

SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO: HEPATITE AUTOIMUNE E COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Fernanda Ferreira de Andrade¹
Karlla Fernanda Costa Santana Chaves²
Maria Andréa Fernandes³
Mayara Layane de Souza Joventino⁴

RESUMO

A síndrome de sobreposição é uma doença rara caracterizada pela ocorrência concomitante das características bioquímicas e histológicas da hepatite autoimune (HAI) e das anormalidades colangiográficas encontradas na colangite esclerosante primária (CEP). O Objetivo foi de relatar o caso de uma paciente do sexo feminino de 54 anos com hipótese diagnóstica de síndrome de sobreposição e realizar uma revisão integrativa da literatura dos casos Clínicos disponíveis. Para a seleção da amostra das publicações inseridas para a revisão integrativa proposta, os critérios de inclusão foram publicação na modalidade artigo científico com desenho metodológico, relato de caso clínico, disponibilizado na íntegra em acervo online, nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2013 a 2023. Constituíram critérios de exclusão: publicações na modalidade resenha, editorial, monografia, dissertação, tese ou livro. O universo do estudo foi constituído por 172 publicações pertinentes à temática investigada, das quais 33 compuseram a amostra por atenderem aos critérios de inclusão. A icterícia foi apontada como a principal queixa (45%), seguido da fadiga (33%), dor abdominal (27%). Os assintomáticos representaram 21% dos casos. Para tratamento, o Esteróide foi utilizado em 29 pacientes, Azatioprina em 24 e Ácido ursodexosílico (UDCA) em 26. Referente aos desfechos, a recuperação do quadro clínico foi citada em 29 casos, 2 pacientes realizaram transplante hepático e a morte foi relatada em apenas 1 deles. Para elucidar a epidemiologia, fisiopatologia, eficácia do tratamento e resultado a longo prazo da síndrome de sobreposição, investigação de mais casos é necessário, especialmente no Brasil, uma vez que este é o terceiro caso relatado em literatura no país. Quando o dano hepático piora em pacientes com AIH ou CEP, devemos considerar a possibilidade de síndrome da sobreposição. Mais investigações são necessárias para estabelecer o manejo desta patologia.

Palavras chaves: Colangite Esclerosante Primária, Hepatite Autoimune, Relato de Caso, Revisão Integrativa, Cuidado em Saúde.

¹ Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Getúlio Vargas, PE. Residente em Pneumologia R3 pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Pesquisadora do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Bioética e Cuidados Paliativos da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, fernandafandrade1@gmail.com;

² Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Getúlio Vargas, PE. Especialista em Gastroenterologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Preceptora da Residência de Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas Recife- PE, karllasantanachaves@hotmail.com;

³ Enfermeira. Doutora em Enfermagem pela UFPB. Pesquisadora do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Bioética e Cuidados Paliativos da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, m.andreaf@hotmail.com;

⁴ Enfermeira. Pesquisadora do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Bioética e Cuidados Paliativos da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, mayara.joventino3@gmail.com;

INTRODUÇÃO

A síndrome de sobreposição é uma doença rara caracterizada pela ocorrência concomitante das características bioquímicas e histológicas da hepatite autoimune (HAI) e das anormalidades colangiográficas encontradas na colangite esclerosante primária (CEP). Em pesquisa realizada foi descrito pela primeira vez a síndrome de sobreposição entre CEP e HAI em 1992. O diagnóstico desta doença crônica e seu manejo trazem desafios únicos para a equipe de profissionais de saúde e pacientes considerando a escassez de conhecimento e experiências na prática clínica (Bhumi et al., 2022).

A hepatite autoimune é uma doença hepática inflamatória crônica que afeta 1 em 200.000 pessoas anualmente nos EUA com achados laboratoriais e histológicos específicos, a partir da exclusão de outras causas de doença hepática crônica (Bhumi et al., 2022). Em geral, a elevação das transaminases é mais acentuada do que a elevação das bilirrubinas, gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (Ballotin et al., 2020).

A colangite esclerosante primária é uma hepatopatia colestática crônica caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extrahepáticos, O diagnóstico é melhor estabelecido por colangiografia com contraste, que revela um quadro característico de estenoses multifocais difusas e dilatação focal dos ductos biliares. Estimativas recentes sugerem uma prevalência de até 16,2 casos em 100.000 pessoas (Bhumi et al., 2022; Ballotin et al., 2020).

Diante do exposto, é preocupante o fato de essas desordens estarem se tornando cada vez mais frequentes nas populações, pois, se a síndrome de sobreposição não for diagnosticada, suas complicações crônicas comprometem a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes.

O caso relatado é uma paciente mulher de 54 anos, previamente saudável, após 3 meses de uso de Olistate 120 mg e Ciprofibrato 100mg apresentou icterícia, fadiga, dor abdominal, perda de peso, aumento de transaminases, hipergamaglobulinemia, FAN reagente (1:1320 padrão pontilhado fino) e Antimúsculo liso positivo. A hipótese diagnóstica foi de HAI e foi então iniciado tratamento com Esteroides e Azatioprina. Em acompanhamento ambulatorial, os exames laboratoriais indicavam melhora da lesão hepatocelular, no entanto, surgimento de alteração de enzimas canaliculares. A colangiografia por ressonância magnética mostrou imagens sugestivas de CEP. A biópsia hepática demonstrou atividade necroinflamatória periportal e fibrose moderada.

Assim, verifica-se a importância de estratégias preventivas para desacelerar a progressão da síndrome de sobreposição. Uma delas é estabelecer o diagnóstico precocemente

e a outra é aplicar o tratamento associado. Entretanto, as tarefas de prevenir a síndrome de sobreposição e de diminuir seus fatores de risco têm sido dificultadas pelo fato de a maioria desses fatores se manifestarem de forma agrupada.

O diagnóstico e seu manejo trazem desafios únicos para a equipe de profissionais de saúde e pacientes considerando a escassez de conhecimento e experiências na prática clínica população (Bhumi et al., 2022). Sua justificativa dá-se pela necessidade de conhecer os fatores de risco e a partir daí propor medidas visando evitar o agravamento destas condições crônicas na população.

Cabe ressaltar que o presente relato de caso documenta o diagnóstico de colangite esclerosante primária e hepatite autoimune em uma paciente e discute o caso no contexto de uma revisão integrativa. Este manuscrito foi elaborado de acordo com as diretrizes da CAse REport (CARE) (Gagnier et al., 2014). Neste sentido, este estudo teve por objetivo apresentar o estudo de caso como método de pesquisa e realizar uma revisão integrativa da literatura científica pertinente, e aspectos relevantes do caso são discutidos à luz dessas informações.

METODOLOGIA

Trata-se de um relato de caso com uma revisão integrativa da literatura. O relato de caso, é uma narrativa que descreve, para fins médicos, científicos ou educacionais, um problema médico vivenciado por um ou mais pacientes, consistindo numa abordagem metodológica de investigação que possibilita explicar a dinâmica de determinadas doenças, com capacidade de produzir evidência (Gerring, 2019). Este relatório foi elaborado de acordo com as guidelines da CAse Report (Gagnier et al., 2014). Desta forma pretende-se estruturar e organizar a sua apresentação, respeitando os itens sugeridos pelas guidelines com as devidas adaptações, de acordo com o caso específico estudado.

A revisão integrativa da literatura é método que permite a síntese de vários estudos já publicados sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, pautados nos achados apresentados pelas pesquisas, resultando em uma análise ampliada do conhecimento já produzido. Logo, contribui para o desenvolvimento de diretrizes direcionadas para melhoria da prática assistencial baseada em evidências. Para a construção de pesquisa de revisão integrativa, é necessário seguir com rigor seis etapas distintas: elaboração da questão; estabelecimento da estratégia de busca na literatura; seleção de estudos com base nos critérios de inclusão; leitura crítica, avaliação e categorização do conteúdo; análise e interpretação dos resultados (Ercole; Melo; Alcoforado, 2014).

Após a aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da instituição, sob o parecer número 8.133.209, foi realizada uma pesquisa qualitativa, descritiva, de campo e documental, do tipo relato de caso e revisão integrativa de literatura. Foi selecionado uma paciente do sexo feminino, 54 anos, natural e procedente de Pombos em Pernambuco e cujo responsável legal concordou com a participação da mesma no estudo.

Cabe ressaltar que o delineamento da revisão integrativa se deu por meio das recomendações do checklist do Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta Analyses of Studie – PRISMA (Galvão; Pansani; Harrad, 2015).

A presente revisão teve como propósito responder as seguintes questões norteadoras: Qual a caracterização dos estudos inseridos na revisão quanto aos seguintes aspectos: referência de cada estudo, ano de publicação, país de origem, população estudada de acordo com idade, sexo, quadro clínico, doença inflamatória intestinal (DII), anticorpos, tratamento, resultado do tratamento? Quais os enfoques são abordados em publicações disseminadas em periódicos online no período de 2013 a 2023, acerca da temática investigada? Quais as contribuições dos estudos realizados sobre colangite esclerosante primária e hepatite autoimune para a prática clínica?

Para a seleção da amostra das publicações inseridas para a revisão integrativa propostas, foram formulados critérios de inclusão: publicação na modalidade artigo científico com desenho metodológico relato de caso clínico, disponibilizado na íntegra em acervo online, nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2013 a 2023, que mencionassem no resumo ou nas palavras chave: colangite esclerosante primária e hepatite autoimune e relato de caso, trabalhos com texto completo, publicados na modalidade artigo científico com desenho metodológico relato de caso clínico. Constituíram critérios de exclusão: publicações na modalidade resenha, editorial, monografia, dissertação, tese ou livro. Estudos publicados nas bases de dados selecionadas para revisão que estejam fora do período estabelecido, que não estivessem disponibilizados na íntegra, artigos em duplicidade e aqueles que não abordavam diretamente a temática proposta. Vale ressaltar que ao serem definidos os critérios, procedeu-se a busca e seleção dos estudos para compor a amostra da presente revisão integrativa da literatura.

Com base nesses critérios, realizou-se o levantamento bibliográfico por meio de busca eletrônica nas seguintes bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) e na biblioteca eletrônica Scientific Eletronic Library Online

(SciELO). A terminologia utilizada para busca baseou-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no Medical Subject Headings (MESH). Cada descritor foi cruzado usando o operador booleano AND resultando no seguinte cruzamento: [colangite esclerosante primária AND hepatite autoimune AND estudo de caso]; [primary sclerosing cholangitis AND autoimmune hepatitis AND case report].

Após a seleção dos artigos, foram definidas as informações que seriam extraídas dos estudos. Para viabilizar a apreensão das informações, utilizou-se banco de dados elaborado no software Microsoft Office Excel 2010, composto das seguintes variáveis: autores dos estudos; ano de publicação, país de origem, população estudada de acordo com idade, sexo, quadro clínico, doença inflamatória intestinal (DII), anticorpos, tratamento, resultado do tratamento. Os dados obtidos foram agrupados em quadros e em abordagens temáticas e interpretados com base na literatura.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 54 anos, casada, mãe de 2 filhos, natural e procedente de Pombos em Pernambuco. É hipertensa há mais de 10 anos, fazia uso regular de Losartana em dose de 100mg por dia e Hidroclorotiazida em dose de 25mg por dia. Procurou a Unidade Básica de Saúde próxima a sua residência para realizar consulta médica de rotina, não apresentava sintomas, mas estava com sobrepeso e apresentava desejo de emagrecimento. Foram solicitados exames laboratoriais que flagraram aumento dos níveis séricos de triglicérides, sendo assim, prescrito uso de Orlistate na dose de 120 mg por dia e Ciprofibrato na dose de 100mg por dia. A partir de então, paciente começou a apresentar inapetência, hiporexia, fadiga, além de uma perda de 8 quilos no período de 3 meses seguintes ao início das medicações. Os sintomas foram aumentando e novas queixas surgiram abruptamente. A paciente manifestou quadro de dor abdominal difusa de forte intensidade, náuseas e episódios febris nos últimos 08 dias quando precisou procurar o serviço de emergência mais próximo de sua residência e, portanto, encaminhada ao hospital terciário de referência em clínica médica de Pernambuco.

No exame físico do internamento a paciente estava ictérica (3+/4+) com abdômen globoso, depressível e doloroso a palpação superficial e profunda em hipocôndrio direito. Em análise laboratorial destacava-se elevação das aminotransferases excedendo mais de 30 vezes o limite superior do intervalo de referência, além de aumento de bilirrubinas, fosfatase alcalina e GGT (Tabela 1).

Em ultrassonografia de abdômen total notou-se o fígado com sinais de redistribuição volumétrica, predominância de lobos caudados, bordos rombos e espaços interfissurais mais

amplos que o habitual, além de textura sônica heterogênea e aumento da ecogenicidade de planos periportais – descrições compatíveis com hepatopatia crônica. As sorologias de hepatites virais A, B e C todas não reagentes. A suspeita de hemocromatose também foi descartada pela saturação de transferrina e ceruloplasmina séricas, ambos sem alterações. Para a suspeita de HAI realizamos inicialmente eletroforese de proteínas, evidenciando hipergamaglobulinemia. Juntamente com o FAN positivo, medimos marcadores sorológicos que resultou em anticorpo Antimúsculo liso positivo (Tabela 2). Diante dos achados clínicos e laboratoriais característicos, o diagnóstico de HAI tipo 1 foi o mais razoável.

Sob outra perspectiva, o uso recente de Orlistate na dose de 120 mg e Ciprofibrato na dose de 100mg corroborou para a hipótese de Lesão Hepática Induzida por Drogas, sendo importante a obtenção do histórico completo incluindo a descrição e detalhes da dosagem do medicamento, ou seja, a quantidade de um comprimido na frequência de uma vez ao dia pelo período de três meses. Considerando o momento do início dos sintomas, este evento pode possivelmente ter sido o gatilho para a autoimunidade, sendo então realizada a imediata descontinuação dos fármacos. O tratamento para a HAI foi iniciado com Prednisona na dosagem de 60 mg por dia e Azatioprina na dosagem de 50 mg, sucedendo após semanas a melhora sintomatológica e laboratorial. Portanto, recebeu alta hospitalar para seguimento clínico ambulatorial.

Nas consultas subsequentes, os exames laboratoriais indicavam melhora da lesão hepatocelular, no entanto, surgimento de alteração de enzimas canaliculares. Além disso, após meses do internamento, paciente referiu sensação de desconforto em abdômen superior, principalmente em epigástrio e hipocôndrio direito associada a indisposição, fadiga, prurido, e olhos discretamente amarelados. Em virtude das novas queixas clínicas e pela conversão de aumento de transaminases para enzimas canaliculares, a internação hospitalar foi necessária para elucidação do caso e controle dos sintomas (Gráfico 1).

A pesquisa radiológica realizada por colangiressonância (Imagem 1) observou múltiplas áreas de constrição intercaladas com dilatação envolvendo as vias biliares intra e extra-hepáticas, sugestivas de CEP. É importante destacar a dificuldade em estabelecer o diagnóstico da síndrome de sobreposição, uma vez que a paciente apresentava características clínicas de hepatite autoimune na abertura do quadro clínico, enquanto a CEP foi determinada posteriormente quando a imunossupressão falhou em atingir a remissão clínica.

Neste momento, a biópsia hepática foi imprescindível para esclarecimento do caso, o estudo histopatológico (Imagem 2) evidenciou hepatite crônica estágio 2 com leve atividade, de provável etiologia autoimune, além de esteatose macrovesicular leve. Na imagem

encontra-se macrófagos e eosinófilos. Alguns macrófagos com componentes digestivos, sugestivos de insulto agudo hepático prévio. Além de áreas de proliferação ductular indicativo de colestase.

Diante dos achados o diagnóstico de síndrome de sobreposição foi a hipótese considerada. Sendo então prescrita terapia tripla composta de Esteroides, Azatioprina e Ácido Ursodeoxicólico (UDCA). Houve excelente resposta clínica e laboratorial.

Tabela 1- Exames laboratoriais da admissão e alta hospitalar realizados durante o primeiro internamento em hospital terciário na enfermaria de clínica médica.

	Valores de referência	Admissão	Alta
TGO/AST	14 – 36 U/L	1620	175
TGP/ALT	<35 U/L	1015	273
Fosfatase Alcalina	38 – 126 U/L	181	321
Gama GT	12 – 46 mg/dl	172	166
Bilirrubina total	0,2- 1,3 mg/dl	11.4	3.5
Bilirrubina direta	0-0,3 mg/dl	9.8	2.8
Bilirrubina indireta	0-1,3 mg/dl	1.6	0,7
Albumina	3,5 – 5 g/dl	3.7	3.8
INR	< 1,3	1.1	1.1

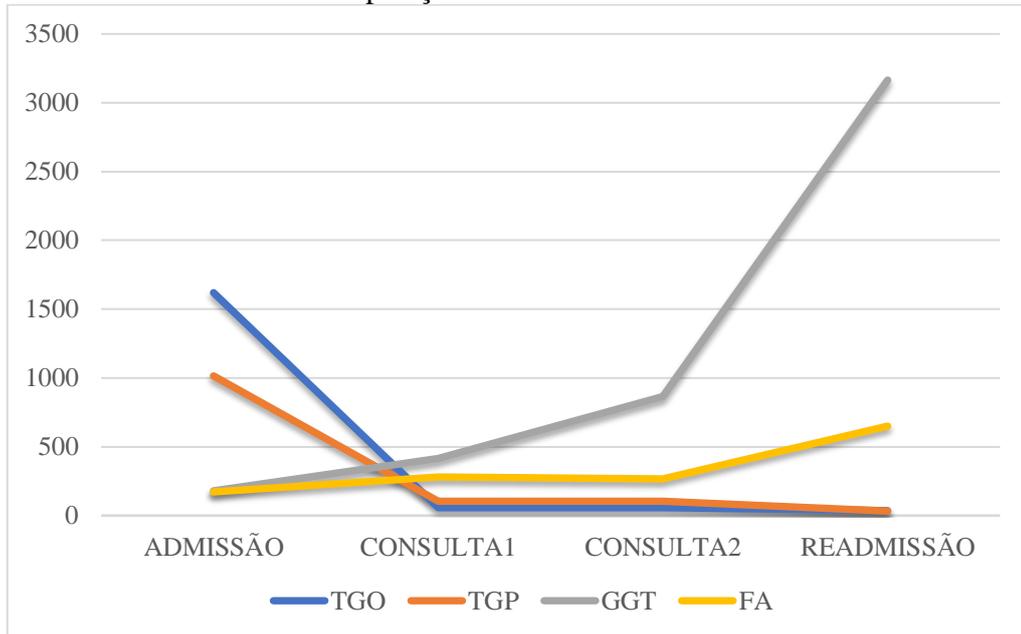
Fonte: Dados da pesquisa, 2022

Tabela 2- Resultados dos marcadores sorológicos que classificaram a HAI em tipo 1.

Marcadores Sorológicos	Resultados
FAN	1:320 Padrão Pontilhado Fino Denso
Anticorpo antimúsculo liso	52.7 u Positivo
Anticorpos Microssomais 1 Anti -Fígado-Rim (anti- LKM-1):	Negativo
Anticorpo Antimitocondrial	Negativo

Fonte: Dados da pesquisa, 2022

Gráfico 1- Ilustra a conversão entre o aumento de transaminases para enzimas canaliculares, característico da síndrome de sobreposição.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022

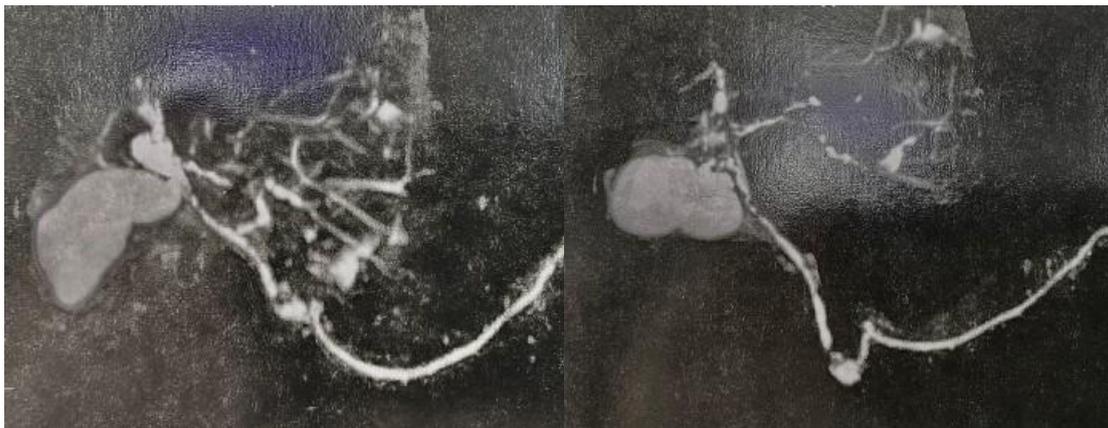


Imagem 1 – Achados radiológico realizado por colangiressonância evidenciando múltiplas áreas de constrição intercaladas com dilatação envolvendo as vias biliares intra e extra-hepáticas, sugestivas de CEP.

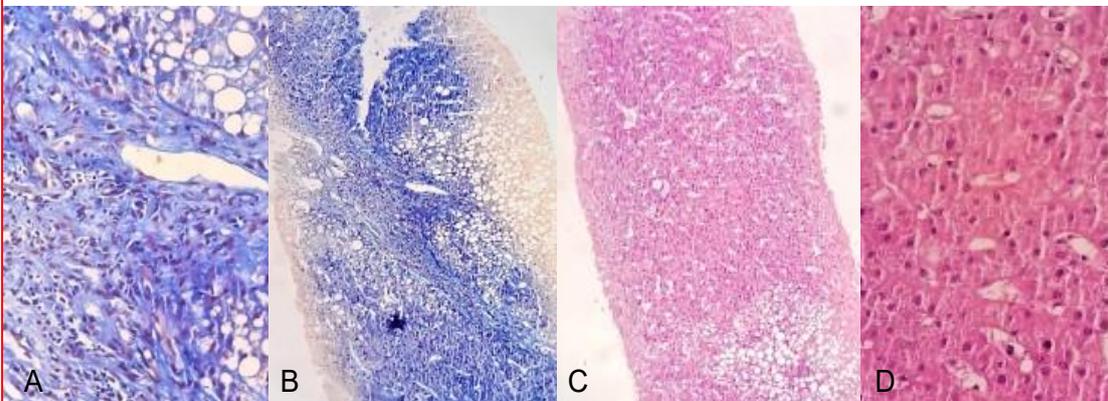


Imagem 2 – Achados histopatológicos evidenciou hepatite crônica estágio 2 com leve atividade, de provável etiologia autoimune, além de esteatose macrovesicular leve (ABCe D).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O universo do estudo foi constituído por 172 publicações pertinentes à temática investigada, das quais 33 compuseram a amostra por atenderem aos critérios de inclusão e a concentrou-se na base de dados MEDLINE/PubMed. Os 33 casos foram relatados durante um período de 10 anos (2013 e 2023), sendo o ano a maior quantidade de publicações 2017, e maior quantidade de relatos em 2016. O país com a maior quantidade de casos relatados foi a República Tcheca.

Os pacientes em sua maioria foram do sexo masculino com a percentagem de 60,6% e idade média de 22 anos, no intervalo de 3 a 68 anos. Dentre as queixas que determinavam o quadro clínico, a icterícia foi apontada como a principal, correspondendo a uma percentagem de 45%, seguido da fadiga 33%, dor abdominal 27%, diarreia 15%, perda de peso 9%. O número de assintomáticos chamam atenção com 21% dos casos, o que corrobora para um diagnóstico tardio e demora no início do tratamento.

Destes pacientes, 49% apresentam Doença inflamatória intestinal (DII), sendo a Retocolite ulcerativa (RU) a mais comum, presente em 17 pacientes contra apenas 2 com Doença de Crohn (DC). Os marcadores sorológicos pontuados nos relatos foram na maior parte dos casos o pANCA 42%, FAN 39%, Anti Músculo Liso 15%, LKM-1 com 9%. O total de 7 pacientes apresentaram anticorpos negativos.

Em relação ao tratamento, os destaques foram o uso de Esteroides em 29 pacientes, Azatioprina em 24 e UDCA em 26. Referente aos desfechos, a recuperação do quadro clínico foi citada em 29 casos, 2 pacientes realizaram transplante hepático e a morte foi relatada em apenas 1 deles. Cumpre assinalar que a distribuição completa dos artigos selecionados para a presente revisão está apresentada na Tabela 3 (N=33).

Tabela 3 – Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa de acordo com a referência de cada estudo; ano de publicação, país de origem, população estudada de acordo com idade, sexo, quadro clínico, doença inflamatória intestinal (DII), anticorpos, tratamento, resultado do tratamento.

Referência	Ano	País	Idade	Sexo	Quadro clínico	DII	Anticorpos	Tratamento	Resultado
Fronhoffs et al.	2023*	Alemanha	23	M	Perda de Peso, Icterícia, Prurido, Fadiga	NA	FAN	Esteroides, AZA, UDCA	Transplante de Fígado
Zhou et al.	2022	Alemanha	33	F	Icterícia	RU	FAN	Esteroides, AZA	Recuperação
Krstevski et al.	2021	Macedônia	39	F	Icterícia, Edema	NA	FAN	Esteroides, UDCA	Recuperação
Hatami et al.	2021	Irã	33	M	Icterícia, Fadiga	NA	Negativo	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Beretta-Piccoli et al.	2020	Suíça	68	M	Assintomático	NA	Negativo	UDCA, MMF	Recuperação
Ballotin et al.	2020	Brasil	22	M	Dor abdominal, Icterícia	RU	FAN	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Portilho et al.	2020	Brasil	17	M	Fadiga, Diarreia	RU	Negativo	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Sundaram et al.	2018	Índia	35	F	Fadiga, Prurido, Icterícia	RU	FAN, Antimitocôndria	UDCA	Recuperação
Kerkar et al.	2018	USA	NA	NA	Dor abdominal, Fadiga	NA	Negativo	Esteroides, AZA	Recuperação
Nalepa et al.	2017	Polônia	10	M	Icterícia, Diarreia, Dor Abdominal, Hepatomegalia, Esplenomegalia, Ascite	RU	FAN	Esteroides, AZA, UDCA, MSM	Transplante de Fígado
Man et al.	2017	Romênia	13	M	Icterícia, Hepatomegalia, Esplenomegalia	NA	Anti Músculo Liso	Esteroides, AZA, UDCA, MMF	Recuperação
Li et al.	2017	China	52	M	Icterícia	NA	Negativo	Esteroides	Recuperação
Gharibpoor et al.	2017	Irã	26	M	Icterícia, Prurido, Colúria, Dor Abdominal, Perda de Peso, Hepatomegalia	NA	FAN, Anti Músculo Liso	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Igarashi et al.	2017	Japão	19	F	Assintomático	NA	Negativo	Esteroides, UDCA	Recuperação
Igarashi et al.	2017	Japão	61	M	Assintomático	NA	Negativo	Esteroides, UDCA	Recuperação
Guerra et al.	2016	Peru	22	F	Icterícia, Colúria, Fadiga, Esplenomegalia, Ascite	NA	FAN	Esteroides, UDCA	Negativo

Smolka et al.	2016	República Tcheca	16	M	Icterícia	NA	FAN, pANCA	Esteroides	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	17	M	Diarreia, Dor Abdominal	RU	pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	15	F	Fadiga	NA	pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	14	M	Assintomático	RU	pANCA, Anti Músculo Liso	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	16	F	Assintomático	DC	pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	10	F	Febre, Perda de Peso, Fadiga	NSIC	LKM1, pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	12	M	Dor Abdominal	RU	pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	9	F	Melena, Fadiga	RU	FAN, pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	3	M	Diarreia, Dor Abdominal	RU	FAN, pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	9	F	Assintomático	NA	Anti Músculo Liso	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Smolka et al.	2016	República Tcheca	15	F	Prurido, Diarreia, Dor Abdominal	DC	FAN, pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Farid et al.	2015	Bahrein	11	F	Icterícia, Náuseas, Vômito, Dor Abdominal	RU	Negativo	Esteroides, AZA	Morte
Zenouzi et al.	2014	Alemanha	28	M	Assintomático	RU	FAN, pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Warling et al.	2014	Bélgica	29	M	Icterícia, Fadiga	RU	pANCA	Esteroides, AZA, UDCA, MSM, 6-MP	Recuperação
Warling et al.	2014	Bélgica	29	M	Icterícia, Fadiga	RU	LKM-1	Esteroides	Recuperação
Gargouri et al.	2013	Tunísia	10	M	Icterícia, Hepatoesplenomegalia	NA	pANCA	Esteroides, AZA, UDCA	Recuperação
Pratico et al.	2013	Itália	7	M	Icterícia	NA	LKM-1	Esteroides, AZA	Recuperação

Legenda: NA- Não apresenta, DII- Doença Inflamatória Intestinal, RU- Retocolite Ulcerativa, DC- Doença de Crohn, NSIC- Colite inflamatória não específica, AZA- Azatioprina, UDCA- Ácido ursodexosílico, MSM- Mesalazina, MMF- Micofenolato Mofetil, 6-MP- Mercaptopurina, LKM1- Anticorpo do microsossomo renal hepático tipo 1, FAN- Anticorpo antinuclear, pANCA- Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos perinucleares. * As buscas foram realizadas até janeiro de 2023.

Este estudo de revisão integrativa discorre sobre perfil epidemiológico, apresentações clínicas e desfechos de pacientes com síndrome de sobreposição HAI e CEP. Os resultados estão descritos na Tabela 3.

A HAI e CEP geralmente são consideradas duas doenças crônicas, autoimunes separadas do fígado. Existe dificuldade em definir pacientes com esta síndrome, sendo caracterizada por achados colangiográficos ou histológicos evidentes típicos da colangite esclerosante primária, juntamente com características histológicas robustas da HAI concomitante. Mais recentemente, a síndrome de sobreposição tem sido bem documentada, embora não haja uma definição clara para esta entidade (Bhumi et al., 2022).

A verdadeira prevalência da síndrome de sobreposição HAI/CEP é desconhecida, pois os critérios diagnósticos permanecem controversos. Nas pesquisas mais recentes, os casos são principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens do sexo masculino o que é consistente com os resultados encontrados neste estudo de revisão (Smolka et al., 2016).

Pesquisas de Beretta-Piccoli et al. (2020) e Kerkar et al. (2018) apontam que a suspeita aparece quando os pacientes que têm características clínicas e sorológicas de HAI também surgem com outras queixas relevantes. A icterícia e prurido geralmente é muito comum, além disso, diarreia e dor abdominal são também frequentes, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas de envolvimento do ducto biliar. Em laboratório, são frequentes as alterações colestáticas - uma fosfatase alcalina maior que 2 vezes o limite superior da normalidade. A probabilidade de uma síndrome de sobreposição deve ser considerada em qualquer paciente com características de HAI definida ou provável que tem um nível sérico alto de TGP e/ou relação $TGP:TGO > 1.5$, cabe salientar que colangiografia com contraste deve ser realizada em tais pacientes, particularmente se houver quaisquer alterações biliares evidentes na biópsia hepática.

No estudo histopatológico, as anormalidades do ducto biliar se apresentam com alterações e podem revelar hepatite de interface com ou sem células plasmáticas, edema ou fibrose portal, ductopenia, tortuosidade ductal, proliferação ductal, estase de colato ou, raramente, colangite fibrosa obliterante (Beretta-Piccoli et al., 2019).

Os achados desta revisão demonstraram uma prevalência elevada de DII 49%, o que corrobora para uma alta associação entre estas patologias. Um estudo recente mostrou que a DII estava presente em 44% dos pacientes com HAI/CEP (Suzuki et al., 2022). Para Portilho e Caixêta (2022) a DII concomitante é comum em adultos com a síndrome de sobreposição, mas sua ausência não impede o diagnóstico. Portanto, a simultaneidade de HAI e RU deve

levantar a possibilidade de CEP. A colangiografia de rotina não foi promulgada para adultos com HAI clássica na ausência de doença inflamatória intestinal.

A análise dos dados como um todo demonstrou que a apresentação assintomática foi significativamente associada à redução da sobrevida por análises univariadas e multivariadas. Além disso, uma apresentação sintomática foi associada a um resultado mais favorável a longo prazo. Portanto, é provável que os pacientes com doença sintomática sejam avaliados e tratados mais cedo do que os pacientes com diagnóstico incidental (Igarashi et al., 2016; Smolka et al., 2016).

O prognóstico a longo prazo da síndrome de sobreposição permanece controverso, uma vez que algumas pesquisas mostraram que a síndrome tem um bom prognóstico, em contrapartida, outros autores observam um prognóstico ruim e menor tempo para o transplante hepático em relação aos pacientes com HAI isolada (Suzuki et al., 2022).

Pesquisas realizados por Zhou et al. (2022), Igarashi et al. (2017) e Suzuki et al. (2022) evidenciaram que a maioria dos pacientes com síndrome de sobreposição HAI/CEP é tratada com terapia imunossupressora que consiste em Esteroides, Azatioprina em combinação com UDCA. De fato, a imunossupressão é benéfica para o componente HAI, e UDCA tem um efeito favorável sobre o componente CEP, portanto, foi relatado que a terapia tripla com esteróides ou azatioprina combinado com UDCA melhora a bioquímica hepática a curto prazo em pacientes com síndrome de sobreposição HAI/CEP e de fato as diretrizes HAI de 2015 recomendam que a adição de UDCA à imunossupressão seja considerada. No entanto, poucos relatórios incluem o tratamento para a síndrome de sobreposição, porque a condição é muito rara. Portanto, é difícil tirar qualquer conclusão firme sobre o tratamento ideal. Em relação ao resultado a longo prazo, a progressão da CEP e da fibrose hepática é observada na maioria dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas informações levantadas neste estudo, os autores afirmam que para elucidar a epidemiologia, fisiopatologia, eficácia do tratamento e resultado a longo prazo da síndrome de sobreposição, investigação de mais casos é necessário, especialmente no Brasil, uma vez que este é o terceiro caso relatado em literatura neste país.

É evidente na literatura que as definições exatas relativas à síndrome de sobreposição HAI/CEP são limitadas e que o consenso para estabelecer definições precisas é imprescindível tanto para permitir pesquisas futuras quanto para permitir comparações entre centros. Além disso, facilitaria o desenvolvimento de um banco de dados abrangente para estudos futuros destas condições raras. Até agora, houve muito poucos relatos síndrome de

sobreposição HAI/CEP, especialmente em adultos brasileiros. Em conclusão, quando o dano hepático piora em pacientes com HAI ou CEP, devemos considerar a possibilidade de síndrome da sobreposição. Mais investigações são necessárias para estabelecer o manejo desta patologia.

REFERÊNCIAS

BALLOTIN, V. R. et al. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with inflammatory bowel disease: A case report and systematic review. **World journal of clinical cases**, v. 8, n. 18, p. 4075–4093, 2020.

BHUMI, S. A.; WU, G. Y. Seronegative autoimmune hepatitis. **Journal of clinical and translational hepatology**, v. 000, n. 000, p. 000–000, 2022.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S. DE; ALCOFORADO, C. L. G. C. Integrative review versus systematic review. **REME**, v. 18, n. 1, 2014.

FARID, E. et al. Childhood autoimmune hepatitis in Bahrain: A tertiary center experience. **Iranian journal of immunology: IJI**, v. 12, n. 2, p. 141–148, 2015.

FRONHOFFS, F. et al. Alveolar echinococcosis in a patient with presumed autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: An unexpected finding after liver transplantation. **Pathogens**, v. 12, n. 1, p. 73, 2023.

GAGNIER, J. J. et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. **Journal of clinical epidemiology**, v. 67, n. 1, p. 46–51, 2014.

GALVÃO, T.F et al. **Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA**. Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil, v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015.

GARGOURI, L. et al. Type 2 autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in a 10-year-old boy. **Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie**, v. 20, n. 12, p. 1325–1328, 2013.

GERRING, J. **Pesquisa de estudo de caso: princípios e práticas**. Ed Vozes. 2019

GHARIBPOOR, A. et al. Innumerable liver masses in a patient with autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. **The American journal of case reports**, v. 18, p. 131–135, 2017.

GUERRA MONTERO, L. et al. Syndrome overlap: autoimmune hepatitis and autoimmune cholangitis. **Revista de gastroenterologia del Peru: organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru**, v. 36, n. 1, p. 77–80, 2016.

HATAMI, B.; RAHMANI SERAJI, H.; FALLAHI, M. Atypical presentation of autoimmune hepatitis–primary sclerosing cholangitis overlap syndrome associated with hypereosinophilia: a case report and review of the literature. **Journal of medical case reports**, v. 15, n. 1, 2021.

IGARASHI, G. et al. Two cases of primary sclerosing cholangitis overlapping with autoimmune hepatitis in adults. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 56, n. 5, p. 509–515, 2017.

KERKAR, N.; CHAN, A. Autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, and autoimmune sclerosing cholangitis or overlap syndrome. **Clinics in liver disease**, v. 22, n. 4, p. 689–702, 2018.

KRSTEVSKI, G. et al. Recurrent severe hepatitis of autoimmune origin. **Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)**, v. 42, n. 1, p. 83–90, 2021.

LI, H. et al. IgG4-related sclerosing cholangitis overlapping with autoimmune hepatitis: Report of a case. **Pathology, research and practice**, v. 213, n. 5, p. 565–569, 2017.

MAN, S. C. et al. Autoimmune hepatitis with sclerosing cholangitis in a patient with thiopurine methyltransferase deficiency: case presentation. **Revue roumaine de morphologie et embryologie [Romanian journal of morphology and embryology]**, v. 58, n. 1, p. 211–217, 2017.

NALEPA, A. et al. Acute-on-chronic hepatitis. A case report of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis/ulcerative colitis overlap syndrome in a 15-year-old patient. **Clinical and experimental hepatology**, v. 3, n. 1, p. 28–32, 2017.

PRATICO, A. D. et al. Type II autoimmune hepatitis and small duct sclerosing cholangitis in a seven years old child: An overlap syndrome? **Hepatitis monthly**, v. 13, n. 12, 2013.

PORTILHO, D.R.; CAIXÊTA, N.G. **Overlap syndrome: A case of ulcerative colitis in a patient with autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis and diabetes mellitus.** Revista da AMRIGS. 2019; 63:337–339.

SMOLKA, V. et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. **Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT**, v. 15, n. 4, p. 412–418, 2016.

SUNDARAM, S. et al. Overlap syndrome between primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. **ACG case reports journal**, v. 5, n. 1, p. e54, 2018.

SUZUKI, T. et al. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlapping syndrome complicated by ulcerative colitis. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 61, n. 16, p. 2471–2475, 2022.

TERZIROLI BERETTA-PICCOLI, B. et al. The challenges of primary biliary cholangitis: What is new and what needs to be done. **Journal of autoimmunity**, v. 105, n. 102328, p. 102328, 2019.

TERZIROLI BERETTA-PICCOLI, B. et al. A patient with primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis variant syndrome. **Journal of translational autoimmunity**, v. 3, n. 100033, p. 100033, 2020.

WARLING, O. et al. Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 16, p. 4811–4816, 2014.

ZENOUI, R.; LOHSE, A. W. Long-term outcome in PSC/AIH “overlap syndrome”: Does immunosuppression also treat the PSC component? **Journal of hepatology**, v. 61, n. 5, p. 1189–1191, 2014.

ZHOU, T. et al. New-onset autoimmune hepatitis following mRNA COVID-19 vaccination in a 36-year-old woman with primary sclerosing cholangitis – should we be more vigilant? **Journal of hepatology**, v. 76, n. 1, p. 218–220, 2022.