

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

JULIA LOUGON ENDLICH  
NATHALIA DE PAULA DOYLE MAIA

**BIBLIOTECA - EMESCAM**

**COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO  
INTERNADA EM HOSPITAL FILANTRÓPICO DE VITÓRIA: RELATO DE CASO**

VITÓRIA  
2014

JULIA LOUGON ENDLICH  
NATHALIA DE PAULA DOYLE MAIA

BIBLIOTECA - EMESCAM

**COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO  
INTERNADA EM HOSPITAL FILANTRÓPICO DE VITÓRIA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como um requisito parcial para obtenção da graduação em medicina.

Orientador: Fabiano Quarto Martins

VITÓRIA  
2014

JULIA LOUGON ENDLICH  
NATHALIA DE PAULA DOYLE MAIA

## BIBLIOTECA - EMESCAM

### COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO INTERNADA EM HOSPITAL FILANTRÓPICO DE VITÓRIA: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 04 de junho de 2014.

#### COMISSÃO EXAMINADORA




---

Prof. Fabiano Quarto Martins  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Orientador



---

Prof.<sup>a</sup> Ana Paula Hamer Sousa Clara  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



---

Prof.<sup>a</sup> Livia Zardo Trindade  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

VITÓRIA  
2014

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus por ter nos dado sabedoria e capacidade de realizá-lo. À nossa família por todo apoio, incentivo e compreensão e aos professores do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória que tanto nos ensinaram.

"O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível." Max Weber

## RESUMO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica, de causa desconhecida, caracterizada por estenoses das árvores biliares extra e intra-hepáticas. É classicamente associada à retocolite ulcerativa idiopática e acomete principalmente o sexo masculino. Observa-se pela colangiografia clássica imagem que se assemelha a um "colar de pérolas" ou "em contas de rosário", em que há áreas de estenoses alternadas com dilatações nos ductos biliares. Além do exame de imagem, o diagnóstico é feito juntamente com os dados da anamnese, exame físico e exames laboratoriais. O prognóstico da CEP é reservado, visto que a maioria dos casos progride para falência hepática. É importante ressaltar que a principal complicação da CEP é o colangiocarcinoma. É de difícil diagnóstico e, por essa razão, muitas vezes é diagnosticado em fases avançadas. Como terapêutica da CEP, tem-se o ácido ursodesoxicólico. Contudo, ainda não existem evidências que sustentem o uso desse medicamento. Atualmente, sabe-se que o transplante hepático é a única forma de tratamento a longo prazo. Por fim, vale destacar a importância do relato de caso, visto que o caso apresentado é de CEP em uma paciente do sexo feminino, jovem, sem associação com doença inflamatória intestinal internada no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Inicialmente, o diagnóstico foi difícil e somente concluído após algumas internações e intensa investigação com exames laboratoriais e de imagem.

**Palavras-chave:** Colangite esclerosante primária. Colangiocarcinoma. Retocolite ulcerativa idiopática. Cirrose. Ácido ursodesoxicólico.

## LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina Transaminase
ANCA	Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos
AST	Aspartato Transaminase
AUDC	Ácido Ursodesoxicólico
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
CR	Colangiorressonância
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
FAN	Fator Antinuclear
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
RCUI	Retocolite Ulcerativa Idiopática
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
USG	Ultrassonografia



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	8
1.1 OBJETIVOS .....	9
1.1.1 Objetivo geral .....	9
1.1.2 Objetivos específicos .....	9
1.2 JUSTIFICATIVA .....	10
<b>2 COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA</b> .....	<b>11</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	11
2.2 FISIOPATOLOGIA .....	11
2.3 QUADRO CLÍNICO .....	12
2.4 EXAMES LABORATORIAIS .....	12
2.5 EXAMES DE IMAGEM .....	13
2.6 HISTOPATOLOGIA .....	14
2.7 DIAGNÓSTICO .....	14
2.8 FORMAS VARIANTES .....	14
2.9 PROGNÓSTICO .....	15
2.10 TRATAMENTO .....	16
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	17
3.2 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA .....	17
3.3 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS .....	17
3.3.1 Revisão de Prontuário .....	17
3.4 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA .....	17
3.5 LOCAL DE ESTUDO .....	18
3.6 PERÍODO DE ESTUDO .....	18
<b>4 RELATO DE CASO</b> .....	<b>19</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>29</b>
REFERÊNCIAS .....	30



## 1 INTRODUÇÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica das vias biliares, de etiologia desconhecida. Caracteriza-se por uma inflamação progressiva, fibrose e estenose de ductos biliares intra e extra-hepáticos.<sup>1,2,3</sup> O primeiro relato da CEP foi em 1924.<sup>4</sup> Apesar de ser considerada por muitos anos uma doença rara, o uso da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e da colangiorressonância, a partir das décadas de 70 e 90, respectivamente, auxiliou o diagnóstico da doença. Apesar disso, é importante ressaltar que ainda existem muitos aspectos dessa doença que permanecem pouco compreendidos e merecem melhor elucidação.<sup>5</sup>

A CEP é uma enfermidade pouco frequente, sendo mais prevalente no sexo masculino. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes encontra-se entre 30 a 40 anos.<sup>1,5,6,7</sup> Há também uma forte associação com doença inflamatória intestinal (DII), sendo que 80-90% dos pacientes com CEP são diagnosticados com retocolite ulcerativa idiopática (RCUI).<sup>3,8,9,10</sup>

O diagnóstico é difícil principalmente nas fases iniciais da doença, uma vez que os pacientes são frequentemente assintomáticos.<sup>2,11</sup> Com a progressão da doença nota-se alguns sinais e sintomas, sendo os mais comuns: fadiga, icterícia, prurido e dor abdominal.<sup>5,6,11,12</sup> Além disso, ao exame físico podem ser evidenciadas alterações como hepatoesplenomegalia.<sup>13,14</sup> A alteração laboratorial mais marcante é a elevação da fosfatase alcalina. Todavia, pode-se encontrar elevação de aminotransferases e bilirrubinas.<sup>2,12,13</sup>

A colangiografia é o exame de escolha para identificar os pacientes com CEP, pois revela áreas alternadas de estenose e dilatações da árvore biliar intra e extra-hepática (aspecto em "colar de pérolas" ou em "contas de rosário").<sup>5,11,12</sup> A colangiorressonância, por ser um exame não invasivo e seguro, tem sido mais utilizada que a CPRE em alguns centros.<sup>6,10</sup>

Como complicações da CEP, tem-se deficiências de vitaminas lipossolúveis, colangite, colelitíase, colangiocarcinoma, câncer colorretal, carcinoma hepatocelular e câncer de vesícula biliar.<sup>15</sup> O colangiocarcinoma é a principal complicação da CEP. É de difícil diagnóstico precoce e de terapêutica pouco eficaz.<sup>6,13,16</sup> Seu diagnóstico é difícil e, geralmente, é feito quando já está em uma fase avançada.<sup>6,12</sup>

Sabe-se que até o presente momento não há tratamento eficaz para CEP. O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é visto como uma opção farmacológica. Porém, esta droga promove somente melhora nas alterações laboratoriais, sem modificação na progressão da doença.<sup>12,17</sup> Logo, o transplante hepático ainda é a terapêutica de escolha, sendo considerado como único tratamento a longo prazo.<sup>6,18</sup> É indicado de acordo com o escore MELD e em situações específicas, como: prurido refratário, colangite recorrente e colangiocarcinoma.<sup>5,14</sup>

Considerando a dificuldade em diagnosticar precocemente portadores de CEP, a gravidade da doença e a importante diminuição na qualidade de vida do paciente, é necessária uma maior discussão na comunidade científica acerca da CEP. Vale ressaltar a importância da equipe médica em considerar precocemente a CEP como hipótese diagnóstica mesmo frente a apresentações clínicas com discretas alterações. Por isso, decidimos relatar um caso de CEP com apresentação clínica atípica.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Relatar um caso de colangite esclerosante primária em paciente do sexo feminino sem a associação com retocolite ulcerativa idiopática.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo incluem:

- Descrever um caso de CEP em paciente com características clínicas pouco prevalentes;
- Alertar a importância do diagnóstico e tratamento precoces com objetivo de amenizar a evolução natural da doença e suas complicações;
- Fomentar a discussão e a investigação de casos de CEP na comunidade científica.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Considerando que a CEP é uma doença rara e comumente diagnosticada em fases avançadas e com complicações irreversíveis; considerando também a gravidade da doença e a significativa diminuição na qualidade de vida do paciente, é importante a constante ampliação dos conhecimentos sobre a CEP. Por este motivo, faz-se necessário o relato e estudo de casos dessa doença.



## 2 COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

Por se tratar de uma doença rara, com curso insidioso e que requer conhecimentos especializados e procedimentos invasivos para o diagnóstico, a incidência da colangite esclerosante primária pode ser subestimada.<sup>9</sup> Sabe-se que sua prevalência na América do Norte e na Europa é de aproximadamente 6-16 casos por 100.000 habitantes.<sup>12</sup> Com base em estudos de coorte, a incidência estimada é de 1 para 100.000 pessoas na América do Norte, já na América do Sul e na Ásia essa incidência é menos de 0,1 por 100.000 habitantes.<sup>12,19</sup>

É importante ressaltar que a CEP é mais comum no sexo masculino e que a maioria dos pacientes são diagnosticados na terceira a quarta década de vida.<sup>2,12,17,20</sup> Em raros casos há uma história familiar positiva.<sup>12</sup> Além disso, sabe-se da forte associação com doença inflamatória intestinal (DII), onde aproximadamente 75% dos pacientes com CEP apresentam DII e, destes, cerca de 80-90% apresentam retocolite ulcerativa idiopática (RCUI).<sup>3,5,9,10</sup>

### 2.2 FISIOPATOLOGIA

Apesar de inúmeros modelos propostos para explicar a patogênese da CEP, nenhum deles é totalmente aceito. Acredita-se que a CEP seja causada por um processo multifatorial.<sup>12</sup> Várias teorias emergiram, sendo que uma delas é a translocação bacteriana pelo sangue portal como causa de infecção crônica do trato biliar, seguida de inflamação, fibrose e, por fim, colangite esclerosante primária.<sup>9,12,14,21</sup> Outros pesquisadores sugeriram que a CEP seria resultado da ação de metabólitos tóxicos da bile gerados pela flora intestinal.<sup>9</sup>

Hoje, sabe-se que a CEP ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, geralmente após exposição a fatores precipitantes. Posteriormente, pode-se desencadear uma série de eventos envolvendo interações entre imunidade inata e adaptativa. Isto permite a migração de linfócitos, dano celular e fibrose dos ductos

biliares.<sup>12</sup> Além disso, sabe-se que os haplótipos HLA1-B8-DR3 estão relacionados a uma suscetibilidade ao desenvolvimento de colangite esclerosante primária.<sup>2,3,11,18</sup>

Por mais que diversos anticorpos possam ser encontrados no soro de pacientes com CEP, nenhum deles apresentou especificidade ou sensibilidade suficiente para ser utilizado no auxílio ao diagnóstico. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) é o mais prevalente, sendo observado em 60-95% dos pacientes com CEP. Destes, 50-80% apresentam RCUI e 10-20% apresentam DC. Além disso, são observados níveis elevados de IgG4 em um subgrupo de pacientes com CEP, geralmente relacionados com pancreatite autoimune e com pior prognóstico.<sup>4,5</sup>

### 2.3 QUADRO CLÍNICO

É importante ressaltar que 15-40% dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico.<sup>2,7,14,15</sup> Atualmente, muitos pacientes têm sido diagnosticados no início da doença com alguns sinais e sintomas, sendo os mais comuns: icterícia, fadiga, prurido e dor abdominal.<sup>5,12,15</sup> Dentre os menos frequentes, têm-se a hemorragia digestiva alta (HDA) por varizes esofágicas e a colangite aguda.<sup>5</sup> É de grande valor questionar se há história compatível com DII, colangite aguda e doença autoimune.<sup>11</sup> Inicialmente, o exame físico pode não revelar achados significativos. Com a progressão da doença, encontra-se hepatoesplenomegalia e pigmentação da pele.<sup>11,13,14,15</sup>

### 2.4 EXAMES LABORATORIAIS

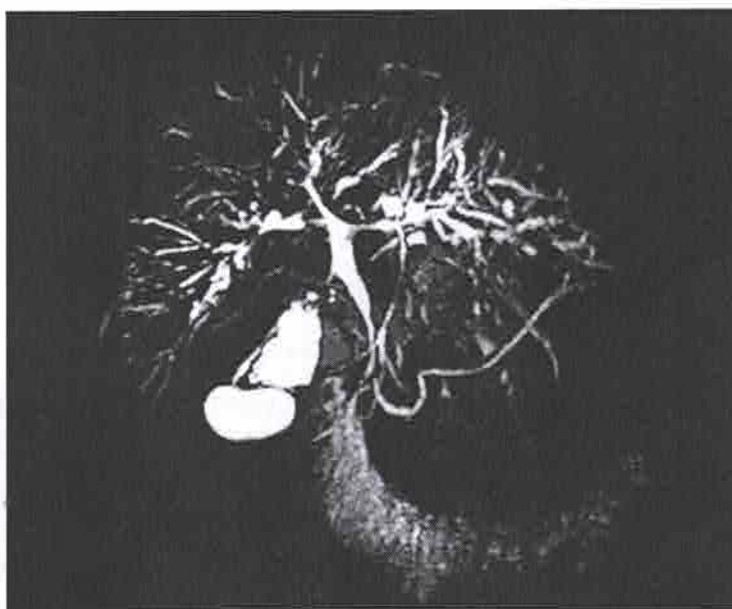
O principal achado laboratorial é a elevação da fosfatase alcalina. Na maioria dos casos, os valores encontrados dessa enzima variam de 3-10 vezes o limite superior da normalidade. As aminotransferases, por sua vez, apresentam-se ligeiramente elevadas, com um aumento de 2-3 vezes no valor da normalidade.<sup>2,13,15</sup> De acordo com alguns estudos, a relação AST/ALT maior ou igual a 1 está estritamente associada a cirrose e pior evolução da CEP.<sup>11</sup> Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam níveis normais de bilirrubinas no momento do diagnóstico, sendo que sua elevação é vista devido à progressão da doença em casos de estenose, colangite aguda, coledocolitíase ou surgimento de um processo maligno.<sup>2,5,11,15</sup>

Também pode ser identificado o anticorpo ANCA em alguns casos. Esse anticorpo pode ser um marcador de uma desregulação imune, contudo, vale lembrar que este anticorpo não é específico para CEP.<sup>13,15,22</sup>

## 2.5 EXAMES DE IMAGEM

A realização de colangiografia é a melhor forma para o diagnóstico de CEP e pode ser feita pela CPRE ou pela colangiorressonância. A clássica imagem vista se assemelha a um “colar de pérolas” ou “em contas de rosário”, em que há áreas irregulares alternadas de estenoses e dilatações dos ductos biliares (Figura 1).<sup>5,11,12</sup> A colangiorressonância é o exame de escolha por ser um exame não invasivo, seguro e, além disso, suficientemente sensível e específico para realizar o diagnóstico de CEP.<sup>2,6,10,15</sup> A CPRE não está sendo mais utilizada como primeira escolha para o diagnóstico por ser um exame invasivo e por causar complicações como pancreatite e colangite. Por isso, seu uso é reservado para os casos suspeitos de CEP com colangiorressonância normal e em casos que requerem intervenção na árvore biliar.<sup>6,12,23</sup>

Figura 1 – Colangiorressonância demonstrando flutuações de calibre do ducto biliar comum e dos ductos biliares intra-hepáticos.



Fonte: Deutsches Aerzteblatt International (2013, p. 872)



## 2.6 HISTOPATOLOGIA

As imagens encontradas pela colangiografia sugestivas de CEP eliminam a necessidade de biópsia para o diagnóstico. Além disso, é importante enfatizar que a *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* não recomenda biópsia hepática para o diagnóstico de CEP em pacientes com achados característicos à colangiografia.<sup>15</sup> Contudo, quando realizada, pode-se encontrar proliferação do ducto biliar, fibrose e inflamação periductal e obliteração do ducto biliar.<sup>2,5</sup> Já o clássico achado histopatológico chamado de "onion-skinning" ou em português, "casca de cebola", é raramente encontrado.<sup>2,6,14</sup> Quatro estágios histológicos podem ser identificados: o estágio 1 é caracterizado pela inflamação portal; o estágio 2 apresenta uma fibrose periportal; o estágio 3 é caracterizado pela fibrose septal; por fim, o estágio 4 apresenta franca cirrose biliar.<sup>2,9,14,22</sup> A biópsia hepática pode ser realizada para o diagnóstico de CEP de pequenos ductos, quando há quadro clínico sugestivo, porém com colangiografia normal.<sup>15</sup>

## 2.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser extremamente difícil no início da doença, pois a maioria dos pacientes apresentam-se assintomáticos podendo haver somente uma elevação dos valores da fosfatase alcalina.<sup>2,11,15</sup> Baseia-se, geralmente, na anamnese e exame físico sugestivos de CEP, padrão bioquímico colestático do fígado e achados típicos à colangiografia associado à ausência de causas secundárias de colangite esclerosante.<sup>5,7,13,15</sup> É importante salientar que há uma forma variante da CEP conhecida por pequeno ducto que não é vista pela colangiografia, mas que apresenta características clínicas, bioquímicas e histológicas compatíveis com CEP.<sup>5,6,7,9</sup>

## 2.8 FORMAS VARIANTES

A CEP de pequenos ductos é encontrada em cerca de 6-16% dos pacientes com CEP.<sup>5</sup> É uma doença que acomete os pequenos ductos biliares e, por essa razão,

não são vistos pela colangiografia. No entanto, os clássicos achados pela biópsia de fígado podem auxiliar no diagnóstico.<sup>2,9,12</sup> Vale ressaltar que os pacientes que possuem essa variante apresentam uma lenta evolução da doença, com rara progressão para o colangiocarcinoma ou necessidade do transplante hepático e altas taxas de sobrevivência.<sup>2,5,6,12</sup> Outra variante é a síndrome de sobreposição CEP-hepatite autoimune que é mais comumente encontrada em adultos jovens e crianças.<sup>2,5,15,17</sup> Esta variante define-se pelos achados de CEP à colangiografia juntamente às características bioquímicas, clínicas e histológicas de hepatite autoimune.<sup>5,12,13,15</sup> Alguns estudos revelam que pacientes com a síndrome de sobreposição CEP-hepatite autoimune apresentam boa resposta aos corticoesteróides. A CEP relacionada à IgG4 é uma manifestação extra-hepática da pancreatite autoimune.<sup>15</sup> Ela apresenta os mesmos achados de colangite esclerosante primária à colangiografia juntamente a um aumento de IgG4 sérico. Contudo, em contraste com a CEP, essa variante é respondedora a terapia com corticoesteróides.<sup>2,4,5,16</sup>

## 2.9 PROGNÓSTICO

Atualmente, sabe-se que a média de sobrevivência dos pacientes com CEP a partir do diagnóstico é de aproximadamente 10 anos.<sup>7,13,24</sup> A CEP tem um curso clínico variável, entretanto, a maioria dos casos progride para a falência hepática.<sup>5</sup> No primeiro ano após o diagnóstico de CEP, cerca de 50% dos pacientes são diagnosticados com colangiocarcinoma, que é uma das complicações mais graves da CEP.<sup>6,13,16,19</sup> Seu diagnóstico é difícil e, geralmente, é feito quando já está em uma fase avançada. Portanto, suspeita-se de colangiocarcinoma quando há deterioração clínica e laboratorial, exames de imagem sugestivos (RNM, colangiorressonância ou ultrassom endoscópico) e dosagem elevada de CA19-9, na ausência de colangite.<sup>6,12</sup> É importante ressaltar que esse marcador não deve ser utilizado para *screening* em pacientes assintomáticos portadores de CEP, visto que estudos revelaram não existir um valor que sugira colangiocarcinoma nesses casos.<sup>13</sup> Por fim, para estimar o prognóstico, utiliza-se principalmente, o modelo da clínica Mayo. Este modelo se baseia nos dados de idade, valores de bilirrubina, albumina, AST e história de sangramento por varizes.<sup>5,13</sup>



## 2.10 TRATAMENTO

Até o presente momento, o transplante hepático é o único tratamento curativo para CEP.<sup>6,18</sup> As outras terapêuticas são somente para melhora dos sintomas e manejo das complicações. O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é um medicamento muito utilizado, embora sua eficácia em diminuir a progressão da doença ainda não esteja bem estabelecida. Diversos estudos recentes mostraram que o AUDC não reduziu a progressão da CEP e, por isso, a *American Association for the Study of Liver Diseases* não recomenda o uso deste medicamento, enquanto que *The European Association for the Study of the Liver* revela não ter uma recomendação específica.<sup>10,12,17</sup>

Os imunossupressores não apresentam nenhum benefício no tratamento de CEP clássica e, portanto, não são recomendados. Entretanto, nos casos da síndrome de sobreposição CEP-hepatite autoimune as terapias imunossupressoras devem ser utilizadas visto que há uma boa resposta a essa terapêutica.<sup>12,17,25</sup> A terapia endoscópica pode ser realizada em pacientes que apresentam estenoses  $\leq 1,5$  mm no ducto biliar comum ou  $\leq 1$  mm no ducto hepático. Esse procedimento pode reduzir os sintomas, além de prevenir e tratar a colangite. Vale lembrar que neste caso deve ser feito antibioticoprofilaxia previamente à abordagem biliar devido ao risco de desenvolver colangite.<sup>6,12,16,18</sup>

Por fim, a terapia de escolha é o transplante hepático por estar relacionado a altas taxas de sobrevivência, excedendo cerca de 85% em 5 anos.<sup>12,18,25</sup> Vale lembrar que cada centro de transplante preconiza a pontuação de acordo com o escore MELD, indicando o momento adequado para o transplante.<sup>25</sup> É importante destacar que existem algumas indicações específicas que recomendam o transplante mesmo com uma pontuação baixa pelo escore MELD, dentre elas: o prurido refratário, a colangite recorrente e o colangiocarcinoma.<sup>5,14,25</sup>

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

O presente trabalho é um estudo descritivo, qualitativo, de relato de caso, retrospectivo com base em dados obtidos em prontuário médico fornecido por um hospital escola (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória) na cidade de Vitória, Espírito Santo, Brasil.

#### **3.2 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA**

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), no dia 30/04/2014, com o número de parecer 632.166.

#### **3.3 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS**

##### **3.3.1 Revisão de Prontuário**

Foi aguardada a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa para então, resgatarmos o prontuário do paciente no sistema de informatização do HSCMV a fim de realizar a revisão desse documento para o relato de caso, com consulta da anamnese, exame físico e exames complementares.

#### **3.4 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA**

Para execução do trabalho foi realizada busca de relatos de casos, artigos de revisão e artigos originais no endereço eletrônico Pubmed, Uptodate, Scielo, utilizando como palavras-chave "primary sclerosing cholangitis", "cholangiocarcinoma" e "ulcerative rectocolitis". Em ambas as bases de dados, a busca teve como limites textos em português e em inglês.

### 3.5 LOCAL DE ESTUDO

Este estudo foi realizado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, localizado na Rua Doutor João dos Santos Neves, 143, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

### 3.6 PERÍODO DE ESTUDO

Este estudo foi iniciado após a devida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e se realizou no período compreendido entre 30/04/2014 a 19/05/2014.



#### 4 RELATO DE CASO

Paciente, SNO, 27 anos, feminina, negra, casada, técnica de enfermagem, sem ocupações anteriores, natural de Alegre, Espírito Santo (ES), residente em Viana, Espírito Santo (ES). Apresentou quadro de colecistolitíase sintomática em março de 2008, tendo sido realizada uma ultrassonografia (USG) abdominal que evidenciava, além do cálculo, a presença de esplenomegalia leve. Foi submetida a colecistectomia videolaparoscópica sem intercorrências. À época negava qualquer outro sintoma, tabagismo, etilismo e alergias.

No dia 07 de julho de 2010, a paciente procurou o serviço de pronto-socorro do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) com história de fadiga crônica associada à hematêmese, melena, icterícia e febre. Ao exame físico encontrava-se em regular estado geral, icterica (2+/4+), desidratada, sem edemas, apresentando telangiectasias em tórax, aparelho respiratório sem alterações, taquicárdica e hipotensa e abdome flácido com presença de hepatomegalia de aproximadamente quatro centímetros do rebordo costal direito. Feita a estabilização clínica inicial, foi transferida para a enfermaria de clínica médica e realizada uma endoscopia digestiva alta (EDA), cujo laudo é descrito a seguir: varizes de esôfago (duas de médio e quatro de fino calibres) com sinais vermelhos e gastrite erosiva leve de antro. O exame laboratorial de entrada demonstrava anemia e plaquetopenia, com necessidade de transfusão de três concentrados de hemácias. Inicialmente, foram solicitados diversos exames laboratoriais com os seguintes resultados: função renal e ionograma dentro dos padrões da normalidade, sorologias para vírus B, C e HIV não reagentes, e urocultura negativa. Os demais exames são descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Resultados dos exames laboratoriais do dia 07/07/2010

Bioquímica hepática	Valor
Bilirrubina total	5,3 mg/dL
Bilirrubina direta	2,7 mg/dL
Bilirrubina indireta	2,6 mg/dL
Alanina transaminase	146 U/L
Aspartato transaminase	196 U/L
Fosfatase alcalina	396 U/L
Gama glutamil transpeptidase	328 U/L



Tabela 1 – Resultados dos exames laboratoriais do dia 07/07/2010 (conclusão)

Bioquímica hepática	Valor
Proteínas totais	5,2 g/dL
Albumina	3,1 g/dL
Tempo de ação de protrombina	100%

O tratamento da hemorragia digestiva alta (HDA) foi realizado com terlipressina associado a terapia endoscópica das varizes por escleroterapia com solução de etamolin a 3%. Além disso, foi feita a profilaxia primária de peritonite bacteriana espontânea com ceftriaxone seguido por norfloxacino por sete dias e iniciada a profilaxia de ressangramento com propranolol. A paciente evoluiu de forma satisfatória e recebeu alta no dia 16 de julho, em bom estado geral, com a hipótese diagnóstica de cirrose de etiologia a esclarecer associada à hipertensão portal e a solicitação de diversos exames para elucidação do caso.

No mês seguinte, em 27 de setembro de 2010, deu entrada no serviço de clínica médica do mesmo hospital com a queixa de dois episódios de enterorragia, sem associação com hematêmese, melena ou outros sintomas. Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, lúcida e orientada no tempo e no espaço, icterícia (2+/4+), apresentando telangiectasias em tórax, aparelhos cardiovascular e respiratório sem alterações e presença de hepatomegalia de aproximadamente quatro centímetros do rebordo costal direito. A paciente evoluiu com melhora completa do sangramento e recebeu alta no dia 30 de setembro com o ajuste de medicações de uso domiciliar (propranolol e omeprazol) e a solicitação de novos exames a serem realizados via ambulatorial.

Apresentou-se em sua primeira consulta ao ambulatório de gastroenterologia do HSCMV no dia 15 de dezembro de 2010 queixando-se de astenia intensa, icterícia, acolia fecal e colúria e em posse dos resultados de exames previamente solicitados, que foram: FAN 1/80 (padrão nuclear/pontilhado fino), anticorpo anti-músculo liso e anticorpo anti-LKM não reagentes. A eletroforese de proteínas encontra-se descrita na tabela 2.

Tabela 2 – Resultados dos exames laboratoriais do dia 15/12/2010

Eletroforese de proteínas	Valor
Proteínas totais	6,0 g/dL
Albumina	47,4%

Tabela 2 – Resultados dos exames laboratoriais do dia 15/10/2010 (conclusão)

<b>Eletroforese de proteínas</b>	<b>Valor</b>
α-1-globulina	6,4%
α-2-globulina	12,9%
β-globulina	13,3%
γ-globulina	19,7%

A Ultrassonografia (USG) de abdome do dia 03 de setembro de 2010 demonstrava a presença hepatoesplenomegalia e fígado com lobos esquerdo e caudado de dimensões elevadas, contornos irregulares e textura finamente heterogênea compatível com hepatopatia crônica. A EDA feita em 07 de dezembro de 2010 evidenciava varizes esofágicas de médio e grosso calibre, sendo realizada ligadura elástica profilática e indicada manutenção em programa de erradicação das mesmas, como profilaxia secundária de HDA.

Na consulta do dia 23 de fevereiro de 2011 foi solicitada uma colangiorressonância (CR) para seguimento da investigação diagnóstica.

Em 11 de abril de 2011, retornou ao ambulatório sem queixas, porém mantendo-se icterícia e portando o resultado de outros exames anteriormente solicitados. A colonoscopia do dia 25 de março de 2011 encontrava-se dentro dos padrões da normalidade. A impressão da CR feita em 26 de março de 2011 é descrita a seguir: irregularidades parietais nas vias biliares, com predomínio no segmento intra-hepático, comprometendo principalmente os ductos hepáticos direito e esquerdo em seus segmentos mais distais, pequeno segmento do ducto hepático comum e segmento distal do colédoco, com discretas áreas de estenose, porém sem evidência de ectasias a montante significativas. Este achado apresentava-se compatível com a hipótese diagnóstica de colangite esclerosante primária (CEP). Desta forma, foi prescrito o AUDC e a paciente foi encaminhada ao Hospital Meridional para avaliação de transplante hepático.

Na consulta do dia 31 de outubro de 2011 a paciente relatou não ter iniciado o AUDC e irregularidade na utilização do propranolol e, portanto, firmou-se a necessidade da melhor aderência terapêutica. Trouxe consigo exames, cujos resultados foram: colesterol discretamente elevado, anti-HAV IgG positivo, grupo sanguíneo A e fator RH positivo.



USG de abdome com Doppler de 07 de novembro de 2011 mostrava a presença de fígado compatível com hepatopatia crônica (Figura 2), esplenomegalia, sinais de hipertensão porta, e linfonodo de características reacionais adjacente ao hilo hepático. Além disso, artéria hepática com trajeto irregular, calibre reduzido e índice de resistência elevado, veias hepáticas com trajeto tortuoso e calibre reduzido, veia porta pérvia, fluxo hepatopetal com velocidade em torno de 30 centímetros por segundo, índice esplênico aumentado, artéria esplênica com calibre e trajeto normais, veia esplênica ectasiada, aorta abdominal e veia cava inferior com trajeto e calibre normais e dilatação das veias gástricas curtas.

Figura 2 – USG de abdome com doppler demonstrando fígado de textura heterogênea, contornos irregulares e bordos rombos, apresentando, em suas dimensões, aumento dos lobos esquerdo e caudado (segmento I)



Nova USG de abdome realizada em 24 de janeiro de 2012 apresentou, pela primeira vez, a presença de pequena quantidade de líquido livre em cavidade pélvica compatível com ascite mínima. No exame físico da consulta médica no dia 18 de junho de 2012 não havia a presença de ascite clínica e se reafirmou a necessidade do tratamento e acompanhamento regular com hepatologista e também com a equipe de transplante.

A paciente retornou ao ambulatório no dia 01 de agosto de 2012, em posse de exames cujos resultados estão descritos nas tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3 – Resultado dos exames laboratoriais do dia 01/08/2012

<b>Hemograma completo</b>	<b>Valor</b>
Hemácias	3,82 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	10,6 g/dL
Hematócrito	33,1%
Volume corpuscular médio	86,6 μ <sup>3</sup>
Leucócitos	3.280 u/L
Plaquetas	55.000 mm <sup>3</sup>

Tabela 4 – Resultado dos exames laboratoriais do dia 01/08/2012

<b>Bioquímica hepática</b>	<b>Valor</b>
Bilirrubina total	9,6 mg/dL
Bilirrubina direta	7,0 mg/dL
Bilirrubina indireta	2,6 mg/dL
Alanina transaminase	111 U/L
Aspartato transaminase	223 U/L
Fosfatase alcalina	1.057 U/L
Gama glutamill transpeptidase	269 U/L
Tempo de ação de protrombina	56%

Tabela 5 – Resultado dos exames laboratoriais do dia 01/08/2012

<b>Exames</b>	<b>Valor</b>
Antígeno carcinoembrionário	0,97 ng/mL
α-fetoproteína	7,88 ng/mL
CA-19.9	6,56 U/mL
VDRL	Não reagente

Em 31 de outubro de 2012 a paciente encontrava-se em acompanhamento para a entrada na lista de transplante hepático com MELD 15 e CHILD B.

A USG de abdome de 18 de abril de 2013 evidenciou a presença de ascite moderada. A EDA realizada em 25 de junho de 2013 demonstrava varizes esofagianas de médio e grosso calibres em terços médio e distal com *red spots* (Figura 3) e pangastrite enantematosa com componente erosivo plano antral.

Figura 3 – Endoscopia digestiva alta demonstrando cordões varicosos esofágicos



Neste mesmo mês notou grande aumento do volume abdominal, quando procurou o serviço de clínica médica do HSCMV e foi evidenciada ascite volumosa com a necessidade de realização de uma paracentese de alívio e o início do tratamento com espironolactona. Posteriormente, ocorreram mais três episódios de descompensação da cirrose por ascite, tornando-se necessárias novas paracenteses de alívio abdominal.

Cerca de uma semana após a última, feita no dia 14 de julho de 2013, procurou atendimento médico no serviço de ginecologia e obstetrícia do HSCMV por edema de genitália. Ao exame ginecológico apresentava vulva edemaciada, especialmente em lábio direito, sem sinais flogísticos, útero pélvico, ausência de dor à mobilização do colo do útero ou em trígono vesical, colo uterino epitelizado, puntiforme e sem alterações. Permaneceu internada por dois dias com suporte clínico e regressão do quadro.

O retorno seguinte ao ambulatório aconteceu no dia 21 de agosto de 2013, quando a paciente apresentava-se sem queixas, porém mantendo a icterícia habitual e a ascite. Com MELD 21 e CHILD B. Levou consigo uma USG de abdome de 12 de agosto que demonstrava a presença de ascite importante. Foi feito o reajuste das medicações, sendo a furosemida adicionada ao esquema terapêutico. Na próxima consulta, em 31 de outubro de 2013, relatou melhora importante da ascite. Ao



exame físico do abdome sua presença não foi detectada. Nesta época, encontrava-se em fila de transplante hepático há poucos dias.

Em 10 de janeiro de 2014, procurou atendimento médico no HSCMV referindo quadro de dor abdominal periumbilical, sem alteração do hábito intestinal, náuseas ou vômitos. Relatou um episódio de febre não aferida e negava outros sinais ou sintomas associados. Ao exame físico de admissão a paciente encontrava-se em bom estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço, ictérica (3+/4+), com a presença de telangiectasias em tórax, aparelhos cardiovascular e respiratório sem anormalidades, abdome difusamente doloroso à palpação profunda, apresentando macicez a oito centímetros do apêndice xifóide, traube ocupado, baço palpável a oito centímetros do rebordo costal esquerdo, ausência de ascite. Foram solicitados diversos exames para rastreamento infeccioso e avaliação do quadro (tabela 6) e iniciado antibioticoterapia empírica com ceftriaxone e metronidazol, que se manteve por sete dias. A urocultura foi negativa e o EAS não se mostrou infeccioso. Durante sua internação, a paciente evoluiu de forma satisfatória, permanecendo afebril e sem queixas. Com o objetivo de realização de *screening* oncológico, no dia 13 de janeiro, foram feitos a dosagem de  $\alpha$ -fetoproteína e uma USG de abdome (que não evidenciou sinais sugestivos de carcinoma hepatocelular). Recebeu alta no dia 16 de janeiro com MELD 23 e CHILD C. Desde então, segue aguardando transplante hepático.

Tabela 6 – Resultado dos exames laboratoriais do dia 10/01/2014

Bioquímica hepática	Valor
Bilirrubina total	20,5 mg/dL
Bilirrubina direta	12,7 mg/dL
Bilirrubina indireta	6,3 mg/dL
Alanina transaminase	118 U/L
Aspartato transaminase	87 U/L
Fosfatase alcalina	1.085 U/L
Gama glutamil transpeptidase	193 U/L
Tempo de ação de protrombina	45%
Proteínas totais	7,2 g/dL
Albumina	2,6 g/dL



## 5 DISCUSSÃO

Diante do quadro clínico inicial inespecífico da CEP seu diagnóstico é algumas vezes realizado tardiamente, quando geralmente já estão presentes inúmeras complicações da doença as quais reduzem sobremaneira a qualidade de vida do paciente. Diante disso, torna-se necessário conhecimento aprofundado acerca desta enfermidade para que haja diagnóstico e tratamento precoces, amenizando a evolução natural desta patologia.

Do ponto de vista epidemiológico, verifica-se que os homens correspondem acerca de 62% a 70% do total de pacientes acometidos, sendo que a faixa etária mais prevalente situa-se entre 35 e 47 anos de idade. Além disso, é muito frequente a associação da CEP com DII, estimando-se que 60% a 80% dos pacientes com CEP têm DII.<sup>2</sup>

Os sintomas aparecem com a progressão da doença e incluem fadiga (75%), prurido (70%), icterícia (60%), perda de peso (40%), ascite, edema e hemorragia por rotura de varizes esofagogástricas. Os sinais mais comuns são hepatomegalia (45%) e esplenomegalia (35%).<sup>11</sup> Diante disso, é interessante observar que o quadro apresentado é comum a diversas outras patologias hepáticas que cursem com cirrose e hipertensão portal o que dificulta o diagnóstico, uma vez que, por questão de prevalência, a CEP não é usualmente lembrada como diagnóstico diferencial.

No entanto, uma parcela dos pacientes (44% a 56%) é totalmente assintomática à época do diagnóstico, que é realizado após investigação de exames hepáticos alterados, principalmente o aumento da fosfatase alcalina. As transaminases também estão usualmente aumentadas em duas a três vezes o limite superior da normalidade. O nível de bilirrubina sérica é tipicamente normal ao diagnóstico.<sup>2</sup>

Apesar das imagens da CPRE serem mais precisas, demonstrando o típico aspecto de "colar de pérolas" ou em "contas de rosário", a colangiorressonância, por ser um exame não invasivo, tem sido bastante utilizada, já que ambos se equivalem em termos de diagnóstico.<sup>11</sup>

O transplante hepático é o único tratamento curativo para a CEP. O AUDC é um medicamento muito utilizado para manejo dos sintomas, embora sua eficácia em diminuir a progressão da doença não esteja estabelecida.

Diante do exposto é válido realizar uma correlação com o caso descrito e observar que este não é um clássico caso de CEP. Em primeiro lugar, descreve uma paciente jovem e do sexo feminino, contrariando a predominância da prevalência da doença no sexo masculino, segundo a literatura atual. Em adição, faz-se necessário notar a ausência da associação da DII com a enfermidade portada pela paciente, o que também é incomum, tendo em vista que a maioria dos pacientes apresenta a coexistência de ambas.

Até então assintomática, porém apresentando em USG de abdome prévio a presença de esplenomegalia, a paciente em questão abriu o quadro de CEP com uma história de fadiga crônica e uma HDA grave associada à icterícia, com necessidade de internação hospitalar e transfusão sanguínea. Diante disso, formulou-se a hipótese de cirrose hepática de etiologia a esclarecer, associada à hipertensão portal e varizes esofágicas. Em análise, percebe-se que a apresentação ocorreu de forma tardia, já com doença avançada. Entretanto, pode-se inferir que a esplenomegalia em exame de imagem anterior foi negligenciada, uma vez que poderia ter indicado uma investigação que levasse a um diagnóstico precoce.

Posteriormente, após extensa investigação, a CEP foi sugerida e confirmada como etiologia das manifestações apresentadas pela doente por uma colangiorressonância compatível. Além disso, a fadiga, uma manifestação frequente e clássica não foi de todo valorizada, provavelmente em razão de ser tão inespecífica.

Apesar de iniciado o tratamento medicamentoso com AUDC, a evolução do quadro se manteve de forma inexorável, corroborando com o conhecimento de que esse medicamento não interfere na progressão da doença. Por fim, a paciente entrou para fila de transplante hepático cerca de um ano após elucidação diagnóstica, como terapia definitiva para sua enfermidade.

Dessa forma, fica o alerta para a consideração deste diagnóstico em pacientes com características clínicas menos prevalentes, apresentando sinais e sintomas que, apesar de inespecíficos são frequentes, para que haja ao menos o retardo da evolução natural desta doença.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das observações da literatura e do relato de caso são descritas as seguintes considerações finais:

- I) É fundamental a atenção por parte dos médicos para a identificação de casos de colangite esclerosante primária em pacientes com características clínicas compatíveis, porém apresentando características epidemiológicas pouco prevalentes e atípicas.
- II) É importante considerarmos esta doença como diagnóstico diferencial em pacientes com sinais e sintomas inespecíficos, porém frequentes, devido a sua gravidade e prognóstico ruim, a fim de amenizar as suas complicações e a sua evolução natural.
- III) Portanto, o incentivo ao aprofundamento do conhecimento acerca da colangite esclerosante primária por parte da comunidade científica faz-se extremamente necessário para uma melhor avaliação dos doentes.



## REFERÊNCIAS

- 1 MOLODECKY, N. A. et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, v. 53, n. 5, p. 1590-1599, 2011.
- 2 SINGH, S.; TALWALKAR, J. A. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 898-907, 2013.
- 3 CULLEN, S.; CHAPMAN, R. Primary sclerosing cholangitis. **Autoimmunity Reviews**, v. 2, n. 6, p. 305-312, 2003.
- 4 BOWLUS, C. L. Primary sclerosing cholangitis: One disease or several?. **Clinical Liver Disease**, v. 3, n. 2, p. 34-37, 2014.
- 5 YIMAM, K. K.; BOWLUS, C. L. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. **Autoimmunity Reviews**, 2014.
- 6 ZEIN, C. O. Primary sclerosing cholangitis. **Clinics in Liver Disease**, v. 17, n. 2, p. 211-227, 2013.
- 7 WORTHINGTON, J.; CHAPMAN, R. Primary sclerosing cholangitis. **Orphanet Journal Rare Diseases**, v. 1, n. 41, p. 1-7, 2006.
- 8 KOCZKA, C. P.; GERALDINO-PARDILLA, L. B.; LAWLOR, G. Primary sclerosing cholangitis and its relationship to the colon in a black cohort of inflammatory bowel disease patients. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 48, n. 2, p. e19-e21, 2014.
- 9 LEE, Y.; KAPLAN, M. M. Primary sclerosing cholangitis. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 14, p. 924-933, 1995.
- 10 RABIEE, A.; LEVY, C. Medical management of primary sclerosing cholangitis. **Clinical Liver Disease**, v. 3, n. 3, p. 48-51, 2014.

- 11 MINCIS, M.; MINCIS, R.; CALICHMAN, S. Colangite esclerosante primária (CEP); Primary sclerosing cholangitis (PSC). **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 29, n. 2, 2010.
- 12 EATON, J. E. et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. **Gastroenterology**, v. 145, n. 3, p. 521-536, 2013.
- 13 CHAPMAN, R. et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 660-678, 2010.
- 14 SAADI, M.; YU, C.; OTHMAN, M. O. A review of the challenges associated with the diagnosis and therapy of primary sclerosing cholangitis. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 2, n. 1, p. 45-52, 2014.
- 15 KOWDLEY, K. V. Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis. In: **UpToDate**. Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA. Acesso em: 10 maio 2014.
- 16 KARLSEN, T. H.; BOBERG, K. M. Update on primary sclerosing cholangitis. **Journal of Hepatology**, v. 59, n. 3, p. 571-582, 2013.
- 17 HIRSCHFIELD, G. M. et al. Primary sclerosing cholangitis. **The Lancet**, v. 382, n. 9904, p. 1587-1599, 2013.
- 18 LUTZ, H. H.; TRAUTWEIN, C.; TISCHENDORF, J. JW. Primary sclerosing cholangitis. **Deutsches Aerzteblatt International**, v. 110, p. 867-874, 2013.
- 19 RAZUMILAVA, N.; GORES, G. J.; LINDOR, K. D. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. **Hepatology**, v. 54, n. 5, p. 1842-1852, 2011.
- 20 BOONSTRA, K.; BEUERS, U.; PONSIOEN, C. Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 5, p. 1181-1188, 2012.
- 21 KOWDLEY, K. V. Primary sclerosing cholangitis: Epidemiology and pathogenesis. In: **UpToDate**. Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA. Acesso em: 10 maio 2014.



- 22 TALWALKAR, J. A.; LINDOR, Keith D. Primary sclerosing cholangitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 11, n. 1, p. 62-72, 2005.
- 23 TRAUNER, M. et al. Primary sclerosing cholangitis: new approaches to diagnosis, surveillance and treatment. **Digestive Diseases**, v. 30, n. Suppl. 1, p. 39-47, 2012.
- 24 ANGULO, P.; LINDOR, K. D. Primary sclerosing cholangitis. **Hepatology**, v. 30, n. 1, p. 325-332, 1999.
- 25 KOWDLEY, K. V. Primary sclerosing cholangitis in adults: Management. In: **UpToDate**. Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA. Acesso em: 10 maio 2014.