 10 anos e 10 meses	Normal/ Alteração das vias Biliares
2	Masculino	11 anos e 3 meses	-	-
3	Feminino	20 anos e 1 mês	11 anos e 5 meses	Normal
4	Feminino	9 anos e 4 meses	23 anos e 1 mês	Alteração das vias biliares
5	Masculino	15 anos e 5 meses	14 anos e 1 mês	Normal
6	Feminino	3 anos e 7 meses	-	-

DISCUSSÃO:

Em relação a sobreposição de CEA/HAI, 8,1% dos pacientes estudados tiveram o diagnóstico de CEA por biópsia hepática e pelo exame de Colangio-RNM, que foi realizado em 24 pacientes que predominantemente apresentavam níveis de GGT elevados. A coexistência de características de HAI e características de CE tem sido descrita tanto em crianças como em adultos, com prevalência variada (7-14%) (9)

O termo "colangite esclerosante autoimune (CEA)" foi estabelecido em 2001 sugerindo a investigação da árvore biliar, pelo menos, com Colangio-RNM, em todas as crianças com diagnóstico de HAI (8). Porém, num estudo prospectivo em adultos com HAI na ausência de índices colestáticos, o rastreamento com Colangio-RNM teve resultados negativos (16).

O diagnóstico de colangite esclerosante permanece um desafio. Alterações histológicas compatíveis com colangite esclerosante nem sempre são observadas em pacientes afetados. Níveis de GGT persistentemente elevados sugerem envolvimento do trato biliar, e o acompanhamento em longo prazo ajuda na suspeição diagnóstica.

Em nosso estudo, a Colangio-RNM não foi realizada em todos os pacientes. Vários fatores contribuíram para a dificuldade em realizar este teste, por exemplo, necessidade de anestesia e custos. Em nossa série, 2 eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino. É descrito que a CEA igualmente homens e mulheres (7), ao contrário da HAI, que é predominante em mulheres.

Em relação ao tratamento, todos os 6 pacientes que tiveram o diagnóstico de CEA foram tratados associando prednisona e azatioprina com ácido ursodesoxicólico. A literatura carece de estudos controlados para CEA devido à descrição relativamente recente da condição e de sua raridade (17). Diante de tal fato, torna-se difícil obter informações confiáveis sobre a eficácia do tratamento a partir de estudos de séries retrospectivas, devido a inclusões desiguais; populações heterogêneas e esquema de tratamento desiguais. Todavia, o uso de ácido ursodesoxicólico é amplamente utilizado, com base em efeitos benéficos relatados em CEP em adultos, embora um benefício de sobrevida nunca tenha sido demonstrado (18). Ainda, diferentes estudos retrospectivos que avaliam a resposta ao tratamento com a associação de imunossupressores (prednisona e azatioprina) com ursodesoxicólico apresentam variabilidade em seus resultados, provavelmente em função do momento de início do tratamento em relação ao curso da

doença (19, 20, 21). Em pediatria, a recomendação é usar doses que não sejam > 15 mg/kg/dia (7).

Os pacientes acompanhados na série estudada não apresentaram doença inflamatória intestinal (DII) diagnosticada durante o período de acompanhamento. Entretanto, vale ressaltar a frequência de doença inflamatória intestinal em pacientes com concomitância de CE e HAI, conforme demonstrado em estudo anterior (22). Desse modo, é importante a suspeita de DII nesses pacientes.

O Comitê de Hepatologia ESPGHAN recomenda o rastreamento da CEA em pacientes com HAI já no início do acompanhamento (7). Curiosamente, tivemos um caso em que a Colangio-RNM (paciente 1) com 3 meses de tratamento não foi compatível com CEA, mas que depois de 5 anos apresentou alterações compatíveis, assim como a biopsia. Apesar do pequeno número, nosso estudo alerta para que o mesmo pode ser encontrado em series maiores. É possível que as alterações características de CEA sejam mais difíceis de ser identificadas quanto mais precoce for o diagnóstico e tratamento ou de acordo com o método diagnóstico utilizado.

CONCLUSÃO:

A baixa frequência de associação entre HAI/CEA encontrado no presente trabalho é descrita na literatura e o diagnóstico de envolvimento do ducto biliar pode sofrer influência quanto mais precoce for diagnóstico e tratamento ou o método diagnóstico utilizado

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Martins EB, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11:452-6
- 2- Kekar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome, *Clin Liver Dis* 22 (2018) 689-702
- 3- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children – what is different from adulthood? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec; 25(6):783-95.

- 4- Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune liver disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric gastrointestinal disease - pathophysiology - diagnosis- management. 3rd ed. Ontario, BC: Decker; 2000. p.1007-14
- 5- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:929-38.
- 6- Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8(6):1662–6.
- 7- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupte G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadžić N. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb; 66(2) : 345 – 360
- 8- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544–53
- 9- Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011 Feb;54(2):374-85
- 10- MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography. *Radiology.* 1983; 149: 39-44
- 11- Modha K, Navaneethan U. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis- perspectives from therapeutic endoscopist. *World J Hepatol* 2015;7 (5): 799-805
- 12- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupte G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadžić N. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb; 66(2) : 345 – 360
- 13- Porta G, Carvalho E, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RBPM, Ferreira AR, Miura IK, Silveira TR, Silva LR, Fagundes EDT, Bellomo-

Brandao MA, Sawamura R, Vieira SM, Melere MU, Marques CDF, Pugliese RP, Danesi VL, Porta A, Marsillac ME, Valladares MA, Menezes DG, Kieling C, Paula MN, Vasconcelos JR, Ferreira CT, Perin N, Resende LR, Maia J, Tommaso AMA, Hessel G. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Jul-Aug;95(4):419-427

14- Treatment of primary sclerosing cholangitis in children Trevor J Laborda, M Kyle Jensen, Marianne Kavan, Mark Deneau *World J Hepatol*. 2019 Jan 27; 11(1): 19–36.

15- Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents FAGUNDES, Eleonora Druve Tavares; FERREIRA, Alexandre Rodrigues; HOSKEN, Caroline Caldeira; QUEIROZ, Thaís Costa Nascentes. *Arq Gastroenterol* 2017;54(4):286-291

16 - Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50:528–537

17 - Terziroli Beretta-Piccoli, B., Vergani, D., & Mieli-Vergani, G. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. *Journal of Autoimmunity*. 2018; 95: 15-25

18- R. Olsson, K.M. Boberg, O.S. de Muckadell, S. Lindgren, R. Hultcrantz, G. Folvik, H. Bell, M. Gangsøy-Kristiansen, J. Matre, A. Rydning, O. Wikman, A. Danielsson, H. Sandberg-Gertzén, K.-A. Ung, A. Eriksson, L. Lööf, H. Prytz, H.-U. Marschall, U. Broomé, High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5- year multicenter, randomized, controlled study, *Gastroenterology* 129 (2005) 1464–1472

19 - T. Miloh, R. Arnon, B. Shneider, F. Suchy, N. Kerkar, A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children, *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 7 (2009) 239–245

20 - M. Wilschanski, P. Chait, J.A. Wade, L. Davis, M. Corey, P. St Louis, A.M. Griffiths, L.M. Blendis, S.P. Moroz, L. Scully, Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis, *Hepatology* 22 (1995) 1415–1422.

21 - A.E. Feldstein, J. Perrault, M. El-Youssif, K.D. Lindor, D.K. Freese, P. Angulo, Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study, *Hepatology* 38 (2003) 210–217

22 - Deneau, M. R., El-Matary, W., Valentino, P. L., Abdou, R., Alqoer, K., Amin, M., ... Jensen, M. K. . The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology*, 2018; 66(2), 518–527