

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2013/2014

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Joana Mafalda Fernandes Xavier

Orientador:

Prof. Doutor F. Castro Poças

Porto, Junho 2014

Artigo de Revisão Bibliográfica

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Joana Mafalda Fernandes Xavier¹

Orientador:

Prof. Doutor F. Castro Poças²

¹Aluna do 6.º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua da Areosa n.º 102, 4.º esquerdo, 4200-083, Porto.

E-mail: joana.mfx@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

²Médico, Assistente Hospitalar Graduado em Gastrenterologia e Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Afiliação: Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Índice

1. Resumo	3
2. Abstract	4
3. Introdução	5
4. Objetivos	7
5. Métodos	7
6. Manifestações hepatobiliares da doença inflamatória intestinal	7
6.1. Colangite esclerosante primária	8
6.2. Colangite esclerosante dos pequenos ductos	12
6.3. Síndrome de sobreposição	12
6.4. Colangite associada a IgG4	13
6.5. Colelitíase	14
6.6. Trombose da veia porta	15
6.7. Abscesso Hepático	16
6.8. Hepatotoxicidade do tratamento da doença inflamatória intestinal	16
6.8.1. Aminossalicilatos	16
6.8.2. Análogos das purinas	17
6.8.3. Glicocorticóides	18
6.8.4. Metrotexato	19
6.8.5. Ciclosporina	19
6.8.6. Antagonistas do TNF- α	20
6.9. Doença hepática não alcoólica	21
6.10. Amiloidose hepática	22
6.11. Hepatite granulomatosa	23
6.12. Cirrose biliar primária	23
7. Conclusão	24
8. Abreviaturas	25
9. Referências Bibliográficas	26
10. Agradecimentos	29

1. Resumo

As manifestações hepatobiliares são um grupo de manifestações extraintestinais comuns que podem ocorrer na doença inflamatória intestinal, tanto na colite ulcerosa como na doença de Crohn.

Estas manifestações podem partilhar um mecanismo patogénico com a doença inflamatória intestinal, como é o caso da colangite esclerosante primária, da colangite esclerosante primária de pequenos ductos, da colangite associada à IgG4 e da síndrome de sobreposição. Outras podem ter um mecanismo patogénico paralelo como a colelitíase, a trombose da veia porta e o abscesso hepático. Além disso, a cirrose biliar primária, o fígado gordo não alcoólico, a hepatite granulomatosa e a amiloidose hepática fazem parte do grupo de doenças que frequentemente estão presentes naqueles com doença inflamatória intestinal.

Por fim, o tratamento da doença inflamatória intestinal pode ser causa de toxicidade hepática, uma vez que a maioria dos imunomoduladores utilizados possuem este tipo de toxicidade, como, por exemplo, os aminossalicilatos, as tiopurinas, os glicocorticóides, o metrotexato, a ciclosporina e os antagonistas do fator de necrose tumoral α .

Assim, é importante diferenciar quais destas patologias são verdadeiras manifestações extraintestinais e quais são complicações decorrentes da fisiopatologia da doença inflamatória intestinal ou do seu tratamento, e, ainda, identificar quais se relacionam com a atividade da doença primária. Isto pode ajudar a determinar qual a melhor terapêutica, pois o tratamento da doença inflamatória intestinal é a abordagem mais correta para a maioria das manifestações extraintestinais.

Sendo assim, é importante o reconhecimento destas entidades neste grupo de doentes e a sua avaliação interdisciplinar para uma melhor gestão quer das manifestações hepatobiliares quer da doença inflamatória intestinal.

Palavras-chave

Doença inflamatória intestinal, manifestações extraintestinais, manifestações hepatobiliares, colangite esclerosante primária, hepatotoxicidade.

2. Abstract

The hepatobiliary manifestations are a group of common extraintestinal manifestations, which can occur in inflammatory bowel disease, in both ulcerative colitis and Crohn's disease.

These events may share a pathogenic mechanism with inflammatory bowel disease, such as primary sclerosing cholangitis, small duct primary sclerosing cholangitis, IgG4 associated cholangitis and overlap syndrome. Others may have a parallel pathogenic mechanism as cholelithiasis, portal vein thrombosis and liver abscess. In addition, primary biliary cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, granulomatous hepatitis and hepatic amyloidosis belong to the group of diseases that are often present in those with inflammatory bowel disease.

Finally, treatment of inflammatory bowel disease can cause liver toxicity, since most of immunomodulators have this type of toxicity, as aminosalicylates, thiopurines, glucocorticoids, the methotrexate, cyclosporin and antagonists of tumor necrosis factor α . Thus, it is important to distinguish between diseases that are true intestinal manifestations and the complications that are consequences of the pathophysiology of inflammatory bowel disease or its treatment. It is also important to identify which manifestations correlate with the activity of the primary disease. This can help to determine the best therapy. Generally, the treatment of inflammatory bowel disease is the most correct approach for most extraintestinal manifestations.

Therefore, it is important to recognize these entities in this group of patients and a interdisciplinary assessment for better management of hepatobiliary manifestations either of inflammatory bowel disease.

Keywords

Inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, hepatobiliar manifestations, primary sclerosing cholangitis, hepatotoxicity.

3. Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença idiopática, que pode ser devida a uma resposta imune desregulada a microrganismos, num indivíduo geneticamente suscetível.⁽¹⁾

A DII é composta por duas doenças principais: a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC). Estes distúrbios apresentam uma patogenia e epidemiologia semelhantes, mas uma patologia e características clínicas distintas.

Quanto à sua epidemiologia, as maiores taxas de incidência da DII estão na Europa e na América do Norte, embora a prevalência da DC e da CU esteja a aumentar em todo o mundo.⁽²⁾ Ambas apresentam uma idade de início em torno dos 15 e 30 anos e um segundo pico de incidência entre os 60 e 80 anos.⁽³⁾

Estas duas doenças divergem em diversos aspetos. A DC caracteriza-se por uma inflamação transmural do trato gastrointestinal, geralmente de forma descontínua. Esta inflamação pode afetar qualquer parte do sistema digestivo, desde a boca até ao ânus, sendo o reto poupado na maioria das vezes. Por sua vez, a CU caracteriza-se por uma inflamação da camada mucosa do reto, que se pode estender proximalmente ao cólon, de forma contínua.⁽¹⁾

A DC pode ser associada a granulomas intestinais, a estenoses e a fístulas, mas estes não são achados típicos da colite ulcerosa.⁽¹⁾ Além disso, as manifestações clínicas da DC são mais variáveis, podendo esta evoluir para um padrão fibroestenótico ou para um padrão fistuloso. Por conseguinte, na DC estão geralmente presentes diarreia, dor abdominal, perda ponderal, febre e fadiga, entretanto na CU é mais característico o aparecimento de sangue isolado ou misturado com muco nas fezes, que podem ser diarreicas, sendo a dor abdominal mais branda.⁽³⁾

Vários sistemas orgânicos podem ser afetados na DII, pois esta é uma doença sistémica. Cerca de um terço dos doentes desenvolvem manifestações extraintestinais.⁽⁴⁾ Este envolvimento sistémico pode ser explicado pela existência de vários genes de suscetibilidade, como a região do complexo de histocompatibilidade principal, presente no cromossoma 6.⁽⁵⁾ As manifestações extraintestinais podem envolver vários órgãos como os ossos, as articulações, a pele, os olhos, o sistema hepatobiliar, os pulmões e os rins. Estas manifestações são comuns tanto na CU como na DC, sendo a prevalência global de 21 a 40%, embora alguns estudos relatem uma prevalência maior na DC.^(4,6)

Fazem parte destas manifestações a espondilite anquilosante, a artrite periférica, a sacroileíte, a osteoartropatia hipertrófica, o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso, lesões aftosas orais, a síndrome de Sweet, episclerite, uveíte, colangite esclerosante primária, nefrolitíase e doença pulmonar intersticial. O desenvolvimento de uma

manifestação extraintestinal parece aumentar o risco de desenvolvimento de uma segunda, sendo que cerca de 25% dos doentes apresentam mais do que uma manifestação sistêmica.⁽⁶⁾

Algumas destas manifestações, como por exemplo as aftas orais, o eritema nodoso, a artrite periférica e a episclerite, refletem a atividade da doença, enquanto outras, como o pioderma gangrenoso, colangite esclerosante primária (CEP), espondilite anquilosante, uveíte, nefrolitíase e cálculos biliares podem ocorrer em doentes com doença quiescente. Além disso, vários fatores podem ser responsáveis pelo envolvimento extraintestinal e pode haver dificuldade para diferenciar as verdadeiras manifestações extraintestinais, isto é, as devidas ao envolvimento sistêmico da própria doença primária, das complicações extraintestinais causadas, por exemplo, pela desnutrição, inflamação crônica ou efeitos laterais da terapêutica.⁽⁵⁾ Portanto, a presença concomitante várias doenças requer a colaboração e coordenação de vários profissionais para uma gestão da doença e assistência médica adequadas.⁽⁷⁾

Entre estas manifestações, estão as hepatobiliares, que vão ser desenvolvidas ao longo desta dissertação. Estas manifestações são comuns nos indivíduos com CU ou DC, ocorrendo alterações dos testes de função hepática em até cerca de 20% destes doentes.⁽⁸⁾

Os distúrbios do sistema hepatobiliar podem compartilhar o mesmo mecanismo patogénico com a DII, como é o caso da CEP, da colangite esclerosante primária de pequenos ductos e da hepatite auto-imune (HAI). Por outro lado, podem ainda existir doenças hepatobiliares nas quais estão presentes mudanças estruturais e fisiopatológicas paralelas à DII, sendo devidas aos efeitos da inflamação crônica, incluindo colelitíase, trombose da veia porta (TVP) e abscesso hepático.^(9, 10) Além disso, a terapêutica médica da CU e da DC está associada a toxicidade hepática, pela utilização de imunomoduladores, como é o caso da sulfassalazina, mesalazina, das tiopurinas, do metotrexato, dos glicocorticóides, da ciclosporina e dos antagonistas do factor de necrose tumoral α (TNF- α).^(11, 12)

Outros distúrbios imunomediados do sistema hepatobiliar podem ocorrer, simultaneamente à DII, com menor frequência que os restantes e não apresentam uma etiopatogenia semelhante à da patologia primária. Estas doenças não são consideradas como manifestações extraintestinais, sendo exemplos destas a cirrose biliar primária (CBP), a hepatite granulomatosa, o fígado gordo não alcoólico (FGNA) e a amiloidose hepática.^(10, 13)

Todos estes distúrbios enumerados vão ser alvo de revisão ao longo desta dissertação, sendo estas manifestações comumente associadas à DII e o seu

conhecimento ser de extrema importância para o melhor diagnóstico e gestão destes doentes.

4. Objetivos

Esta revisão bibliográfica tem por objetivo abordar as manifestações hepatobiliares da doença inflamatória intestinal de forma completa e atualizada, de modo a poder contribuir para uma melhor gestão e tratamento destas patologias.

5. Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso a livros, como o *Harrison's Principles of Medicine*, e a artigos científicos pesquisados no PubMed e no Science Direct. A pesquisa foi feita utilizando as palavras-chave referidas, e os artigos encontrados foram selecionados por nome e ano de publicação. O período de pesquisa foi compreendido entre 2002 e 2014.

6. Manifestações Hepatobiliares da Doença Inflamatória Intestinal

As manifestações hepatobiliares da DII constituem uma das manifestações extraintestinais mais comuns. Esta associação pode dever-se a um mecanismo patogénico compartilhado, como são os casos da CEP, da CEP de pequenos ductos, da síndrome de sobreposição e da colangite associada a imunoglobulina G4 (IgG4). Por outro lado, estas manifestações podem ser decorrentes de mudanças estruturais e fisiológicas presentes na DII, são exemplos a colelitíase, o abscesso hepático e a trombose da veia porta.^(9, 11) Estas últimas são consideradas complicações da doença intestinal, sendo estas devidas aos efeitos da inflamação crónica e relacionadas com a severidade da doença primária.⁽⁹⁾

O terceiro grupo de manifestações hepáticas está relacionado com a hepatotoxicidade dos fármacos usados no tratamento da DII (sulfasalazina, mesalamina, tiopurinas, glicocorticóides, metotrexato, ciclosporina e antagonistas do TNF- α).⁽¹¹⁾

Além disso, muitas outras doenças hepáticas podem estar presentes nos doentes com DII como a CBP, FGNA, hepatite granulomatosa e a amiloidose hepática.^(8, 11)

Estas patologias ocorrem com frequências diferentes nos doentes com CU e naqueles com DC. Assim, as doenças que compartilham o mesmo mecanismo

patogénico, como a CEP, são mais frequentes na CU. Contudo, complicações como a colelitíase são mais comuns na DC.^(9, 13)

Tabela 1- Manifestações hepatobiliares associadas à DII

1. <u>Manifestações com a mesma patogénese da DII</u>	Colangite esclerosante primária Colangite esclerosante dos pequenos ductos Síndrome de sobreposição Colangite associada a IgG4
2. <u>Complicações da DII</u>	Colelitíase Abscesso Hepático Trombose da veia porta
3. <u>Toxicidade hepática do tratamento da DII</u>	
4. <u>Manifestações possivelmente associadas à DII</u>	Doença hepática não alcoólica Amiloidose hepática Hepatite granulomatosa Cirrose biliar primária

6.1. Colangite esclerosante primária

A CEP é uma doença colestática crónica e é caracterizada por inflamação progressiva, fibrose e estenose dos ductos biliares intra e extra-hepáticos.⁽¹⁴⁾

A CEP é a patologia hepatobiliar imunomediada, associada à DII, mais comum.^(6, 9)

Cerca de 70 a 80% dos doentes com CEP apresentam DII associada e 1,4 a 7,5% dos doentes com DII desenvolvem CEP ao longo do curso da doença.⁽¹³⁾ No entanto, existe uma maior prevalência desta doença nos indivíduos com CU, quando comparados com aqueles com DC.⁽⁹⁾

Esta doença colestática é mais comum em homens do que em mulheres e a maioria dos doentes são diagnosticados na terceira e quarta décadas de idade.⁽¹⁴⁾

A etiologia da CEP permanece desconhecida e fatores genéticos, imunológicos e ambientais parecem contribuir para a sua patogénese.⁽¹⁵⁾

O intervalo médio desde o diagnóstico até à morte nos indivíduos com CEP, que não são submetidos a transplante hepático, é cerca de doze a dezoito anos.⁽¹⁶⁾

Aproximadamente 15 a 55% dos indivíduos com CEP é assintomática ao diagnóstico.⁽¹⁷⁾ Além disso, esta patologia é frequentemente diagnosticada, aquando do aparecimento de

testes analíticos hepáticos anormais em indivíduos com DII. Contudo, nos doentes sintomáticos, o prurido e a fadiga são comuns. Outros sintomas que podem estar presentes são dor abdominal, icterícia e perda ponderal.⁽¹⁵⁾

Os testes bioquímicos refletem, normalmente, um padrão colestático.⁽¹⁵⁾ A elevação da fosfatase alcalina é a alteração mais característica, e, esta pode aumentar cerca de 3 a 10 vezes acima do limite superior do normal. Além disso, podem ocorrer aumentos das enzimas alanina e aspartato aminotransferases, normalmente 2 a 3 vezes superiores ao nível normal. A bilirrubina sérica total está normal em 60% dos indivíduos ao diagnóstico.⁽¹⁴⁾

Os achados serológicos que podem estar presentes são a hipergamaglobulinemia, aumentos nos níveis de imunoglobulina M (IgM) e anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA) positivo.^(8, 10)

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é o *gold-standard* para o diagnóstico da CEP.⁽¹⁵⁾ Estenoses difusas multifocais, envolvendo os ductos intra e extra-hepáticos são as alterações diagnósticas características desta patologia e alternam com segmentos normais ou dilatados.⁽¹⁷⁾ A colangio-RM é uma alternativa não invasiva com alta sensibilidade e especificidade e sem riscos relacionados com a técnica.⁽¹⁵⁾

A biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico quando há evidências radiográficas de CEP. No entanto, pode ajudar na exclusão de outras doenças.⁽¹⁴⁾ Histologicamente, a CEP caracteriza-se por lesão, atrofia e perda dos ductos biliares médios e grandes, intra e extra-hepáticos. Estas alterações não são tipicamente vistos na biópsia hepática percutânea.⁽¹⁷⁾ Ainda assim, quando a biópsia hepática é realizada, os achados característicos incluem a proliferação dos ductos biliares, inflamação e fibrose periductal com o aspeto típico de lesões em casca de cebola (*onion-skinning*) e obliteração dos ductos biliares.⁽¹⁴⁾

Assim, o diagnóstico desta patologia é baseado na presença de um padrão colestático laboratorialmente, de achados colangiográficos típicos e da ausência de causas secundárias de colangite esclerosante.⁽¹⁴⁾

Quanto ao seu prognóstico, a CEP é uma doença progressiva que resultará, mais tarde, em hipertensão portal, cirrose e falência hepática. O *The Mayo Risk Score* tem sido usado para calcular a progressão da doença e o seu prognóstico. Este score tem como variáveis a idade, os níveis de bilirrubina séricas, de aspartato aminotransferase e a presença de hemorragia varicosa. A taxa de sobrevivência é mais baixa nos doentes sintomáticos aquando do diagnóstico. Ademais, a coexistência de DII está relacionada a um pior prognóstico, assim como a uma idade mais jovem ao diagnóstico, ao desenvolvimento de complicações malignas, displasia e cancro do cólon.⁽¹⁵⁾

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A DII pode ser diagnosticada a qualquer altura no curso natural da CEP, mesmo após o transplante hepático.⁽¹⁸⁾ O curso clínico da CEP não apresenta qualquer relação com a atividade da doença intestinal subjacente, podendo ser diagnosticada anos antes ou após o desenvolvimento dos sintomas intestinais.⁽⁶⁾ Além disso, a proctocolectomia não tem qualquer efeito no curso da colangite.⁽¹⁹⁾

Os doentes que apresentam CU associada à CEP têm um fenótipo clínico distinto, isto é, uma alta prevalência de não atingimento retal, ileíte de refluxo e pancolite.^(13, 18) Nestes doentes, a colite é frequentemente leve ou assintomática, com um curso clínico quiescente.⁽²⁰⁾

Por outro lado, uma característica importante da DC associada à CEP é que o cólon está sempre envolvido.⁽¹²⁾

A CEP é um importante fator de risco para o desenvolvimento de cancro do cólon em doentes com DII.⁽²⁰⁾ Assim, após o diagnóstico de CEP, os doentes devem realizar uma colonoscopia de rastreio com biópsias (no mínimo trinta e duas) para excluir a presença de neoplasia.⁽¹⁸⁾

Outras malignidades estão associadas à CEP como o colangiocarcinoma, o carcinoma hepatocelular e o carcinoma da bexiga.⁽¹⁶⁾

O colangiocarcinoma é a maior causa de mortalidade nos indivíduos com CEP e a sua incidência está consideravelmente aumentada neste grupo. Estes doentes apresentam um risco de desenvolver colangiocarcinoma de cerca de 10 a 15% ao longo de toda a vida. Este risco é maior naqueles com DII associada do que naqueles com CEP isolada, com uma incidência anual de cerca de 0,5 a 1%.⁽²⁰⁾

O diagnóstico de colangiocarcinoma pode ser difícil, devido às semelhanças colangiográficas entre a CEP e esta neoplasia.⁽⁶⁾ Apesar do risco aumentado para o colangiocarcinoma naqueles com CEP, não existem dados que suportem o uso da colangiografia e outras técnicas de imagem como meios de rastreio do colangiocarcinoma em doentes com CEP.⁽¹⁷⁾

A ressecção cirúrgica ou o transplante hepático são as únicas opções curativas para aqueles com colangiocarcinoma associado à CEP. No entanto, o prognóstico destes doentes é mau, mesmo após a ressecção cirúrgica.⁽²¹⁾

O tratamento da CEP é semelhante quer esta esteja ou não associada à DII.⁽¹³⁾ Ainda não foi identificado qualquer terapêutica específica para esta doença, uma vez que a sua patogénese permanece desconhecida.⁽¹⁴⁾ Até ao momento, não existem terapias médicas eficazes comprovadas e o transplante hepático é o único tratamento eficaz disponível para CEP avançada.^(14, 22) Os objetivos do tratamento médico são o controlo dos sintomas e o tratamento das complicações.⁽¹⁴⁾

O ácido ursodesoxicólico tem sido largamente utilizado no tratamento da CEP.⁽¹³⁾ O ácido ursodesoxicólico aumenta a excreção urinária de ácidos biliares, facilita o fluxo de bÍlis ao nível canalicular e melhora a lesão das membranas celulares causados pelos ácidos biliares tóxicos acumulados. Este pode, também, proteger os hepatócitos contra o dano oxidativo por indução de antioxidantes, mas não parece ter quaisquer efeitos anti-inflamatórios diretos.⁽¹⁰⁾

Vários estudos envolvendo este ácido biliar têm demonstrado uma melhoria do perfil hepático. Estudos menores têm ainda revelado uma tendência para a melhoria da histologia hepática e das estenoses ao colangiograma.⁽²²⁾ Um estudo mais recente mostrou que o uso de ácido ursodesoxicólico em pacientes com CEP associada à CU pode reduzir a prevalência de neoplasia do cólon.⁽¹⁰⁾

Existe alguma controvérsia quanto à dose mais eficaz de ácido ursodesoxicólico para o tratamento da CEP. Vários estudos analisaram os efeitos da dose-padrão (8-15 mg/kg/dia) e da dose alta (20-30 mg/kg/dia) de ácido ursodesoxicólico e ambas as doses resultaram numa melhoria do perfil hepático.⁽²³⁾ No entanto, outros consideram que o tratamento com altas doses é o melhor, uma vez que também possibilita a diminuição da progressão histológica.⁽²⁰⁾

Apesar da melhora nos testes de função hepática, o benefício terapêutico do ácido ursodesoxicólico parece não se traduzir numa melhoria clínica.⁽¹³⁾

A intervenção endoscópica está indicada em caso de colangite, exacerbação da icterícia ou suspeita de colangiocarcinoma.⁽¹⁵⁾ A dilatação endoscópica é necessária para estenoses dominantes, que são aquelas dos ductos biliares extra-hepáticos tanto ao nível do ducto biliar comum, do ducto hepático comum ou dos ductos hepáticos direito e esquerdo.⁽¹³⁾ Isto leva a uma melhoria sintomática, bioquímica e radiológica.⁽¹⁷⁾ No entanto, não previne a progressão da doença.⁽¹⁵⁾

O transplante hepático é o tratamento de escolha para doentes com doença em estadio terminal, devido à CEP. Modelos prognósticos podem ajudar para a escolha do momento ideal para a realização do transplante.⁽¹⁷⁾

A comparação de doentes com CEP associada à DII, transplantados e não transplantados, revelou um impacto favorável do transplante na atividade clínica e histológica da DII.⁽²⁴⁾

As taxas de sobrevivência 5 e 10 anos após o transplante hepático em doentes com CEP são 85% e 70%, respetivamente. A taxa de recorrência de CEP num fígado transplantado é de cerca de 20 a 25%.⁽⁹⁾

6.2. Colangite esclerosante primária de pequenos ductos

A CEP de pequenos ductos está presente numa minoria de doentes que têm um padrão colestático e histológico semelhante ao da CEP, mas com um colangiograma normal.^(11, 15, 20, 25)

A presença concomitante de DII é considerada, por alguns autores, condição necessária para o diagnóstico de CEP de pequenos ductos.⁽⁹⁾ Apesar da CU ser o tipo de DII mais frequentemente associada a esta patologia, a DC está presente numa grande proporção destes doentes.⁽²⁵⁾

Ao contrário do que acontece na CEP, a biópsia hepática é necessária para o diagnóstico de CEP de pequenos ductos, uma vez que não estão presentes anormalidades macroscópicas. Os achados histológicos são anéis concêntricos de tecido conjuntivo à volta dos ductos biliares, o alargamento da árvore portal, inflamação periportal com infiltrado de células mononucleares e polimorfonucleares, edema e proliferação dos ductos biliares.^(11, 20) As alterações histológicas estendem-se ao parênquima hepático na fase de doença avançada, caracterizando-se esta por fibrose em ponte e, por último, cirrose.⁽²⁰⁾

O ácido ursodesoxicólico não influencia a progressão da doença.⁽²⁵⁾ Alguns indivíduos requerem transplante hepático, devido à progressão da doença hepática. Porém, esta patologia pode recorrer no fígado transplantado.^(9, 13)

A CEP de pequenos ductos apresenta um melhor prognóstico a longo prazo que a CEP de grandes ductos. Além disso, alguns doentes com CEP de pequenos ductos podem evoluir para CEP de grandes ductos. No entanto, esta progressão para CEP não é condição necessária para a progressão para um estadio final de doença hepática e necessidade de transplante hepático.⁽²⁶⁾

A presença de DII nestes doentes não parece influenciar o prognóstico, como acontece nos doentes com CEP.⁽¹³⁾

Nos indivíduos com CEP de pequenos ductos parece não ocorrer o desenvolvimento de colangiocarcinoma, a não ser que tenha ocorrido a progressão para CEP de grandes ductos.⁽²⁶⁾

6.3. Síndrome de sobreposição

A HAI está associada a outras doenças auto-imunes, das quais faz parte a DII.^(20, 27)

Os doentes com HAI apresentam níveis séricos de aminotransferases elevados, hipergamaglobulinémia, títulos positivos de autoanticorpos e características histológicas

de hepatite de interface com infiltrado celular portal. Os sintomas podem ser inespecíficos de gravidade variável como fadiga, mal-estar, anorexia, náuseas e dor abdominal. Alguns doentes apresentam icterícia e prurido e podem apresentar hepatomegalia, esplenomegalia e sinais de cirrose hepática. O diagnóstico definitivo de HAI exige uma biópsia hepática. No entanto, num doente com o diagnóstico confirmado de CEP, a coexistência de características que se assemelham a HAI pode levar à classificação de uma síndrome de sobreposição de CEP-HAI.⁽²⁸⁾ Esta associação pode representar a ocorrência independente de ambas as doenças, ou uma síndrome de sobreposição, ou, ainda, uma única doença em diferentes estádios de evolução.⁽²⁰⁾

Num estudo, aqueles com síndrome de sobreposição exibiram maiores níveis séricos de transaminases, imunoglobulina G (IgG), globulinas totais e títulos mais elevados de autoanticorpos. Além disso, estes indivíduos eram mais jovens à apresentação e a associação com DII era menos comum que no caso daqueles com CEP.⁽²¹⁾ Contudo, a prevalência de DII em indivíduos com síndrome de sobreposição CEP-HAI é maior que naqueles com HAI.⁽²⁹⁾ A frequência de CU nestes doentes é maior, sendo a DC associada a esta síndrome raramente encontrada na prática clínica.^(28, 30)

No tratamento desta patologia a terapia imunossupressora, principalmente os corticosteroides, parece ser benéfica.⁽¹⁴⁾ O esquema terapêutico de prednisona ou prednisolona e azatioprina, em combinação com o ácido ursodexosólico tem sido associado a uma melhor taxa de sobrevivência em adultos com a síndrome de sobreposição, quando comparados com aqueles com CEP.⁽³¹⁾

A síndrome de sobreposição CEP-HAI pode ter um prognóstico melhor do que a CEP isolada, mas um pior prognóstico do que na HAI, com falha terapêutica num número maior de doentes. Isto pode levar a uma progressão para insuficiência hepática ou transplante.⁽²⁵⁾

6.4. Colangite esclerosante associada à IgG4

A colangite esclerosante associada à IgG4 é um tipo de colangite esclerosante, com um mecanismo patogénico desconhecido.^(15, 32) Esta faz parte de um grupo de doenças associadas a IgG4, entre as quais também faz parte a pancreatite associada a IgG4, que pode coexistir com este tipo de colangite.^(15, 33)

Este tipo de colangite esclerosante assemelha-se à CEP no colangiograma, mas apresenta características histológicas distintas e responde bem ao tratamento com esteróides.^(15, 21) Os indivíduos com esta patologia são mais velhos ao diagnóstico quando comparados com os doentes com CEP.⁽¹⁵⁾

Um nível sérico elevado de IgG4 (≥ 135 mg/dl) é uma característica deste tipo de colangite.^(15, 32)

Os sinais e sintomas clínicos mais frequentes na apresentação são icterícia, perda ponderal, dor abdominal, esteatorreia e desenvolvimento de diabetes de novo.⁽³³⁾

As alterações hepatobiliares descritas incluem a estenose das vias biliares, espessamento da parede do ducto biliar, estenose da veia porta, fibrose portal e pseudotumor inflamatório hepático.⁽¹⁴⁾ Além disso, o envolvimento preferencial dos ductos extra-hepáticos é característico desta patologia.⁽¹²⁾

Caracteriza-se histologicamente por uma infiltração mononuclear marcada com células plasmáticas IgG4 positivas e células T reguladoras CD4+/CD25+.⁽²¹⁾ A identificação de células plasmáticas IgG4 infiltrando o ducto biliar e de outros órgãos é decisiva para alcançar o diagnóstico.⁽¹⁵⁾

A DII está presente em apenas 0% a 6% dos pacientes com colangite esclerosante associada a IgG4. Além disso, os doentes com este tipo de colangite podem apresentar o envolvimento de múltiplos órgãos, pelo aparecimento concomitante de sialodinite esclerosante, fibrose retroperitoneal e linfadenopatia mediastinal.⁽³²⁾

O diagnóstico exacto é necessário antes de escolher a terapêutica adequada, uma vez que a colangite esclerosante associada a IgG4 responde bem aos corticoesteróides, ao contrário da CEP que é apenas tratada, efectivamente, com transplante hepático.⁽³²⁾ Os corticosteroides proporcionam uma resolução da icterícia, uma melhoria dos parâmetros laboratoriais hepáticos, uma redução dos níveis séricos de IgG4 e uma reversão das alterações do colangiograma.⁽¹⁵⁾ Além deste grupo de fármacos, pode ser usada a azatioprina em doentes com estenoses proximais e intrahepáticas e naqueles que tiveram recaída após terapêutica com corticosteroides. Normalmente, três meses de tratamento médico é suficiente na maioria dos doentes. No entanto, pode ser necessário um tratamento de manutenção com doses baixas naqueles em que a doença não estabilizou ou que tiveram uma recaída.⁽³³⁾

6.5. Colelitíase

A colelitíase é comum em indivíduos com DII, particularmente naqueles com DC associada a doença ou ressecção ileal.⁽¹²⁾ Além disso, parece haver um risco aumentado de formação de cálculos biliares também naqueles indivíduos com DC submetidos a colectomia.⁽³⁴⁾ Por outro lado, o risco de formação de cálculos biliares em doentes com CU é inferior ao risco daqueles com DC, e semelhante ao da população em geral.⁽³⁵⁾

Naqueles com DC com atingimento ou ressecção ileal, a prevalência de colelitíase oscila entre 13 e 34%, e, esta associação parece ser mais frequente em mulheres e indivíduos mais velhos.⁽³⁶⁾

Os fatores de risco para litíase em pacientes com DC são o envolvimento íleo-colônico, a duração da doença, mais de três recorrências anteriores, ressecção ileal com mais de 30 cm, mais de três internações, necessidade de nutrição parenteral total e permanência hospitalar prolongada.⁽¹²⁾

Uma hipótese para o aumento da prevalência de cálculos biliares naqueles com DC é que a má absorção de ácidos biliares nos indivíduos com doença ou ressecção ileal pode levar a uma bÍlis supersaturada em colesterol. Outra hipótese é a de que aqueles com doença ou ressecção ileal desenvolvem cálculos pigmentados, devido ao aumento de ácidos biliares mal absorvidos no cólon, aumentando a taxa de secreção de bilirrubina na bÍlis.⁽³⁷⁾

Vários fatores como uma bÍlis supersaturada em colesterol, um aumento da concentração de bilirrubina e um tempo curto de cristalização podem ser responsáveis por um maior risco de desenvolvimento de cálculos biliares, tanto de colesterol, como pigmentares, na DC.⁽³⁷⁾ Além disso, evidências mostraram que os doentes com DC têm uma diminuição da motilidade da vesícula biliar.^(9, 13)

Devido à maior prevalência da colelitíase nestes doentes, a colecistectomia profilática poderia ser benéfica naqueles submetidos a ressecção ileal.⁽¹²⁾

6.6. Trombose da veia porta

Os indivíduos com DII estão em risco de desenvolver trombose venosa,⁽⁹⁾ sendo a TVP uma complicação rara mas ameaçadora nestes doentes.⁽⁶⁾

A TVP parece estar relacionada com a atividade inflamatória intestinal. No entanto, aqueles com DII em remissão têm também um risco aumentado de tromboembolismo venoso. Assim, outros fatores, além da inflamação, estão provavelmente envolvidos.⁽³⁸⁾ Os doentes com DII apresentam anormalidades na coagulação que podem aumentar o risco de trombose, como contagens elevadas de plaquetas, aumento do fibrinogénio, do fator V e do fator VII. Simultaneamente, estão presentes níveis diminuídos de antitrombina.^(9, 38)

O mecanismo fisiopatológico mais reconhecido é a ulceração, e a conseqüente perda da integridade da barreira mucosa do intestino, que resultam na invasão ou translocação microbiana para o sistema porta, com sementeira do parênquima dando origem à tromboflebite séptica da veia portal e TVP. No entanto, a presença de gás venoso portal associado à TVP pode ser uma condição rara, mas grave em doentes com DII.⁽³⁸⁾

Há uma maior probabilidade da TVP ocorrer no contexto pós-operatório, tendo sido relatada em doentes com CU após proctocolectomia.^(9, 13) Além disso, cirurgia abdominal recente, idade jovem e género feminino estão associados a uma incidência mais elevada de trombose da veia porta.⁽¹⁵⁾

O tratamento da TVP pode ser feito com o recurso a anticoagulantes, como a heparina de baixo peso molecular e a varfarina.^(15, 38)

6.7. Abcesso hepático

Os abscessos hepáticos são uma complicação rara da DII, e a maioria dos casos foram descritos doentes com DC.⁽³⁹⁾

O desenvolvimento do abcesso hepático pode ser devido à extensão direta de um abcesso intra-abdominal ou devido a bacteriemia portal, secundária a um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal. Os fatores de risco associados a esta condição, para além da presença de abscessos intra-abdominais, são a presença de doença fistulizante, malnutrição e o tratamento com esteroides ou metronidazol.⁽¹⁵⁾

No abcesso hepático associado à DII, a infeção é, na maioria das vezes, causada por um único microrganismo ao contrário do que acontece noutras condições.⁽¹²⁾

As manifestações clínicas variam, sendo a febre, a anorexia, a perda de peso e a dor abdominal os sintomas mais comuns. Contudo, a apresentação clínica do abcesso hepático pode-se assemelhar a uma exacerbação da DC, dificultando o diagnóstico. O tratamento padrão de abscessos hepáticos consiste em antibióticos de largo espectro e drenagem percutânea.⁽³⁹⁾

6.8. Hepatotoxicidade do tratamento da doença inflamatória intestinal

A maioria dos fármacos usados na terapêutica da DII tem um potencial de toxicidade hepática.

6.8.1. Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos, como a sulfassalazina e a mesalazina, são relativamente seguros.⁽⁴⁰⁾ Os derivados do ácido 5-aminossalicílico são prescritos para a DII leve a moderada e para a prevenção de recaídas.⁽¹²⁾ Os efeitos adversos mais frequentes são diarreia, cefaleias, náuseas, rash e trombocitopenia. No entanto, na maioria dos casos,

estes compostos podem ser continuados, sendo por vezes necessária uma redução da dose.⁽⁴⁰⁾

A sulfassalazina causa um dano hepatocelular agudo, como consequência de uma reação de hipersensibilidade generalizada, devido ao componente sulfapiridina. Os sintomas são febre, rash, adenopatias, hepatomegalia, linfocitose atípica e eosinofilia e ocorrem, normalmente, após dois meses de terapêutica.

Por outro lado, a sulfassalazina pode também causar hepatite granulomatosa aguda, que se apresenta com febre alta, mal-estar geral e dor no quadrante superior direito. Elevações dos níveis de alanina aminotransferase e bilirrubina também estão presentes, assim como granulomas não-caseosos na histologia hepática.⁽¹¹⁾ Além disso, casos de insuficiência hepática aguda também têm sido reportados com o uso de sulfassalazina, assim como doença colestática.^(11, 36)

A mesalazina pode ser causa de toxicidade hepática, no entanto isto acontece mais raramente que no caso da sulfassalazina. Este aminossalicilato pode levar ao desenvolvimento de um padrão colestático, assim como a manifestações de hipersensibilidade associadas a hepatite.⁽¹²⁾

6.8.2. Análogos das purinas

Os análogos das purinas, como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, são os imunossupressores mais usados na terapêutica da DII.^(8, 9, 15) A principal indicação destes fármacos na DC e na CU é a manutenção da remissão clínica, prevenindo o uso de esteróides.⁽¹⁵⁾

Ambos os fármacos são convertidos no metabolito ativo 6-tioguanina, no entanto a sua hepatotoxicidade é devida a outro metabolito, a 6-metilmercaptopurina.^(9, 41) A enzima tiopurina s-metil transferase desempenha um papel importante na formação deste metabolito.⁽⁹⁾ Portanto, uma atividade aumentada desta enzima pode levar a níveis aumentados deste metabolito e, assim, a toxicidade hepática.^(11, 41)

A hepatotoxicidade induzida pelas tiopurinas pode ser dose-dependente ou independente.⁽⁴⁰⁾ Como sinais de hepatotoxicidade, podem ocorrer elevações séricas assintomáticas das enzimas hepáticas.^(8, 11, 40) Além disso, alterações anatómicas do fígado como dilatação sinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa, doença veno-oclusiva, fibrose e peliose hepática, podem ocorrer devido à terapêutica com tiopurinas e são consideradas alterações dose-dependentes.^(11, 40) Estas alterações ocorrem meses a anos após a terapêutica.⁽⁴⁰⁾

Uma reação idiossincrática de hipersensibilidade aguda pode também ocorrer com o uso deste grupo de fármacos, resultando em hepatite colestática. Esta reação ocorre dois

a cinco meses após o uso do fármaco.⁽¹¹⁾ Como consequência desta reação pode-se desenvolver doença veno-oclusiva, devido às alterações que ocorrem nas células endoteliais sinusoidais e à oclusão da veia central. A interrupção do fármaco leva, na maioria das vezes, à reversão da toxicidade hepática.⁽⁹⁾ No entanto, nalguns casos os sinais de colestase podem não regredir apesar da suspensão do análogo da tiopurina.^(9, 11)

A toxicidade hepática da azatioprina é rara, sendo mais frequente aquando da terapêutica concomitante com glicocorticóides. Por outro lado, a 6-mercaptopurina apresenta uma hepatotoxicidade superior, porém o período para o desenvolvimento de lesão hepática é maior do que da azatioprina e o desenvolvimento de lesões vasculares é mais raro.⁽³⁶⁾

Várias estratégias têm sido desenvolvidas para evitar a hepatotoxicidade das tiopurinas. Por exemplo, a monitorização dos níveis do metabolito 6-metilmercaptopurina tem sido cada vez mais usada para identificar aqueles com risco de desenvolver lesão hepática. Por outro lado, a medição da atividade da enzima tiopurina s-metil transferase pode prever a resposta à terapêutica, porém o seu uso ainda é controverso. A administração dividida da dose de 6-mercaptopurina tem sido proposta como medida para diminuir as concentrações de 6-metilmercaptopurina e o risco de lesão hepática. Por fim, o alopurinol tem sido utilizado para melhorar os níveis de metabolitos e para reduzir a toxicidade hepática causada pelos análogos das purinas.⁽¹¹⁾

6.8.3. Glicocorticóides

Os glicocorticóides têm sido usados na DII no tratamento dos episódios agudos da doença.

Este grupo de fármacos está associado ao desenvolvimento de insulinoresistência, resultando numa supressão da produção hepática de glicose prejudicada. Estas mudanças no metabolismo lipídico hepático podem induzir esteatose hepática, no entanto isto não está completamente provado.⁽⁴⁰⁾

A hepatotoxicidade associada aos glicocorticóides é rara e restrita a esteatose hepática ou até mesmo esteato-hepatite não alcoólica. Isto pode decorrer da administração de doses em excesso destes fármacos, de 10 a 20 mg/dia, provavelmente, devido a uma maior absorção de ácidos gordos. Na maioria dos casos, a presença de esteatose passa despercebida, no entanto pode ocorrer hepatomegalia.⁽³⁶⁾

6.8.4. Metrotexato

O metrotexato tem como principal indicação, na DII, a manutenção da remissão clínica em doentes com DC. No entanto, a sua eficácia na CU ainda não foi comprovada.⁽³⁶⁾

A nível hepático, este fármaco pode provocar fibrose severa, ou até mesmo cirrose.⁽³⁶⁾ Porém, a causa da fibrose induzida pelo metrotexato é desconhecida.⁽⁴⁰⁾

A principal forma de armazenamento do metrotexato no fígado é como um metabolito, o poliglutamato, que é potencialmente hepatotóxico a longo prazo.⁽⁹⁾ Além disso, a hepatotoxicidade induzida pelo metrotexato é dose-dependente. Assim, no caso de fibrose ou cirrose hepática, o tratamento deve ser descontinuado.⁽¹⁵⁾

Os fatores de risco para a lesão hepática por metrotexato são o consumo de álcool, obesidade, diabetes mellitus, alterações das enzimas hepáticas antes do tratamento e uma dose cumulativa do fármaco superior a 1,5 gramas.⁽⁹⁾

As lesões podem evoluir de forma assintomática e sem alterações laboratoriais.⁽³⁶⁾ Além disso, não existe uma associação entre as anormalidades laboratoriais e a histologia hepática.⁽¹⁵⁾

Assim, ainda que hoje em dia não seja recomendada a realização de uma biópsia hepática durante o tratamento com o metrotexato, este procedimento é útil nos casos em que estão presentes alterações persistentes das transaminases e em doentes em tratamento com doses consideráveis e com outros fatores de risco.⁽¹⁵⁾ Além do mais, a elastografia hepática com Fibroscan® pode auxiliar no diagnóstico de fibrose hepática nestes doentes.^(15, 36)

6.8.5. Ciclosporina

A ciclosporina pode ser usada nos indivíduos com CU que não responderam ao tratamento com glicocorticóides após um ataque severo, para induzir remissão e evitar colectomia nestes doentes.⁽⁴⁰⁾

As manifestações de intolerância hepática são normalmente confinadas a alterações laboratoriais, como elevações moderadas da bilirrubina sérica, ácidos biliares e fosfatase alcalina, que sugerem um padrão colestático. Estas alterações devem-se provavelmente a fenómenos de toxicidade direta e as anormalidades laboratoriais podem desaparecer com a descontinuação do fármaco ou com a redução da dose.⁽³⁶⁾

6.8.6. Antagonistas do TNF- α

Os agentes biológicos usados na DII, como o infliximab e adalimumab, têm sido associados com toxicidade hepática.⁽⁹⁾

Estes fármacos são anticorpos monoclonais contra o TNF- α , este último está envolvido na regeneração dos hepatócitos.^(9, 15)

A terapêutica com agentes biológicos está indicada nos doentes com DII para indicação e manutenção da remissão clínica naqueles com DC resistentes ou dependentes dos corticosteroides e naqueles com CU que não responde à terapêutica imunossupressora.⁽¹⁵⁾

Esta terapêutica reduz a necessidade de corticosteróides e agentes imunossupressores nestes doentes.⁽⁴²⁾ No entanto, o seu uso na CU é controverso.⁽³⁶⁾ Por outro lado, na DC estes fármacos são particularmente eficazes na doença perianal.^(15, 36) Estes anticorpos monoclonais parecem, também, ser eficazes no tratamento das manifestações extraintestinais.⁽⁴³⁾

Assim, a terapêutica com estes fármacos encurtam o tempo de permanência destes doentes no hospital, evitam procedimentos cirúrgicos, prolongam o período de remissão e melhoram a qualidade de vida.⁽³⁶⁾ Contudo, possuem certos efeitos adversos como o aparecimento de infeções oportunistas, reativação dos vírus da hepatite B e C, reativação da tuberculose latente, desenvolvimento de malignidades como linfomas, manifestações neurológicas e autoimunes, como a síndrome lupóide.^(9, 11, 15, 36, 42) Assim, antes do tratamento com estes agentes é, então, necessário fazer o rastreio para as hepatites B e C e terapêutica antiviral para aqueles com hepatite B sob terapêutica imunomoduladora.^(11, 12)

Os agentes biológicos, tanto o infliximab, como o adalimumab, podem ter como efeito adverso o desenvolvimento de toxicidade hepática.⁽⁹⁾ Porém, este efeito é raro, sendo mais frequente com o infliximab.^(15, 42)

A hepatotoxicidade destes fármacos parece resultar de uma reação idiossincrática.⁽⁴⁴⁾ Um estudo recente, demonstrou a presença de padrão colestático ou hepatocelular com características autoimunes que melhoraram após a descontinuação do fármaco.⁽¹⁵⁾ Esta lesão autoimune pode estar presente em alguns doentes, e, é caracterizada pela presença de auto-anticorpos e um padrão histológico compatível com hepatite autoimune.⁽⁴⁴⁾

Os antagonistas do TNF- α não apresentam reação cruzada entre eles e alguns estudos mostraram que naqueles com hepatite induzida pelo infliximab mudaram com sucesso para a terapêutica com etanercept e adalimumab.⁽⁴⁴⁾

6.9. Fígado gordo não alcoólico

O FGNA tem um amplo espectro de manifestações desde a simples esteatose até à sua apresentação inflamatória como a esteato-hepatite não alcoólica, podendo evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.⁽⁸⁾ O FGNA é a causa mais comum de doença hepática no mundo, com uma prevalência de 15% a 30% nas populações ocidentais.⁽⁴⁵⁾

A prevalência de FGNA em indivíduos com DII não é clara, uma vez que as frequências encontradas oscilam entre 0 e 80%.⁽³⁶⁾

A patogénese do desenvolvimento do FGNA associada à DII não é totalmente compreendida. Porém fatores, como o uso de corticoesteróides, a desnutrição e a passagem de bactérias ou endotoxinas do intestino nestes doentes, têm sido implicados.⁽³⁶⁾ Além disso, outras condições como a hipertensão, a obesidade e cirurgias do intestino delgado foram considerados fatores de risco associados ao FGNA, numa análise multivariada. Contudo, na mesma análise, o uso de agentes anti-TNF α pareceu ser protetor.⁽⁸⁾

Quanto aos corticosteroides, estes parecem aumentar a captação de ácidos gordos no fígado ou limitar a síntese de proteínas envolvidas na exportação de triglicerídeos. Por outro lado, a desnutrição promove uma síntese diminuída de proteínas, nomeadamente das lipoproteínas que desempenham um papel importante na exportação dos triglicerídeos, do fígado para o sangue. Deste modo, os triglicerídeos são mantidos dentro dos hepatócitos. Além disso, a importação de ácidos gordos livres para o fígado, como consequência da lipólise do tecido adiposo resultante da perda ponderal, pode contribuir para este processo.⁽³⁶⁾ Ainda dentro dos fatores envolvidos na patogénese do FGNA, a resistência à insulina é crucial para o seu desenvolvimento, pois aumenta a lipólise do tecido adiposo.^(8, 45)

As bactérias e endotoxinas que passam para o lúmen intestinal, devido a uma permeabilidade aumentada da mucosa, podem induzir um estado pró-inflamatório que favorece a progressão para esteato-hepatite não alcoólica. Estas ativam uma cascata de sinalizadores e citocinas pró-inflamatórias, com consequente aumento da resistência à insulina, indução do stress oxidativo e formação de radicais peroxinitrito, inibindo a atividade mitocondrial.⁽³⁶⁾

Um estudo demonstrou a presença de excesso de peso, obesidade e FGNA em doentes sob tratamento médico para a DC. Isto deve-se à farmacoterapia mais eficaz, que possibilitou uma mudança de fenótipo dos indivíduos com DII. Assim, aqueles com esta doença já não estão abaixo do peso ou desnutridos.⁽⁴⁶⁾

A maioria dos doentes com FGNA são assintomáticos e esta pode ser detetada por exames de sangue de rotina, que mostram uma elevação das enzimas hepáticas, ou aquando da realização de uma ultrassonografia que mostra esteatose hepática.⁽⁴⁵⁾ Nesta patologia, a aspartato aminotransferase encontra-se mais elevada que a alanina aminotransferase, excepto nas formas mais avançadas. A biópsia hepática é o exame de eleição para realizar o diagnóstico e prognóstico da doença, uma vez que a esteatose hepática não pode ser distinguida da esteato-hepatite não alcoólica pela ultrassonografia, TAC, ou RM.⁽⁸⁾

Evidências sugerem a existência de correlação entre a severidade da colite e do FGNA nos doentes com DII, especialmente aqueles com CU.^(9, 13) Assim, o tratamento do FGNA passa pela indução da remissão da DII associada, além da melhoria do estado nutricional do doente.⁽¹³⁾ Apesar do avanço significativo no conhecimento da esteatose hepática, existe ainda uma carência de tratamentos eficazes para esta patologia.⁽⁴⁷⁾

6.10. Amiloidose hepática

A amiloidose hepática é uma complicação rara da DII, com uma frequência maior nos doentes com DC do que aqueles com CU.^(13, 15) Na maioria dos pacientes com doença ativa de longo-prazo do intestino delgado ou cólon, a deposição de amilóide do tipo AA ocorre na parede dos vasos portais e no espaço de Disse, resultando em atrofia do fígado trabecular.^(13, 15, 36) Esta complicação é relacionada com a presença de focos intestinais e extraintestinais supurativos, que levam ao aumento da síntese da glicoproteína amilóide P no soro, como resultado de um catabolismo defeituoso.⁽³⁶⁾

As manifestações clínicas do envolvimento hepático da amiloidose são geralmente ligeiras. O envolvimento sintomático, devido a hemorragia, a hipertensão portal ou a insuficiência hepática, é raro. Hepatomegalia e anormalidades ligeiras nos testes de função hepática são as alterações mais frequentes em doentes com amiloidose.

O diagnóstico definitivo de amiloidose hepática requer confirmação por biópsia, uma vez que os achados na TAC não são específicos.⁽⁴⁸⁾

O controlo da inflamação intestinal pode reduzir a gravidade da deposição de amilóide.^(13, 15) Assim, a ressecção do intestino envolvido, a administração de colchicina, dimetilsulfóxido e fármacos anti-TNF pode ajudar no controlo da doença. No entanto, a eficácia destas medidas ainda não foi confirmada.⁽³⁶⁾ Além disso, a diálise e a transplantação hepatorenal podem também ser consideradas, uma vez que esta patologia pode estar associada com síndrome nefrótica e proteinúria, com evolução para insuficiência renal.^(36, 48)

6.11. Hepatite granulomatosa

A hepatite granulomatosa é uma alteração histológica que ocorre, raramente, em doentes com DII.⁽⁹⁾ Esta ocorre em menos de 1% dos doentes com DII.^(9, 12)

A hepatite granulomatosa é mais frequentemente associada à DC do que à CU e caracteriza-se pela presença de granulomas na biopsia hepática.^(13, 15)

Pode ser secundária ao tratamento com sulfassalazina, ser uma manifestação extraintestinal da DII ou uma metástase da DC.⁽¹³⁾

Na maioria dos casos, os doentes são assintomáticos e apresentam-se com uma elevação isolada da fosfatase alcalina.^(12, 13, 15)

Como tratamento têm sido usados corticosteróides e outros agentes imunossupressores, assim como tratamento sintomático.^(12, 15)

6.12. Cirrose biliar primária

A CBP é uma doença auto-imune caracterizada pela destruição inflamatória progressiva dos ductos biliares interlobulares e septais, resultando em colestase e cirrose.^(10, 49) Existem relatos de casos na literatura em que a CBP e a CU ocorrem simultaneamente, no entanto esta associação é rara.⁽⁵⁰⁾ Deste modo, a presença de uma etiologia autoimune em ambas as doenças e a sua associação comum com alguns haplótipos HLA defendem a existência de uma predisposição genética semelhante.⁽¹³⁾

A apresentação clínica desta entidade é diferente da CBP não associada à CU.⁽⁴⁹⁾ Assim, a CBP associada à CU parece afetar homens com mais frequência do que mulheres e os doentes são tipicamente jovens.^(13, 15) Além disso, a CU associada à CBP tende a ser mais leve e limitada.^(13, 15, 50)

Os sinais e sintomas desta patologia incluem prurido, hiperbilirrubinémia, elevações dos níveis de IgM, hipercolesterolemia e presença de anticorpos anti-mitocondriais (em cerca de 95% dos doentes com CBP). Os sintomas da CBP associada à CU normalmente apresentam-se numa fase activa da doença intestinal.

O tratamento destes doentes é um desafio, uma vez que fármacos indicados para o tratamento da fase activa da CU, como a prednisolona, apresentam alguns efeitos adversos nestes doentes, como é o caso do desenvolvimento de osteoporose. Porém, visto que a doença intestinal associada é, geralmente, leve e limitada, a sulfassalazina pode ser um fármaco de escolha. O ácido ursodesoxicólico deve ser adicionado como tratamento da CBP.⁽⁵⁰⁾

7. Conclusão

As manifestações hepatobiliares são manifestações extraintestinais comuns nos indivíduos com DII, sendo o seu reconhecimento importante naqueles que se apresentam com alterações das enzimas hepáticas. Considerando que a maioria destas manifestações não se correlaciona com a atividade da doença intestinal, um doente com a doença primária controlada pode-se apresentar com manifestações hepatobiliares de gravidade considerável e, portanto, cada vez mais, a vigilância destes doentes tem um papel importante na gestão da DII e das patologias associadas.

Além disso, os profissionais de saúde têm que valorizar o potencial de toxicidade hepática dos fármacos utilizados na terapêutica da DII, uma vez que podem simular outras doenças ou ter um curso fatal. Por outro lado, o manuseio da toxicidade hepática pode envolver medidas tão simples, como a suspensão do fármaco em questão. Porém, não se deve descuidar a manutenção da remissão da doença intestinal e das manifestações extraintestinais associadas.

Assim, é fundamental o diagnóstico diferencial correto deste vasto grupo de manifestações para que o tratamento seja bem-sucedido, possibilitando uma menor morbidade a estes doentes e prevenindo desfechos desfavoráveis.

8. Lista de abreviaturas

CBP – Cirrose biliar primária

CEP – Colangite esclerosante primária

CPRE – Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CU – Colite ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

FGNA – Fígado gordo não alcoólico

HAI – Hepatite autoimune

IG – Imunoglobulina

p-ANCA – anticorpo anticitoplasma dos neutrófilos perinuclear

RM – Ressonância magnética

TAC – Tomografia axial computadorizada

TNF – factor de necrose tumoral

9. Referências Bibliográficas

1. Abraham C, Cho J. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78.
2. Ponder A, Long M. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5:237-47.
3. Fauci A, Kasper D, Longo D, Loscalzo J, Hauser S, Jameson J. Inflammatory Bowel Disease. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 2. 18^o ed: McGraw Hill; 2012. p. 2477-96.
4. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(22):2702-7.
5. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(30):4819-31.
6. Levine J, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):235-41.
7. Roman A, Munoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(22):2723-33.
8. Wieser V, Gerner R, Moschen A, Tilg H. Liver complications in inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases*. 2013;31(2):233-8.
9. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012:642923.
10. Ahmad J, Slivka A. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):329-45.
11. Khokhar OS, Lewis JH. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases*. 2010;28(3):508-18.
12. Nahon S, Cadranet J, Chazouilleres O, Biour M, Jouannaud V, Marteau P. Liver and inflammatory bowel disease. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009;33(5):370-81.
13. Venkatesh P, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2011;12(4):245-56.
14. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):445-50.
15. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(42):7327-40.

16. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf J. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(51-52):867-74.
17. Silveira MG, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2008;22(8):689-98.
18. Eaton JE, Talwalkar JA. Primary Sclerosing Cholangitis: Current and Future Management Strategies. *Current hepatitis reports*. 2013;12(1):28-36.
19. Nguyen DL, Lazaridis KN. Ulcerative colitis and an abnormal cholangiogram. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(5):306-11.
20. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(3):331-7.
21. Weismuller T, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg C, Manns M. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S38-57.
22. Chandok N, Hirschfield G. Management of primary sclerosing cholangitis: conventions and controversies. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2012;26(5):261-8.
23. Knight C, Murray K. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(6):681-91.
24. Pollheimer M, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(6):727-39.
25. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36(5):420-36.
26. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman R, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-80.
27. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):54-66.
28. Malik T, Gutierrez A, McGuire B, Zarzour J, Mukhtar F, Bloomer J. Autoimmune hepatitis-primary sclerosing cholangitis overlap syndrome complicated by Crohn's disease. *Digestion*. 2010;82(1):24-6.
29. Boberg K, Chapman R, Hirschfield G, Lohse A, Manns M, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54(2):374-85.
30. Larsen E, Bayat A, Vyberg M. Small duct autoimmune sclerosing cholangitis and Crohn colitis in a 10-year-old child. A case report and review of the literature. *Diagnostic pathology*. 2012;7:100.

31. Czaja A. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2013;27(7):417-23.
32. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(43):7661-70.
33. Alderlieste Y, van den Elzen B, Rauws E, Beuers U. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. *Digestion*. 2009;79(4):220-8.
34. Pereira S, Bain I, Kumar D, Dowling R. Bile composition in inflammatory bowel disease: ileal disease and colectomy, but not colitis, induce lithogenic bile. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(7):923-33.
35. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*. 2007;45(5):1267-74.
36. Solis Herruzo J, Solis-Munoz P. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2007;99(9):525-42.
37. Lapidus A, Akerlund J, Einarsson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(1):70-4.
38. Sinagra E, Aragona E, Romano C, Maisano S, Orlando A, Virdone R, et al. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: report on three cases and review of the literature. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012:916428.
39. Aguas M, Bastida G, Nos P, Beltran B, Grueso J. Septic thrombophlebitis of the superior mesenteric vein and multiple liver abscesses in a patient with Crohn's disease at onset. *BMC gastroenterology*. 2007;7:22.
40. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(2):157-65.
41. Al Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, Escher JC, Mulder CJ, Brouwers JR. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(4):282-97.
42. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(2):167-82.

43. Barreiro-de-Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz J. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2012;104(9):468-72.
44. Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Case reports in gastrointestinal medicine*. 2014;2014:956463.
45. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(7):1712-23.
46. McGowan C, Jones P, Long M, Barritt A. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease-a case series and review of the literature. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(1):49-54.
47. Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatology international*. 2013;7(Suppl 2):771-81.
48. Shin Y. Hepatic amyloidosis. *The Korean journal of hepatology*. 2011;17(1):80-3.
49. Tada F, Abe M, Nunoi H, Azemoto N, Mashiba T, Furukawa S, et al. Ulcerative colitis complicated with primary biliary cirrhosis. *Internal medicine*. 2011;50(20):2323-7.
50. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2003;9(4):878-80.

10. Agradecimentos

Um agradecimento especial ao Professor Doutor F. Castro Poças pela disponibilidade no desenvolvimento deste trabalho, e pelas suas proveitosas orientações durante todas as fases desta dissertação.