



RELATO DE CASO

Hipertensão Portal Não-Cirrótica Idiopática em Paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico: Distúrbio Raro ou Entidade Ainda Pouco Conhecida?

Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus: Rare Disturbance or Poorly Known Entity?

Pedro Augusto Nunes de Argollo¹, Cristinna Andrade Carmo², Renata Travassos de Oliveira Meirelles¹, Pedro Herrera Camargo¹, Mittermayer Barreto Santiago^{1,2*}

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos; ²Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Mittermayer Santiago
mitter.santiago@serdabahia.com.br

Received: February 26, 2022

Revised: March 28, 2023

Accepted: May 20, 2023

Published: June 30, 2023

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A hipertensão portal não-cirrótica idiopática (HPNCI) é uma entidade rara, de etiologia incerta, porém cada vez mais reconhecida. Sabe-se da relação próxima que guarda com uma variedade de desordens imunológicas, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Relatamos uma paciente de 56 anos que teve o diagnóstico de LES em 2020 caracterizado por quadro articular, constitucional, hematológico (citopenias) e positividade do fator antinuclear 1:320, padrão nuclear pontilhado fino e do anticorpo anti-SSA/Ro. Os exames de imagem mostraram esplenomegalia e aumento do calibre da veia porta. Uma vez afastadas cirrose hepática e esquistossomose, a paciente recebeu o diagnóstico de HPNCI e foi submetida a imunossupressão, apresentando melhora nos parâmetros de atividade de doença, e, parcialmente, da hipertensão portal.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Hipertensão Portal Não-Cirrótica Idiopática; Doença Vascular Porto-Sinusoidal; Hipertensão Portal Idiopática.

Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH) is a rare entity of uncertain etiology, which is increasingly recognized. It is known to be closely related to multifarious immunological disorders, including systemic lupus erythematosus (SLE). We report a 56-year-old patient diagnosed with SLE in 2020 characterized by articular, constitutional, hematological (cytopenia) features, and positivity of antinuclear antibody 1:320 fine-speckled nuclear pattern and anti-SSA/Ro antibody. The imaging tests showed splenomegaly and an increase in the caliber of the portal vein. Hepatic cirrhosis and schistosomiasis were ruled out, and the patient received the diagnosis of INCPH and was subjected to an immunosuppression regimen, presenting improvement of the disease activity and a partial decrease of portal hypertension.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension; Porto-Sinusoidal Vascular Disease; Idiopathic Portal Hypertension.

Introdução

A hipertensão portal é a principal manifestação clínica da doença hepática crônica avançada. Múltiplas são as causas para doença hepática

crônica, a exemplo de hepatites virais crônicas, ingestão abusiva de álcool, obesidade ou outros distúrbios metabólicos. Em uma pequena proporção desses pacientes, a hipertensão portal é demonstrada na ausência de cirrose ou de obstrução da veia porta ou hepática, e tem sido denominada como hipertensão portal não-cirrótica idiopática (HPNCI). Mais recentemente, foi proposto também o termo “doença vascular porto-sinusoidal” (DVPS) para definir a doença vascular hepática sem evidência histológica de cirrose e com múltiplas apresentações clínico-histológicas e radiológicas, até mesmo na ausência de hipertensão portal.²

Sabe-se que diversas condições autoimunes podem ter relação com a HPNCI, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica, porém isso acontece muito raramente. Descreveremos um caso LES e achados compatíveis com HPNCI que teve uma boa resposta ao uso de corticosteroide, sendo este o primeiro caso relatado no Brasil.

Relato de Caso

Mulher de 56 anos, parda, natural e procedente de Salvador, Bahia, sem comorbidades prévias conhecidas, além de etilismo prévio importante (abstêmia há 15 anos) e tabagismo prévio, com hábito cessado também há 15 anos.

Esteve internada pela primeira vez no final de 2020 com quadro de astenia, febre e palidez cutânea. Além disso, apresentava um histórico de poliartrite e alopecia de longa data. Durante investigação, foi evidenciada pancitopenia severa, necessitando de hemotransusão de um concentrado de hemácias. Na ultrassonografia (US) de abdome, foi observada esplenomegalia moderada (17,2 cm no maior diâmetro), sem sinais de cirrose e veia porta de calibre aumentado (1,4 cm de diâmetro). Colonoscopia e endoscopia digestiva alta evidenciaram sinais sugestivos de colopatía hipertensiva portal e gastrite leve de antro. Apresentava ainda um fator antinuclear positivo na titulação de 1:320 com padrão nuclear

pontilhado fino, anticorpo anti-SSA/Ro fortemente positivo e anticardiolipina IgG e IgM negativos. Função e enzimas hepáticas não apresentaram alterações e as sorologias para hepatite B e C foram negativas. Não havia alterações na função renal ou no sumário de urina. A paciente foi submetida a investigação hematológica com mielograma, imunofenotipagem e biópsia de medula óssea, que afastaram distúrbios hematológicos primários da medula.

Foi diagnosticada com LES com base nos critérios de classificação ACR/EULAR de 2019,³ perfazendo um total de 18 pontos, em associação com uma síndrome de hipertensão portal sem etiologia definida. Diante disso, recebeu tratamento com prednisona na dose de 1mg/kg/dia e evoluiu com melhora da pancitopenia. No seguimento ambulatorial, foi optado pelo desmame progressivo de corticosteroide e introdução da azatioprina.

Em abril de 2022, foi internada novamente com pancitopenia, febre, perda ponderal, a despeito de uso regular da azatioprina na dose de 150 mg/dia e prednisona 5 mg/dia. Na tomografia computadorizada de abdome persistia esplenomegalia (15,0 x 10,0 cm) e dilatação da veia porta, seus ramos diretos e da veia esplênica. Optou-se pelo aumento da prednisona para 1mg/kg/dia e substituição da azatioprina pela ciclosporina. Houve melhora clínica parcial e a dose de corticoide foi reduzida gradativamente. Porém, em fevereiro de 2023, apresentou novo surto de febre persistente, aumento de volume abdominal, edema de membros inferiores e dispneia. Ao exame físico, chamava atenção a esplenomegalia maciça.

Nova US de abdome demonstrou piora da esplenomegalia (25,0 x 11,4 cm) com veia porta de calibre aumentado (1,6 cm), porém pérvia (Figuras 1 e 2). Angiotomografia abdominal descartou trombose de veia porta. Realizada elastografia hepática, sem evidência de cirrose hepática que justificasse o quadro de hipertensão portal (6,8kPa; fibrose F1/F2 pela classificação METAVIR). No contexto da investigação

Figura 1. Tomografia de abdome em corte axial evidenciando veia porta de 1,64 cm de calibre.

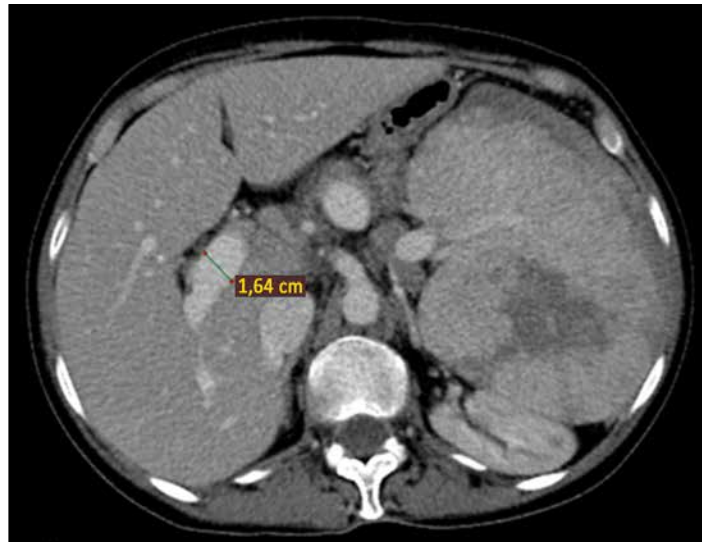


Figura 2. Tomografia de abdome em corte coronal evidenciando esplenomegalia e textura heterogênea do baço.



etiológica da esplenomegalia, realizou pesquisa de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes (método Kato-Katz) com resultado negativo. A Tabela 1 apresenta os demais exames laboratoriais realizados pela paciente à época.

A paciente teve alta hospitalar e seguiu em acompanhamento ambulatorial mensal, ainda com dose elevada de corticoide (0,75mg/kg/dia), tendo evoluído com melhora completa da pancitopenia. Em US abdominal de controle,

também foi vista redução da esplenomegalia para 21 cm (-16%) e redução do calibre da veia porta para 1,31cm (-19%).

Discussão

No presente estudo descrevemos um raro caso de LES que desenvolveu HPNCI, sendo o primeiro relatado no Brasil. Outras causas de hipertensão portal foram afastadas, como hepatites virais, esquistossomose mansônica e trombose da veia porta decorrente da presença de anticorpos antifosfolípides. A avaliação pela elastografia hepática tornou pouco provável a presença de cirrose, atendendo assim aos critérios para HPNCI, que são estabelecidos pela *European Association for the Study of the Liver*.⁴

Diversas são as características clínicas encontradas nos pacientes com HPNCI. Mais de 95% dos pacientes apresentam esplenomegalia, porém é menos comum esplenomegalia maciça como neste caso. Ascite ocorre em metade dos casos, por vezes associada a sangramento e infecções. Até 46% dos casos desenvolvem

trombose do sistema venoso portal posteriormente ao diagnóstico da HPNCI. A encefalopatia hepática é rara e podem ocorrer outras complicações, como a hipertensão portopulmonar.⁵

Alguns outros relatos já foram publicados abordando a presença de HPNCI em LES, sobretudo no oriente (Japão e China). Um deles aventa a provável relação dos anticorpos antifosfolípides em LES e a HPNCI, causando microtromboses a nível das ramificações da veia portal, levando a estenose/obstrução e consequente vascularização colateral.⁶ A nossa paciente apresentava pesquisa negativa para anticorpos anticardiolipina IgG e IgM, testados inúmeras vezes, mas não foi realizada a pesquisa de outros anticorpos antifosfolípides.

Outro estudo, oriundo da China, descreveu uma paciente lúpica com esplenomegalia e aumento da veia porta. Semelhante ao nosso caso, não houve estudo histopatológico do fígado. A paciente foi submetida a tratamento com corticosteroide, evoluindo com diminuição do tamanho do baço, do calibre da veia porta e melhora da pancitopenia.⁷

Tabela 1. Exames do internamento de março/2023.

EXAMES LABORATORIAIS					
Parâmetro	Resultado	Parâmetro	Resultado	Parâmetro	Resultado
Hemoglobina	5,5g/dL	Bilirrubina	1,39mg/L	PCR	12mg/L
Leucócitos	1900/mm ³	Bilirrubina direta	0,56mg/L	Glicose	96mg/dL
Neutrófilos	751/mm ³	Bilirrubina indireta	0,86mg/L	TSH	1,94µUI/mL
Linfócitos	1070/mm ³	LDH	272U/L	T4I	1,12ng/dL
Plaquetas	79.000	GGT	12U/L	Coombs direto	Não reagente
Creatinina	1,7mg/dL	FA	54U/L	VDRL	Não reagente
Ureia	35mg/L	TGP	11U/L	AgHbs	Não reagente
K	4,9meq/L	TGO	18U/L	AntiHCV	Não reagente
Na	142meq/L	Proteínas totais	5,5g/dL	Anti-HIV I eII	Não reagente
Vitamina B12	232pg/mL	Albumina	3,1	Anti-CMV IgG/IgM	Reagente/ Não reagente
Ácido fólico	10,4ng/mL	Globulina	2,4	Anti-Leishmania IgG/IgM	Não reagente
Ferritina	517ng/mL	TTPA	35s	Hemocultura para aeróbios	Negativa
Reticulócitos corrigidos	3,29%	TP/RNI	70%/1,27	Hemocultura para anaeróbios	Negativa

Exposição a medicamentos e produtos químicos tais como azatioprina, 6-tioguanina e arsênico como solução de Fowler pode estar associada à HPNCI.¹ No presente caso, a exposição à azatioprina foi posterior ao desenvolvimento da hipertensão.

O tratamento da HPNCI é baseado no uso de betabloqueadores não-seletivos e ligadura elástica endoscópica. Diurético está bem indicado na ascite. Em casos refratários, a esplenectomia pode ser necessária, assim como o transplante de fígado.^{5,8} O uso de anticoagulantes ainda é incerto, com poucos dados sobre o tema e evidência de 53% de recanalização portal nos casos que desenvolveram trombose em estudo retrospectivo espanhol.⁹ Optamos pelo uso de doses altas de corticosteroide com resposta favorável a curto prazo, mas não podemos ainda avaliar o resultado a longo prazo. A ausência de anticorpos antifosfolípidos e de trombose de veia porta não nos motivou a usar anticoagulante. Existem ainda relatos antigos na literatura de pacientes lúpicos refratários ao tratamento que foram submetidos a esplenectomia, com bons resultados.¹⁰

Poucos estudos avaliaram o prognóstico a longo prazo de pacientes com HPNCI. Em geral, o prognóstico é melhor do que na cirrose com grau semelhante de hipertensão portal, e, provavelmente deve-se à preservação da função hepática. Tal afirmação nos leva a acreditar no bom prognóstico para a nossa paciente, que se manteve com função hepática dentro da normalidade durante todo acompanhamento.

Consideramos como limitações do nosso estudo a ausência de uma biópsia hepática para afastar definitivamente cirrose, principalmente em uma paciente que fazia uso abusivo de bebidas alcólicas, mesmo estando abstêmia há 15 anos. Outra limitação seria a não realização da pesquisa dos demais anticorpos antifosfolípidos e o curto período de acompanhamento após a última melhora com corticosteroide.

Em conclusão, a HPNCI é uma entidade pouco conhecida e com diversas denominações ao longo do tempo. Embora considerada rara,

possivelmente está sendo subdiagnosticada e deve ser sempre considerada no contexto de hipertensão portal não cirrótica sem etiologia definida, sobretudo quando associada a doenças autoimunes, como o LES.

Referências

1. Jin SJ, Choi WM. Porto-sinusoidal vascular disease: A concise updated summary of epidemiology, pathophysiology, imaging, clinical features, and treatments. *Korean J Radiol.* 2023;24(1):31-38. Doi:10.3348/kjr.2022.0668.
2. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):399-411. Doi:10.1016/S2468-1253(19)30047-0.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology [Internet].* 2019 Aug 6;71(9):1400–12.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology.* 2016 Jan;64(1):179–202. Doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040.
5. Schouten JN, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:67. 2015 May 30. Doi:10.1186/s13023-015-0288-8.
6. Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol.* 2000;35(3):235-239. Doi:10.1007/s005350050336.
7. Imabayashi K, Nakano K, Iwata S, Tanaka Y. A case of systemic lupus erythematosus with marked ascites due to idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021;5(2):285-291. Doi:10.1080/24725625.2021.1904607.
8. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):59-72. Doi:10.1055/s-2002-23207.
9. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology.* 2014;59(6):2276-2285. Doi:10.1002/hep.26904.
10. Yang QB, He YL, Peng CM, Qing YF, He Q, Zhou JG. Systemic lupus erythematosus complicated by noncirrhotic portal hypertension: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2018;6(13):688-693. Doi:10.12998/wjcc.v6.i13.688.