



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DE 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

PATRÍCIA ALEXANDRA MIGUEL SANTOS

**COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA:
UM ESTUDO RETROSPETIVO NO CHUC**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LUÍS FILIPE FURTADO SOARES TOMÉ**

MARÇO, 2016

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Colangite Esclerosante Primária:
Um estudo retrospectivo no CHUC**

Artigo científico

Patrícia Alexandra Miguel Santos ¹

Professor Doutor Luís Filipe Furtado Soares Tomé ^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2. Serviço de Gastrenterologia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Portugal

Endereço eletrónico: patriciamiguelsantos@gmail.com

Sumário:

Resumo	4
Abstract	6
1. <u>Introdução</u>	9
2. <u>Materiais e métodos</u>	14
3. <u>Resultados</u>	16
3.1. Caracterização demográfica.....	16
3.2. Clínica.....	16
3.3. Doenças associadas.....	18
3.4. Análises laboratoriais.....	19
3.5. Modo de diagnóstico.....	21
3.6. Características colangiográficas	22
3.7. Achados histológicos	23
3.8. Características da colonoscopia	25
3.9. Complicações ao diagnóstico	27
3.10. Terapêutica	28
3.11. Morte e causa.....	31
4. <u>Discussão</u>	32
5. <u>Conclusões</u>	40
Agradecimentos	41
Bibliografia	43

Resumo:

Introdução: A Colangite Esclerosante Primária (CEP), caracterizada por fibrose concêntrica e obliterante com estenose e dilatação da árvore biliar, tem tido um aumento da sua incidência e prevalência nos últimos anos. Encontra-se associada a Doença Inflamatória Intestinal (DII) e a sua apresentação é assintomática, na maioria dos casos, sendo o seu diagnóstico tardio. O prognóstico é variável e o único tratamento que prolonga a sobrevida é o transplante hepático (TH). Este estudo tem como objetivo descrever a população com CEP seguida no serviço de Gastrenterologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes diagnosticados entre 1985 e 2013. Excluíram-se causas secundárias. Além da evolução clínica, bioquímica, imagiológica e histológica, procurou-se detetar doenças associadas e alterações na colonoscopia, endoscopia e ecografia. Fez-se, também, um estudo da subpopulação submetida a transplante hepático e a retransplante.

Resultados: Incluídos 36 doentes (Sexo masculino – 63,9%, Média etária - 34,30 ±15,01) com clínica de apresentação de icterícia, prurido, dejeções líquidas e dor abdominal. Surgiram episódios de colangite em 25%. Encontra-se associada com Colite Ulcerosa (CU) em 50%, Doença de Crohn (DC) em 13,89% e Hepatite Autoimune (HAI) em 15,6%. O método de diagnóstico mais usado foi a biópsia hepática (72,2%). Detetaram-se 3 estenoses dominantes em que duas delas eram compatíveis com colangiocarcinoma. O tipo de extensão da CU mais comum é a pancolite, estando associada a inflamação do íleon e “rectal sparing”. Com a evolução da doença, foram detetadas varizes esofágicas em 44,4% e gastropatia hipertensiva em 33,3%. 31 doentes estão medicados com ácido ursodesoxicólico, desde o momento de diagnóstico, e 16 submetidos a TH (8,0±5,7 anos,

em média, após o diagnóstico) A indicação mais comum foi a presença de cirrose biliar. Houve recorrência de CEP em 4 doentes, numa média de $10,5 \pm 5,8$ anos após TH. 3 foram retransplantados $10 \pm 7,94$ anos após o primeiro TH. Desde o diagnóstico até à morte a média foi de $10,8 \pm 7,1$ anos.

Discussão e conclusão: A CEP é quase duas vezes mais frequente no sexo masculino e com maior incidência na terceira década de vida. No momento do diagnóstico, apresenta evidências compatíveis com doença colestática crónica. A CU está mais frequentemente associada do que a DC, tendo-se verificado que os achados característicos são pancolite e “rectal sparing”. Existem 6 casos de sobreposição com HAI. Com a evolução da doença, surgem complicações da hipertensão portal e colangiocarcinoma. O TH permanece o tratamento de escolha.

Palavras-Chave: colangite esclerosante primária; doença colestática crónica; doença inflamatória intestinal; DII-CEP; hepatite autoimune; estenose dominante; colangiocarcinoma; hipertensão portal; transplante hepático;

Abstract:

Introduction: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is characterized by concentric, obliterans fibrosis leading to stricturing and dilatation of the biliary tree. It has been seen an increase in incidence and prevalence, in recent years. It has been associated with inflammatory bowel disease (IBD) and its presentation is asymptomatic in most cases, with late diagnosis. The prognosis is variable and the only treatment which prolongs survival is liver transplantation (LT). This study aims to describe the population with PSC followed in Gastroenterology service at the Coimbra Hospital and University Center (CHUC).

Methods: Retrospective study of patients diagnosed between 1985 and 2013. Secondary causes were excluded. In addition to clinical, biochemical, radiologic and histologic findings, we tried to detect associated diseases and characteristic findings in colonoscopy, endoscopy and ultrasound. A sub-population of patients, who underwent liver transplantation and retransplantation, was also studied.

Results: Included 36 patients (Male - 63.9% Mean age - 34.3 ± 15.01) with clinical presentation of jaundice, itching, watery stools and abdominal pain. There were 25% episodes of cholangitis. 50% is associated with Ulcerative Colitis (UC). 13.89% with Crohn's Disease (CD) and 15.6% with Autoimmune Hepatitis (AIH). The most widely used diagnostic method was liver biopsy (72.2%). 3 dominant strictures were detected, in which two of them are compatible with cholangiocarcinoma. The most common type of UC extension is pancolitis and it is associated with backwash ileitis and rectal sparing. With the evolution of the disease, esophageal varices were detected in 44.4% and hypertensive gastropathy in 33.3%. 31 patients were treated with ursodeoxycholic acid at the time of diagnosis and 16 underwent LT (8.0 ± 5.7 years on average after diagnosis).

The most common indication was the presence of biliary cirrhosis. There were PSC recurrence in 4 patients, a mean of 10.5 ± 5.80 years after LT. 3 were retransplanted 10 ± 7.94 years after the first LT. From diagnosis to death the average was 10.8 ± 7.1 years.

Discussion and conclusion: PSC is almost twice as common in males and have greater incidence in the third decade of life. At diagnosis presents has a chronic cholestatic disease. The UC is more often associated than CD, having been found that the characteristic findings are pancolitis and "retal sparing". There are 6 cases of AIH-PSC overlap syndrome. With the progression of the disease, there are complications of portal hypertension and cholangiocarcinoma. TH remains the treatment of choice

Key-words: primary sclerosing cholangitis; cronic colestatic disease; intestinal inflammatory bowel disease; PSC-IBD; autoimmune hepatitis; dominant strictures; cholangiocarcinoma; portal hypertension; liver transplant;

*“Primary sclerosing cholangitis is one of the
last big 'black boxes' in hepatology, one of the last unsolved mysteries.”*

Michael Trauner

1. Introdução

A CEP é uma doença coleostática crónica, caracterizada por fibrose concêntrica e obliterante, que leva à estenose e dilatação da árvore biliar.¹

1.1. Prevalência

A prevalência e incidência da CEP estão a aumentar, nos últimos anos, sendo superiores nos países do Norte da Europa e variando desde os 0,22 a 16,2 por 100 000 pessoas e 0,77 por 100 000 pessoas, respetivamente.¹⁻³ É predominantemente uma doença de não-fumadores.^{1,4,5} Dos doentes com CU e CEP 60-70% são do sexo masculino e a idade de diagnóstico é aos 30-40 anos.⁶

1.2. Patogenia

Embora a patogénese ainda permaneça desconhecida, pensa-se que se deve a uma desregulação no sistema imune, ao aumento de toxinas no fígado pelo aumento de permeabilidade da parede intestinal ou aos efeitos dos ácidos biliares tóxicos, num indivíduo geneticamente predisposto.^{1,6} Existe assim uma forte correlação desta doença com o HLA-B*08, o HLA-DRB1 e o HLA-DR3 e outros 15 loci de risco não-HLA como o FUT2, a interleucina-2 (IL-2) e o seu recetor IL-2RA, gene do fator estimulante de colónias de macrófagos (MST-1) e CFTR.^{1,6,7}

1.3. Clínica

Muitos doentes são assintomáticos à apresentação, podendo manifestar clinicamente fadiga, prurido, icterícia, dor no hipocôndrio direito, febre e perda de peso e, ao exame físico, detetar-se hepatomegalia e/ou esplenomegalia.^{1,6,7} Os doentes com DII concomitante podem apresentar dejeções líquidas e aqueles que têm hipertensão portal hematemese por varizes esofágicas.⁶

1.4. Diagnóstico

Para o diagnóstico, segundo a Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD) e Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), têm que ser evidenciadas alterações nas enzimas hepáticas colestáticas [fosfatase alcalina (FA) e gamma-glutamiltanspeptidase (GGT) elevadas], durante pelo menos 6 meses, com um colangiograma que revele ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos com estenoses multifocais e/ou com aspeto em “contas de colar”.^{1,2,8,9}

A FA e a GGT podem aumentar 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e as transaminases séricas 2 a 3 vezes o LSN. O valor da bilirrubina sérica encontra-se entre os limites normais ao diagnóstico, podendo flutuar com o decurso da doença.^{1,6} Os anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA) são encontrados em 80% dos doentes, além dos anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos antimúsculo liso (AML), que estão presentes em baixos títulos.⁶

A CPRM é o meio complementar de diagnóstico mais usado, tendo sensibilidade semelhante a CPRE e estando esta reservada para quando as imagens são de pouca qualidade ou quando há necessidade de terapêutica endoscópica ou ‘brushing’. A biópsia hepática raramente é efetuada, estando destinada para casos em que os colangiogramas são normais, em que é necessário excluir CEP de pequenos ductos ou se há suspeita de uma síndrome de sobreposição com HAI.^{1,6,7,10}

1.5. Associação com outras doenças:

1.5.1. Doença Inflamatória Intestinal

Mais de 80% dos doentes com CEP têm DII.⁶ 75-80% dos casos têm CU, 10-15% DC e 5-10% Colite inespecífica e 3-10% dos doentes com CU vão desenvolver CEP. As alterações observáveis são pancolite, mais severa no lado direito do cólon, ileíte terminal,

proctite isolada e “rectal sparing” em 25-40%^{1,7,11} O curso clínico da DII geralmente é indolente, assintomático e independente da CEP.¹

O cancro colo-retal (CCR) é frequente (25%) sendo a CEP considerada uma condição pré-maligna. O seu diagnóstico ocorre precocemente e, de acordo com as guidelines internacionais, é recomendada colonoscopia anual de vigilância a todos os doentes com CEP e DII. Na ausência de DII, após a primeira colonoscopia, deve-se proceder à sua realização de 5 em 5 anos.^{1,6,8}

1.5.2. Colangite associada a IgG4

É uma doença caracterizada por elevados níveis de IgG4 com envolvimento de outros órgãos, nomeadamente o pâncreas, e com alterações histológicas identificativas. Apresenta uma resposta excelente à corticoterapia sistémica.^{1,7,14}

1.5.3. Síndrome de sobreposição com CEP

Aproximadamente 5-10% dos doentes com CEP têm HAI, sendo mais frequente em crianças e adolescentes. Este diagnóstico é sugerido por um aumento de, pelo menos, 5 vezes o LSN de transaminases, aumento de 2 vezes o LSN de IgG, aumento dos títulos de ANA ou AML e alterações histológicas características. Estes doentes podem beneficiar de corticoterapia sistémica.^{1,6}

1.6. Estenoses Dominantes

As estenoses dominantes podem desenvolver-se em 10-20% dos casos, suspeitando-se destas perante alterações bioquímicas abruptas, principalmente após icterícia ou sinais de descompensação. O colangiocarcinoma pode desenvolver-se em 7-13% destes doentes com um prognóstico muito grave. Para o seu diagnóstico precoce está recomendada a

realização de ecografia abdominal, CPRM, doseamentos de CA 19-9 de 6-12 meses, de escovados dos ductos biliares e eventualmente de hibridização fluorescente in situ.^{1,6}

A CEP pode originar fibrose hepática portal e cirrose com hipertensão portal. Os doentes com sinais de doença avançada e com plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{dl}$ devem ter vigilância apertada.⁶

1.7. Prognóstico

O prognóstico é altamente variável. Os níveis de FA tendem a flutuar, sendo que, valores 1,5 vezes inferiores ao LSN estão associados a um bom prognóstico.¹⁵ Estudos iniciais mostram que a mediana do tempo desde o diagnóstico até à morte/TH é de 10-12 anos mas, um estudo recente realizado na Noruega, descreve uma mediana de tempo de 21,3 anos. A taxa de mortalidade é de 30% aos 6 anos de diagnóstico sendo as principais causas o Colangiocarcinoma, CCR e Insuficiência Hepática.^{1,16,17}

1.8. Tratamento:

1.8.1. Tratamento sintomático

O prurido ligeiro pode tratar-se com anti-histamínicos e o prurido severo com sequestrantes de ácidos biliares como a colestiramina. A rifampicina ou naltrexona são usadas como terapêutica de segunda linha.⁶

1.8.2. Tratamento médico

Não há evidência de que a terapêutica médica prolongue a sobrevida dos doentes. Vários agentes imunossuppressores foram testados com pouco sucesso. O ácido ursodesoxicólico, na dose entre 13-15 mg/kg, melhora a bioquímica mas não diminui a possibilidade de morte, necessidade de transplante hepático e progressão da histologia hepática.¹⁸ Doses de 28-30 mg/kg estão associadas a mortalidade aumentada,

particularmente de CCR em doentes com CU, de necessidade de transplantação hepática e desenvolvimento de varizes.^{1,6,19} Apesar de AASLD e EASL não recomendarem a sua administração, o uso moderado, 20mg/kg/dia, continua a ser praticado, embora sejam necessários ensaios clínicos controlados.^{1,6}

1.8.3. Transplante hepático:

O único tratamento que comprova o prolongamento da sobrevida da CEP é o transplante hepático (80% de sobrevida aos 5 anos).¹ Este está indicado perante cirrose descompensada e score MELD acima de 14.^{6,7} No sentido de priorizar os doentes da lista de transplantes, existem circunstâncias clínicas que conferem pontos adicionais:^{20,21}

- a)** Episódios de colangite recorrente com mais de 2 episódios de bacteriémia e mais de 1 de sépsis;
- b)** Colangiocarcinoma <3cm de diâmetro sem evidência de metástase em tratamento de acordo com um ensaio clínico aprovado;
- c)** Prurido intratável.

A CEP recorre em 20-25% 5 anos após o transplante, sendo mais comum em homens com rejeição celular aguda precoce.^{1,6}

2. Materiais e Métodos

Este estudo retrospectivo consistiu na revisão de 36 doentes com CEP diagnosticados entre 1985 e 2013, que foram acompanhados pelo serviço de Gastroenterologia do CHUC. O diagnóstico foi baseado em achados bioquímicos, histológicos e/ou imagiológicos característicos desta doença aliados à clínica de apresentação. Também se procurou detetar doenças associadas e alterações na colonoscopia, endoscopia e ecografias, quando realizadas. Causas secundárias foram excluídas como cirurgia, trauma, isquemia, tumores e infeções.

Além de assintomáticos à apresentação, os sintomas e sinais abrangidos foram fadiga, icterícia, prurido, febre, perda de peso, dor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, episódios de colangite e presença de dejeções líquidas.

Os achados bioquímicos compreendiam a avaliação dos valores de FA, GGT, bilirrubina sérica total e direta, alanina aminotransferase (ALP) e aspartato aminotransferase (AST), bem como, da positividade para ANCA, ANA e AML. Quanto à biópsia hepática foram avaliadas características histológicas da CEP incluindo fibrose periductal, inflamação, edema portal, colangite fibro-obliterativa, ductopenia, colestase e hepatite de interface. A CEP foi classificada quanto à fibrose, segundo o sistema Batts–Ludwig, em 4 estádios e quanto à extensão da doença, em grandes e pequenos ductos. Foram procurados achados compatíveis com HAI, nomeadamente hepatite de interface e infiltração linfoplasmocitária, aplicando os critérios internacionais para diagnóstico desta doença. As características radiológicas incluíram estenoses focais intra-hepáticas, extra-hepáticas, dilatações ductais, estenose dominante, saculações e litíase vesicular na CPRM, ao passo que na CPRE, além destes, foram avaliadas as intervenções terapêuticas e posteriores complicações.

Procedeu-se ao estudo da evolução da doença ao longo de 10,46 anos em média, até aos últimos resultados disponíveis no momento final do estudo (outubro de 2015). Avaliou-se a progressão da clínica, bioquímica, histologia, imagiologia, resultados da colonoscopia, endoscopia e ecografias realizadas, bem como do aparecimento de outras doenças ou de complicações.

Quanto ao tratamento, foram obtidas as doses (mg) de ácido ursodesoxicólico no momento do diagnóstico. Fez-se um levantamento dos dados da subpopulação submetida a transplante hepático com definição da sua indicação e dos valores de BT, creatinina e INR para calcular o score de MELD, atentando aos pontos de exceção. Além disso, procuraram-se possíveis complicações como rejeição aguda e crónica, isquemia biliar, sépsis, estenose biliar, exacerbação da DII, Diabetes Mellitus iatrogénica, varizes esofágicas, ectasia da veia porta e recorrência da doença. Estudou-se também a subpopulação que foi retransplantada.

Verificou-se o número de mortes e a sua causa.

A análise estatística foi realizada utilizando SPSS (IBM SPSS Statistics 23) e a sobrevida foi analisada de acordo com o método Kaplan-Meier.

3. Resultados

3.1. Caracterização demográfica

A média de idades, no momento do diagnóstico, na população de doentes com Colangite Esclerosante Primária é de 34,33 ±15,096 anos. É mais comum no sexo masculino (63,9%).

Quanto aos factores de risco associados, 8,3% dos doentes refere hábitos tabágicos, 13,9% afirma ter sido submetido a amigdalectomia e 13,9% a apendicectomia.

Os resultados foram obtidos em 3 momentos:

1. no diagnóstico;
2. com a evolução da doença, em média, 5,00 ± 4,46 anos após o diagnóstico;
3. com os últimos resultados obtidos da população identificados no CHUC, 10,46±7,125 anos depois do diagnóstico.

3.2. Clínica

3.2.1. Apresentação: A clínica de apresentação caracteriza-se principalmente por: icterícia (38,9%); prurido (33,3%); dejectões líquidas (30,9%) e dor abdominal (19,4%) (Tabela 1).

Ao diagnóstico, apenas 10 doentes (27,8%) são assintomáticos, suspeitando-se de CEP em 9 destes, por alterações dos testes de função hepática em exames de rotina, sob um contexto de DII e no outro doente por apresentar valores aumentados dos marcadores de colestase (FA e GGT).

3.2.2. Evolução da doença: Dentro da população, 25% (n=9) encontram-se assintomáticos (4 destes já se encontravam sem sintomatologia ao diagnóstico). Nos episódios de internamento, a clínica varia entre icterícia (44,4%), prurido (25%), dor

abdominal (33,3%), dejeções líquidas (33,4%) e crises de colangite (19,5%) (Tabela 1). Desde o diagnóstico até ao aparecimento destes episódios de colangite, ocorreu um intervalo de tempo de $5,43 \pm 4,32$ anos, em média.

3.2.3. Últimos resultados: Em 25% da população, surgiram episódios de colangite, em que 4/9 tiveram apenas uma crise, 3/9 duas e 2/9 três. Desde o diagnóstico 3 doentes desenvolveram colangites de repetição (Tabela 1).

Tabela 1. Clínica à apresentação, com evolução e nos últimos resultados obtidos

Sinais e sintomas ao diagnóstico	Diagnóstico N°(%)	Evolução N°(%)	Últimos resultados N°(%)
Assintomático	10 (27,8)	9 (25)	7 (19,4)
Prurido	12 (33,3)	9 (25)	10 (27,8)
Icterícia	14 (38,9)	16 (44,4)	15 (41,7)
Dor abdominal	7 (19,4)	12 (33,3)	10 (27,8)
Astenia	5 (13,9)	7 (19,4)	8 (22,2)
Perda de peso	6 (16,7)	2 (5,6)	4 (11,1)
Febre	4 (11,1)	5 (13,9)	10 (27,8)
Hepatomegália	1 (2,8)	6 (16,7)	9 (25)
Esplenomegália	-	6 (16,7)	6 (16,7)
Ascite	2 (5,6)	3 (8,3)	4 (11,1)
Acolia fecal	4 (11,1)	4 (11,1)	5 (13,9)
Colúria	6 (16,7)	6 (16,7)	6 (16,7)
Dejeções líquidas	11 (30,9)	12 (33,4)	12 (33,4)
Edemas periféricos	2 (5,6)	3 (8,3)	6 (16,7)
Episódios de colangite	4 (11,1)	7 (19,5)	9 (25)
• 1	4/4	2/7	4/9
• 2	-	1/7	3/9
• 3	-	3/7	2/9
• 4	-	1/7	0

3.3. Doenças associadas:

3.3.1. Diagnóstico: Dentro dos 36 doentes, 38,9% têm CU e 8,9% têm DC. Em média, a DII é diagnosticada aos $29,06 \pm 14,88$ anos. Foi descoberta, concomitantemente com a CEP, em 23,52% dos casos e apareceu primeiro em 76,47%. O intervalo de tempo entre o seu diagnóstico e o aparecimento de CEP é, em média, $4,47 \pm 5,22$ anos. Em nenhum dos casos a CEP foi diagnosticada primeiro.

Outra doença associada é a Hepatite, aparecendo em 32,3% da população, sendo a HAI a mais comum (15,6% dos casos). Além disso 5,6% dos doentes têm vitiligo, 2,8% sacroileíte, 2,8% eritema nodoso, 2,8% pleurite crónica inespecífica e 2,8% gota. Ao diagnóstico, não houve casos de neoplasia pancreática, colangiocarcinoma, CCR nem doença tiroideia (Tabela 2).

3.3.2. Evolução da doença: Com a evolução da CEP, surgiram 5 novos casos de DII, sendo que o intervalo de tempo, em média, desde o diagnóstico desta doença colestática até aos achados da colonoscopia, que confirmaram a presença de patologia, é de $8,60 \pm 5,60$ anos. Dentro destes, em 3/5 surgiu CU e em 2/5 surgiu DC (Tabela 2).

Um dos casos de CU evoluiu para CCR 17 anos depois do início da DII e dois anos depois do diagnóstico de CEP. Foi submetido, no mesmo ano, a colectomia subtotal. Detetaram-se, ainda, dois casos de displasia de baixo grau, tendo sido submetidos a colectomia subtotal.

Surgiu um caso de DM tipo I (2,8%), um de doença tiroideia (2,8%), um de Trombose da Veia Porta (2,8%) e um de Enteropatia X assintomática (2,8%). Não foram detetados casos de colangiocarcinoma nem de neoplasia pancreática (Tabela 2).

3.3.3. Últimos resultados: Apareceu apenas um caso novo de CU, 20 anos depois do diagnóstico de CEP e um caso novo de HAI (Tabela 2).

Dois dos casos, com displasia na colonoscopia realizada durante o curso da doença, evoluíram para CCR, um deles já com metastização hepática.

Tabela2. Doenças associadas a CEP

Doenças associadas	Diagnóstico N°(%)	Evolução N°(%)	Últimos resultados N°(%)
Colite Ulcerosa	14 (38,9)	17 (47,2)	18 (50)
Doença de Crohn	3 (8,9)	5 (13,9)	5 (13,9)
Hepatite Autoimune	5 (15,6)	5 (15,6)	6 (16,7)
Vitiligo	2 (5,6)	2 (5,6)	2 (5,6)
Sacroileíte	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
Eritema nodoso	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
Pleurite Crónica Inespecífica	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
Gota	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
Diabetes Mellitus tipo I	-	1 (2,8)	1 (2,8)
Tiroidite de Ridel	-	1 (2,8)	1 (2,8)
Enteropatia X assintomática	-	1 (2,8)	1 (2,8)
Colangiocarcinoma	-	-	2 (5,6)
CCR	-	1 (2,8)	3 (8,9)

3.4. Análises laboratoriais

3.4.1. Diagnóstico:

Bioquímica: Ao diagnóstico, 31 doentes tinham o valor de FA 5,79 vezes superior o limite superior do normal (LSN), o de bilirrubina total 4,6 vezes o LSN, o de TGO 5,1 vezes o LSN, o de TGP 2,8 vezes o LSN e GGT 9,7 vezes o LSN. 22 doentes tinham um valor de bilirrubina direta 1,6 vezes superior ao LSN (Tabela 3).

Autoimunidade e Marcadores Tumorais à apresentação: A amostra tem positividade para ANA em 16,7%, C-ANCA em 11,1%, P-ANCA em 5,6%, AML em 5,6% e Ac anti-F-actina em 2,8% (Tabela 4). Existem apenas 8 resultados quanto aos valores de Ca19-9 e CEA. Apenas um doente tem valor de CA19-9 elevado (72 mcg/L) e os outros 7 revelaram resultado negativo. Quanto ao CEA, um dos doentes apresentou um resultado positivo (6 mcg/L). O doseamento de IgG4 foi apenas realizado numa doente, sendo o seu valor de 17g/dL (Tabela 5).

Tabela 4. Autoimunidade, à apresentação

Autoimunidade	Frequência %
ANA	16,7
C-ANCA	11,1
P-ANCA	5,6
AML	5,6
Ac anti-F actina	2,8

Tabela 5. Marcadores tumorais, à apresentação

Marcadores tumorais	Frequência N°(n)
CA19-9	1(n=8)
CEA	1(n=8)
IgG4	1(n=36)

3.4.2. Evolução da doença: Com a evolução, 29 doentes tinham o valor de FA 5,19 vezes superior ao limite superior do normal, o de bilirrubina total 4,41 vezes ao LSN, o de TGO 5,48 vezes ao LSN, o de TGP 2,49 vezes ao LSN e GGT 8,11 vezes ao LSN. 18 doentes tinham um valor de bilirrubina direta 12,67 vezes superior ao LSN (Tabela 3).

3.4.3. Últimos resultados: Nos últimos resultados registados, 29 doentes tinham o valor de FA 457 vezes superior ao limite superior do normal, o de bilirrubina total 7,075 vezes ao LSN, o de TGO 6,46 vezes ao LSN, o de TGP 2,43 vezes ao LSN e GGT 5,69 vezes ao LSN. 17 doentes tinham um valor de bilirrubina direta 20,74 vezes superior ao LSN. (Tabela 3).

Tabela 3. Bioquímica à apresentação e com a evolução da doença

Provas de função hepática:	Apresentação	Evolução	Últimos Resultados
	Média±Desvio padrão	Média±Desvio padrão	Média±Desvio padrão
FA	579 ± 646,652	519,167 ± 192,2313	457,44 ± 253,064
Bl direta	1,3914 ± 1,95940	3,800 ± 4,87672	6,2219 ± 6,55787
Bl total	2,357 ± 3,15988	6,1667 ± 3,15988	9,9050 ± 8,99966
TGO	101,037 ± 100,06055	109,500 ± 59,8019	125,188 ± 65,0735
TGP	113,56 ± 92,194	99,583 ± 68,6512	97,25 ± 46,774
GGT	436,22 ± 411,380	364,750 ± 271,6345	256,44 ± 228,331

3.5. Modo de diagnóstico

O método mais usado foi a biópsia hepática, tendo sido auxiliado maioritariamente pela CPRE (Tabela 6).

Tabela 6. Modo de diagnóstico

Estudos diagnósticos	Porcentagem	Número de doentes
Biópsia hepática	72,2%	26
Biópsia+CPRE	36,1%	13
Biópsia+ CPRM	16,7%	6
Biópsia+CPRM+CPRE	13,9%	5
CPRE	58,3%	21
CPRM	38,9%	14

3.6. Características colangiográficas

3.6.1. Diagnóstico: A CPRE foi efetuada em 58,3% dos doentes (Tabela 6). Dentro destas, 5,8% eram normais, 57,1% apresentavam estenoses extra-hepáticas, 90,5% mostravam estenoses intra-hepáticas e 57,9% tinham os dois tipos de estenose. Além disso, também se encontraram outros achados como nódulos murais em 4,8%, irregularidades na vesícula em 4,8%, estenose do ducto pancreático em 9,5% e coledocolitíase em 9,5%. Quando à terapêutica endoscópica, efetuou-se esfincterectomia endoscópica em 4,8% dos casos, stent em 4,8% e dilatação em 4,8%, que complicou com um episódio de colangite.

Realizou-se CPRM em 38,9% dos doentes (Tabela 6). Estava normal em 7,1%, em 92,9% dos casos eram evidentes estenoses intra-hepáticas, em 57,9% apresentava estenoses extra-hepáticas, em 57,1% tinha estenoses intra- e extra-hepáticas, em 78,6% tinha dilatações ductais, 7,1% com saculações, 14,3% com litíase vesicular e 7,1% com Doença de Caroli.

Em nenhum caso se realizou CPRM e CPRE, no mesmo momento de diagnóstico.

3.6.2. Evolução da doença: Realizaram-se 11 CPRE, em média $5,59 \pm 5,25$ anos depois, que revelaram estenoses extra-hepáticas em 90,9%, estenoses intra-hepáticas em todos os casos, “contas num colar” em 72,7%, estenose dominante em 9,1%, irregularidades na vesícula em 18,2% e estenose do hilo hepático em 9,1% dos casos.

9,1% realizaram esfincterectomia endoscópica, 36,4% dilatação, 9,1% cateterização e 36,4% a colocação de prótese, que complicou com colangite em metade dos casos.

Realizaram-se 12 CPRM, em média $7,00 \pm 7,20$ anos depois, em que 90,9% apresentavam estenoses intra-hepáticas, 72,7% revelaram estenoses extra-hepáticas,

81,8% dilatações ductais e surgiu estenose dominante em 18,2% dos casos com localizações distribuídas no colédoco e na convergência biliar.

3.6.3. Últimos resultados: Dentro das 8 CPRE realizadas, 75% apresentavam estenoses extra-hepáticas, 87,5% estenoses intra-hepáticas, 25% “proned-tree”, 50% “contas num colar”, 12,5% estenoses mais longas, 25% estenoses dominantes e 12,5% estenose do ducto pancreático. Surgiu, então, um novo caso de estenose dominante. Quanto à terapêutica, em 25% fez-se esfincterectomia endoscópica, em 50% procedeu-se à colocação de prótese e em 50% à dilatação das vias biliares, tendo complicado em colangite num dos casos.

Das 12 CPRM realizadas, todas tinham estenoses intra-hepáticas, 91,7% apresentavam estenoses extra-hepáticas, 91,7% dilatações ductais, 8,3% irregularidades do colédoco, 16,7% ectasia da veia porta e 33,3% litíase vesicular, dos quais apenas um caso de novo. Em 2 dos casos detetou-se estenose dominante com características de colangiocarcinoma, sendo que um deles já tinha sido identificado na CPRE.

3.7. Achados histológicos

3.7.1. Diagnóstico: Realizaram-se 26 biópsias, no momento do diagnóstico (Tabela 6), 18 (69,2%) das quais apresentavam alterações histológicas compatíveis com CEP. 26,9% apresentavam F1, 26,9% F2, 3,9% F3 e 3,9% F4. Em 19,2% dos casos a CEP era caracterizada por ser de ductos pequenos e em 34,6% por ductos longos (Tabela 7). Houve evidência de fibrose periductal em 7,7% das biópsias. Há hepatite crónica em 50%, hemossiderose em 3,8%, granulomas em 7,7%, colestase crónica em 38,5% e ductopenia em 30,8%. Confirmou-se Síndrome de Sobreposição com Hepatite Autoimune em 11,5% dos casos.

3.7.2. Evolução da doença: Apenas 4 (11,1%) doentes realizaram biópsia hepática. 75% é do tipo F2 e 25% do tipo F3. Todos os casos são do tipo ductos longos (Tabela 7). Houve evidência de fibrose periductal em 25%, hepatite crónica em 25%, colestase crónica em 50% e ductopenia em 25%.

3.7.3. Últimos Resultados: 6 doentes realizaram biópsia hepática que identificaram CEP em 83,3% dos casos. 16,7% são F2, 16,7% F3 e 50% F4. 50% são Colangites de ductos longos e 33,3% Colangites de ductos longos e curtos (Tabela 7). Detetou-se fibrose periductal em 66,4%, hepatite crónica em 16,7%, colestase crónica em 66,7%, ductopenia em 50% e granulomas em 16,7%.

Tabela 7. Classificação histológica de CEP

Fibrose hepática	Diagnóstico (n=26) N(%)	Evolução (n=4) N(%)	Últimos resultados (n=6) N(%)
F1	7 (26,9)	-	1 (16,7)
F2	1 (3,9)	3 (75)	1 (16,7)
F3	1 (3,9)	1 (25)	1 (16,7)
F4	-	-	3 (50)
Extensão da CEP	Diagnóstico (n=26) N(%)	Evolução (n=4) N(%)	Últimos resultados (n=6) N(%)
Ductos longos	9 (34,6)	4 (100)	3 (50)
Ductos pequenos	5 (19,2)	-	1 (16,7)
Ductos pequenos/longos	-	-	2 (33,3)

3.8. Características da colonoscopia

3.8.1. Diagnóstico: Realizaram-se 22 colonoscopias. 14 delas no mesmo momento de diagnóstico de CEP, 4 delas antes e 4 delas depois.

Em 12,5% dos casos a colonoscopia era normal, verificando-se que tinha sido feita no mesmo momento ou depois do diagnóstico de CEP.

Quanto ao tipo de extensão da doença, 4,2% têm proctite, 16,7% colite direita, 16,7% colite esquerda, sendo mais frequente a colite extensa, apresentando-se em 33,3 % dos casos.

Existe inflamação do íleon em 16,7 %, “rectal sparing” em 16,7% e estenose duodenal em 4,5% dos doentes (Tabela 8).

Verificou-se a presença de colite inespecífica em 4,5% dos casos.

Quanto aos resultados da biópsia, apenas 9,1 % revelaram displasia.

Um dos casos foi submetido a colectomia logo após a realização da colonoscopia, tendo 10 anos de evolução de DII e 6 de CEP, desconhecendo-se o motivo da cirurgia. Outro caso foi submetido a proctocolectomia, no mesmo ano do aparecimento da CEP, com 2 anos de evolução de DII, por pancolite resistente à terapêutica.

3.8.2. Evolução da doença: 19 colonoscopias, 5 das quais foram as primeiras registadas nos respetivos doentes. Comparando com os resultados no diagnóstico, 1/3 dos casos de colite esquerda evoluíram para colite extensa e 2/3 mantiveram-se com a mesma extensão, 1 caso de colite inespecífica evoluiu para colite extensa e os casos de proctite, colite direita e de colonoscopias normais mantiveram os mesmos resultados.

Quanto à extensão da doença, 10,5% apresentavam colite esquerda, 21,5% colite direita e 42,1% colite extensa. Outros achados foram encontrados como inflamação do

íleon em 15,8%, “rectal sparing” em 21,5%, pólipos em 31,6%, duodenite crónica em 5,6%, colite crónica ativa em 22,2% e “melanosis colis” em 5,6% (Tabela 8).

Além disso, também se detetou a presença de pouchite em 2 casos previamente submetidos a colectomia. Num deles surgiu ainda no mesmo ano da cirurgia, noutra surgiu 6 anos depois.

Nos resultados da biópsia, 11,1% revelaram displasia.

3.8.3. Últimos resultados: Em média, 10 anos depois do aparecimento de colite esquerda em 4 doentes, a DII estende-se para pancolite.

Das 15 colonoscopias realizadas, 20% eram normais, 6,7% apresentavam colite direita, 66,7% revelaram colite extensa, 13,3% inflamação do íleon, 6,7% “rectal sparing”, 26,7% presença de pólipos, doença quiescente em 13,3% dos casos e colite inespecífica em 13,3% (Tabela 8). Em 3 casos surgiu displasia de novo, 16,7 anos depois do aparecimento de DII e 11,3 anos depois em média do diagnóstico de CEP.

2 casos foram colectomizados, um por pseudopolipose exuberante acompanhada de colite pseudomembranosa e outro por displasia com alta suspeita de adenocarcinoma.

Tabela 8. Achados na colonoscopia

Extensão da doença	Diagnóstico (n=22) N(%)	Evolução (n=19) N(%)	Últimos resultados (n=15) N(%)
Pancolite	7 (33,3)	8 (42,1)	10 (66,7)
Colite direita	4 (16,7)	4 (21,5)	1 (6,7)
Colite esquerda	4 (16,7)	2 (10,5)	-
Proctite	1 (4,2)	-	-
Achados característicos	Diagnóstico (n=22) N(%)	Evolução (n=19) N(%)	Últimos resultados (n=15) N(%)
Inflamação do íleon	4 (16,7)	3 (15,8)	2 (13,3)
“Rectal sparing”	4 (16,7)	4 (21,5)	1 (6,7)

Biópsia	Diagnóstico (n=22) N(%)	Evolução (n=19) N(%)	Últimos resultados (n=15) N(%)
Displasia	2 (9,1)	2 (11,1)	3 (20)

3.9. Complicações ao diagnóstico

3.9.1. Diagnóstico:

Dentro da população, 8,3% tem varizes esofágicas já ao diagnóstico, em que 2/3 são do tipo III e 1/3 corresponde ao tipo I. A gastropatia hipertensiva portal verificou-se apenas em 2,8% da população.

Realizaram-se 18 ecografias ao diagnóstico, segundo as quais existe litíase vesicular em 38,9% dos casos, aerobilia em 5,6% e lama biliar em 5,6%. Todos os que tinham litíase foram submetidos a colecistectomia.

3.9.2. Evolução da doença: Surgiram 7 novos casos de varizes esofágicas e 5 novos casos de gastropatia hipertensiva. Assim, 27,8% têm varizes esofágicas e 16,7% gastropatia hipertensiva. Os casos detetados no momento do diagnóstico de CEP não evoluíram e mantiveram-se do mesmo tipo. No geral, os tipos de varizes esofágicas mais frequentes são o tipo 1 e 3 que aparecem igualmente em 8,3% dos doentes. Os diferentes tipos de gastropatia hipertensiva estão equitativamente distribuídos pela população (Tabela 9).

À ecografia abdominal, verificou-se que em 22,2% havia litíase vesicular, 5,6% aerobilia, 58,3% dilatação das vias, 11,1% lama biliar e 2,8% veia porta ectasiada.

Surgiram, então, 5 novos casos de litíase vesicular, ao diagnóstico de CEP, que não tinham qualquer evidência de presença de cálculos.

Tabela 9. Complicações com a evolução da doença

Tipo de Varizes Esofágicas	Porcentagem	Número de doentes
1	8,3%	3
1/2	2,8%	1
2	5,6%	2
2/3	2,8%	1
3	8,3%	3
Nenhum	72,2%	26

Tipo de Gastropatia Hipertensiva	Porcentagem	Número de doentes
Ligeira	5,6%	2
Moderada	2,8%	1
Severa	2,8%	1
Nenhum	88,8%	32

3.9.3. Últimos resultados: Surgiram 3 novos casos de varizes esofágicas e 3 de gastropatia hipertensiva portal. 2 novos casos foram colecistectomizados por litíase vesicular.

3.10. Terapêutica

3.10.1. Ácido Ursodesoxicólico prescrito no momento de diagnóstico:

31 doentes fazem ácido ursodesoxicólico desde o momento de diagnóstico, sendo tratados com doses entre 500 e 750 mg/dia (média de 629,03±142,46), numa média de peso entre 60 a 75 kg.

3.10.2. Transplante hepático:

O transplante hepático foi realizado em 16 doentes (44,4%), com idade média de $35,25 \pm 10,24$ anos, numa média de $8,0 \pm 5,7$ anos, após o diagnóstico da doença.

A média do valor do score MELD dos doentes no momento do transplante é de $23,30 \pm 7,48$, e todos estavam iguais ou acima de 14. Quanto aos pontos de exceção, em 3 dos casos os doentes foram transplantados por colangites de repetição, não havendo nenhum caso de colangiocarcinoma com menos de 3 cm ou prurido intratável. Foi aplicado também o Score de risco da Clínica Mayo, representado na tabela 10.

Tabela 10. Score risco da Clínica Mayo

Risco	Probabilidade (%) de sobrevivência (anos)				
	0	1	2	3	4
1.8899	100	91	81	72	64
2.5694	100	83	67	52	42
2.6283	100	83	65	50	39
2.0315	100	90	79	68	60
0.1835	100	98	96	94	92
3.1578	100	72	48	31	21
4.9776	100	13	1	0	0
5.9853	100	0	0	0	0
3.1357	100	73	49	32	21
1.9186	100	91	81	71	63
3.5447	100	62	34	18	10
2.2377	100	88	75	63	53
3.7342	100	56	27	12	6
2.8482	100	79	58	42	31
3.9792	100	48	19	7	3

A negrito estão representados os doentes que faleceram mesmo após transplante hepático.

62,5% dos doentes têm história de varizes secundárias a hipertensão portal no passado.

A indicação mais comum para TH é a presença de cirrose biliar, sendo as outras descritas na tabela 11.

Tabela 11. Indicações para transplante hepático

Indicações	Nº(%)
Hemorragia digestiva alta	4 (25)
Colangites de repetição	3 (18,8)
Cirrose biliar	5 (31,3)
Bilirrubina aumentada persistentemente	1 (6,3)

No momento do transplante, 56,3% dos doentes tinham Colite Ulcerosa e em 18,8% houve exacerbação da DII.

Quanto às complicações, é de relatar um caso de peritonite pós-tuberculosa com consequente hepatite tóxica por isoniazida e um caso de sépsis. Além disso, houve estenose biliar em 12,5% dos casos, Diabetes Mellitus iatrogénica em 12,5%, isquemia biliar em 37,5% e ectasia da veia porta em 12,5%. Segundo biópsias hepáticas, realizadas após o transplante, numa média de $10,67 \pm 14,15$ meses, 62,5% têm rejeição aguda e 25% têm rejeição crónica $3,33 \pm 4,04$ anos depois, em média.

Houve recorrência de CEP em 4 doentes, numa média de $10,50 \pm 5,80$ anos após transplante. 3 deles apresentavam rejeição crónica e todos revelaram isquemia biliar e rejeição aguda na biópsia.

Retransplante: 3 dos 16 doentes foram retransplantados $10,00 \pm 7,94$ anos após o primeiro transplante. 2 deles apresentavam recorrência da doença enquanto que o outro caso apenas se detetou colangiopatia isquémica.

3.11. Morte e causa

Houve 5 mortes, todas por causas diferentes: Assistolia, Síndrome Hepato-Renal, Insuficiência respiratória, progressão de CCR, HDA e causa desconhecida. Dois deles tinham sido transplantados.

Nestes casos, desde o diagnóstico até à morte passaram, em média, $10,80 \pm 7,09$ anos.

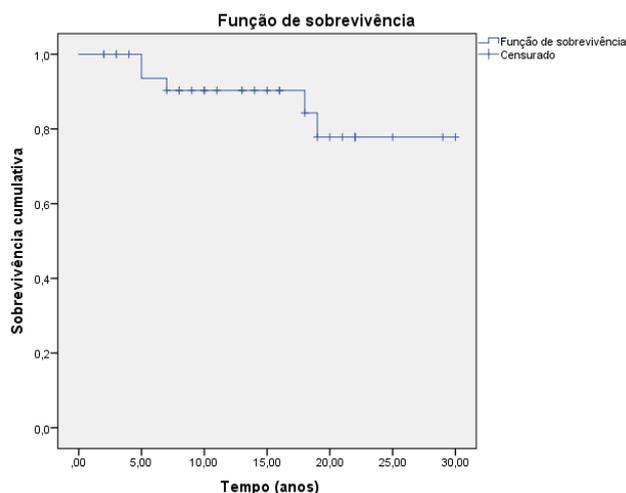


Figura 1. Sobrevida global dos doentes com CEP após diagnóstico

As taxas de sobrevida dos doentes podem ser analisadas na Figura 1. A sobrevida aos 5 anos é de 93,5%.

4. Discussão

A CEP, cuja etiologia ainda é desconhecida, é uma doença rara com mau prognóstico uma vez que pode evoluir para cirrose hepática e colangiocarcinoma. Pela sua heterogenicidade clínica torna-se difícil fazer o seu diagnóstico, sendo este auxiliado quando associada a DII. A sua incidência e prevalência têm vindo a aumentar nos últimos anos, e por isso mesmo têm sido realizados mais estudos para identificar os seus fatores etiológicos com o intuito de desenvolver novas estratégias terapêuticas.

Desta forma pareceu oportuna a realização de um estudo da população com CEP limitado ao CHUC. Foram escolhidos doentes internados no serviço de Gastroenterologia nos últimos 20 anos e excluídos aqueles que não tinham diagnóstico definitivo ou que posteriormente foram identificados com outra patologia.

4.1. Limitações:

Grande parte dos dados de colonoscopias, CPRM/CPRE e biópsias hepáticas encontram-se indisponíveis por terem sido realizados em ambulatório ou por não haver registo no processo clínico, por isso tornou-se difícil a realização do estudo e a posterior análise dos resultados. Além disso, pelas mudanças verificadas nos últimos 20 anos na forma de abordagem diagnóstica, há uma grande disparidade da quantidade e qualidade de exames pedidos no fim dos anos 90 em relação aos exames obtidos em 2015.

4.2. Epidemiologia:

Nesta amostra, semelhante a outros estudos ^{2,6,23}, a CEP foi quase duas vezes mais frequente no sexo masculino e foram maioritariamente diagnosticados na terceira década de vida.

4.3. Clínica:

Quanto à clínica, apresentam sinais ou sintomas de doença colestática crónica, sendo o prurido e a icterícia os mais comuns, apesar de estar descrito na literatura que frequentemente são assintomáticos no momento do diagnóstico.^{1,6} Com o progredir da doença, a icterícia continua a ser a manifestação major e há uma maior frequência de episódios de colangite (5,43±4,31 anos depois do diagnóstico de CEP). Em alguns casos os doentes permaneceram sempre assintomáticos até ao momento de recolha dos dados.

4.4. Laboratório:

Nesta série, por terem um quadro de colestase ou pela presença de DII, são pedidas provas de função hepática. A maioria tinha os valores de transaminases e bilirrubina aumentados em relação ao normal, sugerindo que têm descompensação da doença. Na apresentação da doença, o valor de GGT e FA revelaram estar aumentados 9,7 vezes e 5,79 vezes em relação ao LSN, respetivamente. Confirmando assim que são importantes marcadores a pedir quando se suspeita de CEP.

4.5. Diagnóstico:

Segundo as guidelines europeias e americanas^{8,9}, o diagnóstico é definitivo quando há uma alteração crónica destas enzimas, durante pelo menos 6 meses, acompanhada de colangiogramas com estenoses multifocais intra e/ou extra-hepáticas. A biópsia hepática foi o exame complementar de diagnóstico mais requisitado o que contradiz as guidelines, já que apenas está reservada para casos em que as colangiografias são normais ou há suspeita de sobreposição com HAI.^{1,6,8,9}

Para a avaliação imagiológica recorreu-se principalmente à CPRE, refutando o que está descrito na literatura^{8,9,24}, já que a CPRM tem substituído este método endoscópico por apresentar sensibilidade semelhante, ser menos invasiva e demonstrar risco inferior

de complicações. A CPRE está indicada quando os resultados da CPRM são inconclusivos, como foi demonstrado por Meagher *et al*²⁵, preconizando uma abordagem mais económica para os doentes com suspeita de CEP.

Pelos resultados obtidos nesta avaliação retrospectiva, uma grande proporção revelou apenas estenoses intra-hepáticas, ao contrário do que seria expectável segundo Ana Ruiz *et al*¹⁰, em que 84% das CPRM revelavam estenoses intra e extra-hepáticas.

4.6. Associações:

Com Doença Inflamatória Intestinal:

A CEP é maioritariamente conhecida por estar associada a DII^{1,7}, mas também pode estar presente em associação com outras doenças.

A CU aparece numa grande maioria e há apenas uma baixa percentagem com DC.^{1,11} Maioritariamente a DII surge em média 4,5 anos antes da CEP, o que está muito próximo ao verificado pelo estudo de Shaeffer *et al*¹¹ (6,1 anos).

Em conformidade com o descrito^{1,7,11}, à apresentação, verificou-se que o grau de extensão da DII mais comum é a pancolite e dois dos achados característicos são a inflamação do íleon e “rectal sparing”. Estes factos corroboram a hipótese de que a DII associada a CEP é uma doença separada de DII isolada, com expressões fenotípicas diferentes. Diversos estudos genéticos têm demonstrado que os genes suscetíveis a DII-CEP e os da DII isolada são diferentes.⁷

Além disso, no momento do diagnóstico de CEP, verificam-se alterações macroscópicas da mucosa evidentes na colonoscopia, ao contrário do descrito na literatura que sugere que à apresentação, estas são detetadas maioritariamente com biópsia.⁷

Com a progressão da doença, surgem novos casos de DII, sendo detetados em menor número em relação ao afirmado anteriormente e num tempo de aparecimento 5 vezes superior ao acordado no estudo referido anteriormente.¹¹

Antes do transplante hepático surgiram 2 casos de cancro colo-retal e 5 de displasia de alto grau detetados nas biópsias das colonoscopias, confirmando a tendência para aparecimento de CCR em doentes com CU e CEP.^{1,7} Todos foram submetidos a colectomia e existem 2 casos de aparecimento de pouchite associada a anastomose íleo-retal.¹² Desta forma é de ressaltar a importância da realização de colonoscopias anuais em todos os doentes com a associação destas duas doenças, conforme é sugerido pelas guidelines^{8,9}

Com outras doenças:

A Hepatite mais comumente associada é a Autoimune. Foram descritos 6 casos de sobreposição com HAI sendo a idade de diagnóstico por volta dos 29,2 anos em média, embora segundo a literatura esta patologia seja mais comum em doentes com idade inferior a 25 anos.^{6,26}

A Litíase Vesicular é uma doença que frequentemente está associada a CEP. Ao diagnóstico, todos os casos de litíase foram colecistectomizados, apesar de só estar indicado quando há presença de pólipos com tamanho superior a 5mm segundo as guidelines.⁶ 5 anos depois do aparecimento da doença surgem mais 5 casos de Litíase Vesicular, pelo que se pode concluir que há uma tendência para o aparecimento de cálculos em doentes com CEP.²⁷

4.7. Complicações:

Com a evolução da fibrose periportal, surgem complicações associadas à hipertensão portal e à progressão das estenoses do trato biliar.

Hipertensão portal:

As varizes esofágicas são uma complicação comum (36,11%), tendo sido o valor muito próximo do constatado na literatura.²⁸ Detetou-se também presença de gastropatia hipertensiva em 22,22% dos casos.

Estenoses dominantes e Colangiocarcinoma:

Com a progressão da doença surgem Estenoses Dominantes em 8,33% dos casos, em menor percentagem do que seria esperado segundo Williamson *et al.*¹ Foi detetado colangiocarcinoma em apenas 5,55%, muito semelhante ao que seria esperado segundo a literatura.^{1,29} O intervalo de tempo desde o diagnóstico de CEP ao seu aparecimento é de 20 anos em média, e os anos desde a evidência de estenose dominante na CPRM ao seu aparecimento são 11,5, em média.

4.8. Tratamento:

Segundo as guidelines europeias e americanas^{8,9}, o uso de ácido ursodesoxicólico não está recomendado, contudo 31 destes doentes estão medicados com este fármaco. A dose usada é inferior a 10 mg/kg/dia, sendo que, como alguns estudos confirmam, têm menos efeitos adversos do que seria esperado se a dose fosse superior.^{18,30}

O transplante hepático ortotópico é o tratamento de eleição para a CEP, tendo sido realizado em 44,4% com idade média de 35,25 ±10,24 anos, numa média de 8,0±5,7 anos após o diagnóstico da doença. 11,1% dos casos permaneceram com episódios de colangite desde o diagnóstico e posteriormente metade deles foram submetidos a transplante. Assim, verifica-se que há uma tendência para o doente ter indicação para transplante hepático quando há história de colangites de repetição.^{6,20}

No momento do transplante, 62,5% dos doentes têm já história de varizes secundárias a hipertensão portal no passado, o que demonstra que os doentes são transplantados tardiamente.

Apenas foi detetada exacerbação da DII após o transplante hepático em 2 casos, não se conseguindo predizer se há uma maior atividade da doença intestinal após este tratamento, conforme está descrito na literatura.¹³

Pode-se verificar nesta amostra que há uma tendência para a recorrência da doença, se houver rejeição aguda e crónica do enxerto e isquemia biliar, conforme é sugerido por Alexander *et al*³¹ e Fosby *et al*³².

O Score de risco da Clínica Mayo foi usado na população de transplantados e pode-se concluir que é um bom preditor da probabilidade de sobrevivência dos doentes, já que esta foi baixa para os dois casos de morte após transplante hepático.

4.9. Desafios na Colangite Esclerosante Primária

Apesar dos avanços nesta doença nos últimos 35 anos, ainda permanecem muitos desafios que advêm da falta de conhecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos, da DII no contexto de CEP, do aparecimento de colangiocarcinoma e de CCR. Por esse motivo, ainda não há tratamento médico e estratégias de vigilância adequadas que consigam predizer o aparecimento de certas complicações, principalmente o colangiocarcinoma.⁷

Tem havido um interesse cada vez maior no estudo da CEP e existem vários centros, nomeadamente em Oslo e Clínica Mayo, que têm dado ênfase à epidemiologia, previsão de aparecimento de colangiocarcinoma e à transplantação hepática.

Mesmo assim, ainda subsistem algumas áreas que precisam de ser exploradas:

A relação entre o intestino e o fígado

Esta relação pode ser explicada de duas formas: a inflamação do intestino é responsável pela fibrose progressiva dos ductos biliares; existe uma coinflamação nos dois sistemas já que o epitélio biliar e do cólon têm antigénios semelhantes.⁷ Contudo, não há evidência de aumento da permeabilidade intestinal em doentes com CEP.³³

Segundo a teoria “Leaky gut”, com o curso da DII ocorre colonização do trato biliar por bactérias e fungos, conduzindo a imunoreatividade do epitélio biliar em estados avançados de CEP. Contudo, não se consegue explicar se esta colonização ocorre por via ascendente, por contaminação iatrogénica ou por translocação de bactérias derivadas do intestino, sendo necessários mais estudos.^{2,34}

Atualmente tenta-se determinar o microbiótipo intestinal nestes doentes e tem-se confirmado que com a administração de antibióticos há alterações da FA, sugerindo que pode haver relação entre a composição da comunidade microbiana do intestino e a atividade da doença.^{35,36} O próximo passo vai ser determinar os mecanismos pelos quais isto acontece.

Desenvolvimento da fibrose

A lesão característica desta doença é a fibrose periductal. Num contexto inflamatório, os colangiócitos adquirem um fenótipo “ativo” que envolve a produção de mediadores proinflamatórios e profibróticos, recrutamento de linfócitos T para o ducto biliar e a ativação de mecanismos de reparação através de uma resposta proliferativa dos ductos. Ainda não se sabe o papel deste fenótipo no desenvolvimento da lesão fibrótica de CEP nem a sua composição.

Segundo a hipótese de “Bilis Tóxica”, este fenótipo resulta de distúrbios na homeostase biliar, como se verifica em múltiplas doenças Mendelianas em que há este mecanismo de lesão biliar (Fibrose quística e 4 síndromes de Colestase intra-hepática progressiva tipo 1 (CFTR; ATP8B1, ABCB11, ABCB4 e Tfp2)).

Diagnóstico precoce de Colangiocarcinoma

Acredita-se que a displasia biliar precede a ocorrência de colangiocarcinoma e que este se desenvolve através da sequência displasia-adenocarcinoma. Por isso, deve-se procurar colher células displásicas em doentes com estenoses dominantes. Contudo, para obter uma amostra tecidual é necessário a realização de CPRE, o que acarreta potenciais complicações. Por isso, tem-se tentado identificar biomarcadores não invasivos (séricos e urinários) para detetar colangiocarcinoma, que advoguem a necessidade de procedimentos invasivos subsequentes ou até mesmo que o detetem com alta sensibilidade e especificidade.⁷

Novos tratamentos de CEP

Nos últimos 3 anos, tem havido um aumento no número de ensaios clínicos. Atualmente, estão a ser testados os imunossuppressores biológicos (Vedolizumab, BTT1023), antifibróticos (Sintuzumab) e ácidos biliares de segunda geração (Não-UDCA, ácido obeticólico e LUM001). Existem também alguns estudos relacionados com modificações no microbiótipo do intestino (antibióticos e transplantação fecal), mas ainda não há terapêuticas específicas.^{6,37}

5. Conclusões

Este estudo consistiu numa abordagem sistemática de uma amostra de 36 doentes com CEP nos últimos 20 anos sob o ponto de vista clínico, laboratorial, imagiológico e histológico.

Verificou-se que esta série é maioritariamente do sexo masculino e diagnosticada na terceira década de vida. A apresentação clínica da doença é tardia e recorre-se na maior parte das vezes à biópsia hepática para o seu diagnóstico.

Encontra-se associada a Colite Ulcerosa em metade dos casos e a Doença de Crohn numa minoria. Existem casos de sobreposição com Hepatite Autoimune.

As estenoses dominantes apareceram numa minoria da população e têm tendência para evoluir para colangiocarcinoma.

Os doentes são transplantados tardiamente, apresentando hipertensão portal na maioria dos casos. Surge rejeição aguda, crónica e isquemia biliar como complicações mais frequentes.

Por ser um estudo retrospectivo, a falta de informação nos processos clínicos, o n limitado e a discrepância de abordagem no período de tempo em que foi avaliado este estudo constituem grandes limitações neste trabalho. Assim, será importante realizar uma base de dados mais detalhada e incluir dados prospetivos de doentes diagnosticados com CEP. Além disso deve-se procurar uma amostra mais significativa, possivelmente reunindo dados com outros centros especializados para doenças hepáticas do país.

Agradecimentos:

Ao **Professor Doutor Luís Tomé**, não só pelos ensinamentos científicos que me transmitiu ao longo deste ano, mas pela confiança depositada, pelas oportunidades que me ofereceu e por me mostrar que com dedicação conseguimos chegar muito longe.

Ao **Professor Doutor Rui Perdigoto**, por me ter ajudado a compreender melhor o quão caprichosa esta doença pode ser e pela atenção que guarda no caso particular que me levou a interessar-me nesta área.

A ti, **Mãe**, por estares todos os dias. Naqueles em que acredito em mim e nos que me ensinas a ser mais forte.

Às minhas irmãs, Mónica e Sofia. A ti, **Mónica**, por sermos tão iguais e tão diferentes, por me elevares ao melhor que posso ser e me teres ensinado desde sempre a nunca desistir. A ti, **Sofia**, por confiares e acreditares que o melhor de mim ainda está para vir e me apadrinhares nas minhas conquistas.

Ao **André**, por me pegares ao colo neste projeto, incentivares e continuares a acreditar na promessa que um dia fiz.

Às minhas sobrinhas, pela inocência e soluções que dão aos meus dias.

Às minhas amigas de casa, pela permanência incansável. A ti **Liliana** por partilharmos este pequeno mundo verde e por querer estar nele a teu lado no futuro. A ti **Sara**, a eterna consultora e a caixa de surpresas mais reveladora de sempre e com mais espaço para mim.

Ao meu grupo de faculdade, por tantas vezes me ouvirem falar deste tema e me reconhecerem o valor que me faz querer ir mais longe.

À **Joana**, por teres continuado a ser Casa desde o segundo ano de faculdade.
Always remember M.

Ao **Filipe**, porque a distância não deixou que não participasses nisto. Obrigada por estares sempre quando é preciso.

À **Mariana**, pela sua extraordinária força, dedicação e capacidade que me fazem querer igualar.

Ao **Diogo**, por teres estado presente nas dúvidas de iniciante e por me motivares a seguir o nosso sonho.

Ao **Rúben**, por teres compreendido, apoiado e facilitado a minha missão e seres cérebro em grande parte deste trabalho.

Ao **Sérgio**, porque isto não teria sido possível se não me tivesses incentivado há seis anos atrás.

Bibliografia

1. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *Br Med Bull.* 2015;114(1):53-64. doi:10.1093/bmb/ldv019.
2. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181-1188. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.025.
3. Lindkvist B, De Valle MB, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology.* 2010;52(2):571-577. doi:10.1002/hep.23678.
4. Boonstra K, Vries EMG De, Geloven N Van, Erpecum KJ Van, Spanier M. Risk factors for primary sclerosing cholangitis. 2015:1-8. doi:10.1111/liv.12894.
5. Van Erpecum KJ, Smits SJHM, Van de Meeberg PC, et al. Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking behavior. *Gastroenterology.* 1996;110(5):1503-1506. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8613056.
6. Lindor KD, Kowdley K V, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):646-659. doi:10.1038/ajg.2015.112.
7. Schrupf E, Boberg KM, Karlsen TH. Primary sclerosing cholangitis – the Norwegian experience. *Scand J Gastroenterol.* 2015;(March):1-16. doi:10.3109/00365521.2015.1028996.
8. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. 2009:660-678. doi:10.1002/hep.23294.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-267. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.009.
10. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, Corpechot C, Arriv L. Radiologic Course of Primary Sclerosing Cholangitis : Features of Progression. 2013:242-250. doi:10.1002/hep.26620.
11. Schaeffer DF, Lay L, Cino SHM. The Phenotypic Expression of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis Differs in the Distribution of Colitis. 2013:2608-2614. doi:10.1007/s10620-013-2697-7.
12. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. 1996;(4):234-239.
13. Eaton JE, Smyrk TC, Imam M, et al. Alimentary Pharmacology and Therapeutics The fate of indefinite and low-grade dysplasia in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis colitis before and after liver transplantation. 2013;(August):977-987. doi:10.1111/apt.12469.
14. Patel H, Khalili K, Kyoung KT, et al. IgG4 Related disease – a retrospective descriptive study highlighting Canadian experiences in diagnosis and management. 2013:1-9.
15. Watanabe T, Hirano K, Tada M. Short-term prognostic factors for primary sclerosing cholangitis. 2015:486-490. doi:10.1002/jhbp.238.
16. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis.

- Hepatology*. 2013;58(6):2045-2055. doi:10.1002/hep.26565.
17. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36(3):321-327. doi:10.1016/S0168-8278(01)00288-4.
 18. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1997;336(10):691-695. doi:10.1056/NEJM199703063361003.
 19. Lindor KD, Kowdley K V, Luketic VAC, et al. High-Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. 2009:808-814. doi:10.1002/hep.23082.
 20. Goldberg D, Bittermann T, Makar G. Lack of standardization in exception points for patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1603-1609. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03969.x.
 21. Perkins JD. Are we reporting the same thing?: Comments. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465-466. doi:10.1002/lt.
 22. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Mini-Review Current research on the treatment of primary sclerosing cholangitis. 2015;4(1):1-6. doi:10.5582/irdr.2014.01018.
 23. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382(9904):1587-1599. doi:10.1016/S0140-6736(13)60096-3.
 24. Tharian B, George NE, Chiew T, et al. What is the current role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis ? 2015;7(10):920-927. doi:10.4253/wjge.v7.i10.920.
 25. Lander F, Hufnagel M, Berner R. Antimikrobielle therapie der sepsis in der

- p??diatrie. *Pediatr Prax.* 2010;75(2):233-245. doi:10.1055/s.
26. Gregorio G V., Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544-553. doi:10.1053/jhep.2001.22131.
 27. Pokorny CS, McCaughan GW, Gallagher ND, Selby WS. Sclerosing cholangitis and biliary tract calculi--primary or secondary? *Gut.* 1992;33(10):1376-1380.
 28. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and Predictors of Esophageal Varices in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. :204-210. doi:10.1002/hep.20029.
 29. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma. 2006;26(1):42-51.
 30. Lindor KD, Kowdley K V, Luketic VAC, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50(3):808-814. doi:10.1002/hep.23082.
 31. Alexander J, Lord JD, Yeh MM, Cuevas C, Bakthavatsalam R, Kowdley K V. Risk Factors for Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplantation. 2008;02957:245-251. doi:10.1002/lt.
 32. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(1):1-15. doi:10.3748/wjg.v18.i1.1.
 33. Björnsson E, Cederborg A, Akvist A, Simren M, Stotzer P-O, Bjarnason I. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(February):1090-

1094. doi:10.1080/00365520510023288.
34. Olsson R, Björnsson E, Bäckman L, et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: A study of explanted livers. *J Hepatol.* 1998;28(3):426-432. doi:10.1016/S0168-8278(98)80316-4.
35. Rossen NG, Fuentes S, Boonstra K, et al. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II. *J Crohns Colitis.* 2015;9(4):342-348. doi:10.1093/ecco-jcc/jju023.
36. Färkkilä M, Karvonen A-L, Nurmi H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2004;40(6):1379-1386. doi:10.1002/hep.20457.
37. Williamson K, Chapman R. New Therapeutic Strategies for Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2016;36(01):005-014. doi:10.1055/s-0035-1571274.