

FALÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE POR HEPATITE C AGUDA EM UMA PACIENTE PORTADORA DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DEFICIÊNCIA DE FATOR V DE LEIDEN: UM RELATO DE CASO.

FULMINANT LIVER FAILURE DUE TO ACUTE HEPATITIS C IN A PATIENT WITH SYSTEMIC ERITHEMATOSIS LUPUS AND DEFICIENCY OF LEIDEN FACTOR V: A CASE REPORT.

Damaris **OTT**², Liz R. **WALLIM**², Thelma L. **SKARE**¹, Felipe Francisco B. **TUON**¹, Ivo **RONCHI JUNIOR**¹, Mauricio Marcondes **RIBAS**¹, Sérgio **BRENNER**¹, Joachim **GRAF**¹, Guilherme Andrade **COELHO**¹, Odery **RAMOS JUNIOR**¹.

Rev. Méd. Paraná/1383

Ott D, Wallim LR, Skare TL, Tuon FFB, Ronchi Junior I, Ribas MM, Brenner S, Graf J, Coelho GA, Ramos Junior O. Falência Hepática Fulminante por Hepatite C Aguda em uma Paciente Portadora de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Deficiência de Fator V de Leiden: um Relato de Caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2)67-70.

RESUMO - A falência hepática fulminante (FHF) é uma doença rara com tendência a um desfecho trágico. As hepatites virais são uma causa incomum e ainda há controvérsias se o vírus da hepatite C (HCV) poderia ser um fator etiológico. Relatamos o caso de uma paciente feminina de 50 anos, hipertensa, diabética, lúpica e com deficiência de fator V de Leiden, que foi a óbito por FHF por hepatite aguda por HCV comprovada por sorologias e PCR-quantitativo. Outros casos de FHF por HCV em pacientes com comorbidades hepáticas ou imuno-mediadas serão revisados, bem como evidências imunogenéticas que levaram a interpretação da FHF como tendo um fundo auto-imune que ainda precisa ser mais estudado.

DESCRITORES - Hepatite C, Falência Hepática, Lúpus Eritematoso Sistêmico.

RELATO DE CASO

MCPS, feminina, 50 anos, parda, deu entrada no pronto-atendimento do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba em 11/set/2013 com queixa de icterícia, colúria e acolia há 2 dias, sem outros sintomas associados. Relato de carga tabágica de 90 maços-ano, tendo parado há 12 anos e ex-etilista, tendo ingerido 1dose de álcool há 4 dias. O histórico pessoal revelou diabetes mellitus e hipertensão bem controlados, lupus eritematoso sistêmico (LES) com diagnóstico há 5 anos, com manifestações cutâneo-articulares. Existia ainda história de acidente vascular cerebral em 2005, com diagnóstico de deficiência de fator V de Leiden em 2009, estando desde então em uso de anticoagulação oral. Fazia uso de cloroquina, prednisona 10mg/dia, captopril, Metformina e carbonato de cálcio + vitamina D. Na história familiar, o pai era falecido de câncer na gar-

ganta aos 55 anos e a mãe era falecida de câncer no útero aos 65 anos. Ao exame físico a paciente apresentava-se icterica 4+/4+, com lesões de lúpus cutâneo discoide antiga sem face. O exame segmentar era normal, exceto por um fígado palpável a 1cm do rebordo costal direito. Os exames laboratoriais de entrada revelaram hepatite e anemia, conforme descrito no quadro 1.

A paciente evoluiu com piora laboratorial progressiva (Quadro 1) até o dia 30/09, quando entrou em encefalopatia hepática com queda do estado geral e apatia. Foi então solicitada vaga em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e entrou em contato com os centros de transplante hepático para transferência, sem sucesso. Evoluiu com flutuação do nível de consciência, síndrome hepatorenal e sangramentos em mucosas oral e nasal contínuo. Realizada endoscopia digestiva alta de emergência, que estava normal. Necessitou hemotransusão pelo sangramento

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

vultuoso das mucosas, intubação orotraqueal com ventilação mecânica e uso de droga vasoativa. Ainda assim, no dia 04/10 evoluiu com anúria, hipotensão, acidose metabólica grave, falência de múltiplos órgãos e sistemas e foi a óbito no dia 05/10.

As sorologias de entrada revelaram imunidade aos vírus da hepatite A e B. O exame de IgM para citomegalovírus no título de 1,18 foi considerado falso positivo pelo baixo título, com IgG reagente. A sorologia para hepatite C foi positiva, sendo então solicitado PCR quantitativo para vírus C, que revelou alta carga viral (Quadro 2). As sorologias para hepatite C solicitadas quando do acompanhamento ambulatorial eram negativas (Quadro 2). A investigação mostrou ainda anti-ds DNA não reagente, com dosagens de complementos C3

e C4 normais no mês anterior, afastando atividade de LES. Os anticorpos para hepatites auto-imunes e cirrose biliar primária anti-mitocôndria, anti-músculo liso e anti-LKM1 eram não reagentes. (Anti-LKM-1: Anticorpos anti-fração microssomal de fígado e rim).

Durante o internamento a paciente realizou uma tomografia computadorizada de abdome e pelve que evidenciou ateromas calcificados em aorta abdominal e ilíacas bilateral. Ao ultrassom de abdome total apresentava pequena quantidade de líquido livre intraperitoneal e a via biliar não pode ser caracterizada, sugerindo status pós-cirúrgico ou atrofia. A radiografia de tórax era normal. Os ultrassons de abdome em anos anteriores eram normais.

QUADRO 1: EVOLUÇÃO LABORATORIAL

	11/09	19/09	21/09	27/09	01/10	03/10	04/10
Hemoglobina	9,6	9,9	9,3	9,1	9,1	5,9	5,7
Volume globular	31,5	31,6	29	28,5	27,7	18,2	17,4
VCM	75,1	72	72,4	72,2	72,3	74	76,1
HCM	22,9	22,7	23,2	23,1	23,6	23,9	24,8
Leucócitos	5.520	8.410	8.900	11.100	13.300	16.800	19.900
Plaquetas	199.000	198.000	206.000	183.000	168.000	144.000	144.000
Ureia	32	22	22	44	62,3	105	101
Creatinina	1,0	0,9	0,9	1,1	1,3	2,3	2,8
AST	1783	1161	683	374	388	371	409
ALT	828	557	410	283	274	210	213
Bilirrubinas totais	9	14,6	14,3	16,9	18	19,4	15,8
Bilirrubina direta	5,8	12,8	12,1	14,7	15,6	17	13,8
Bilirrubina indireta	1,3	1,8	2,2	2,2	2,4	2,4	2,1
Fosfatase alcalina	164	213	239	199	194	146	131
Gama-GT	386	269	265	329	278	233	206
Albumina	3,2		2,3	1,8	1,9	2,4	
TAP - RNI	2,86	4,97	4,71	>70 seg	>70 seg	6,06	
KPTT - Ratio					2,54	2,69	
Fibrinogênio					104,5		
VHS	54						
PCR	26	38					
pH					7,39		7,06
Bicarbonato					10,9		5,1
Lactato arterial						2,0	
HbA1c					5,58		

VCM = volume corpuscular médio; HCM = hemoglobina corpuscular média; AST = AspartatoAminotransferase; ALT = AspartatoAlanintransferase; Gama-GT = Gama glutamilttransferase; TAP = Tempo de atividade de protrombina; RNI= Razão Normalizada Internacional; KPTT = Tempo de tromboplastina parcial; VHS = Velocidade de Hemossedimentação; PCR = Proteína C Reativa; HBA1c = Hemoglobina glicosilada.

QUADRO 2: SOROLOGIAS

Sorologias	set/2013 (internada)	22/01/2013 (ambul)
Anti-HAVIgG	8,27	
Anti-HAVIgM	Não reagente	
HBsAg	Não reagente	Não reagente
Anti-HBsAg	945	813
Anti-HBcIgM	Não reagente	
Anti-HBcIgG	Reagente	
Anti-HCV	Reagente	Não reagente
Anti-CMVIgM	R: 1,18 (VN = <1,0)	
Anti-CMVIgG	Reagente	
PCR-HCV	4374 UI/ml log 3,64	

Ambul = Ambulatorial; Anti-HAV= Anticorpos contra vírus hepatite A; HBsAg = Antígeno de superfície do vírus da hepatite B; Anti-HBsAg= Anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B; Anti-HBc = Anticorpos contra o antígeno do core do vírus da hepatite B; Anti-HCV = Anticorpos contra o vírus da hepatite C; Anti-CMV = Anticorpos contra citomegalovírus; PCR-HCV = Reação em cadeia da polimerase para vírus da hepatite C.

DISCUSSÃO

A FHF é uma doença rara, com cerca de 2000 casos/ano nos Estados Unidos (EUA). Está relacionada com alta morbidade e mortalidade e apenas 25% dos pacientes chegam a ser submetidos a transplante hepático nos EUA. ⁽¹⁾ Hepatite viral é uma causa incomum de falência hepática fulminante (FHF), sendo que atualmente a causa mais comum é hepatotoxicidade por medicamento, principalmente paracetamol, que responde por 50 – 60% das causas nos EUA. ⁽¹⁾

A hepatite C aguda sintomática ocorre em apenas 15% dos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) ⁽²⁾. Clinicamente esta infecção aguda pode aumentar a concentração de ALT até 10 vezes o limite superior da normalidade, mas quase nunca causa FHF. ⁽²⁾ Alguns autores consideram controversa a ocorrência de FHF por HCV ^(3,4,5) e chegam a questionar a existência dessa entidade, sugerindo que se deva procurar outras possíveis causas para FHF nesses pacientes. ⁽³⁾ Arankalle et. al. ⁽⁵⁾ fizeram testes sorológicos para hepatites virais em 2 grupos de pacientes com mais de 200 pacientes cada, concluindo que hepatite C não é uma causa importante de FHF ⁽⁵⁾.

Saicho et. al. ⁽³⁾ estudaram 82 casos de FHF, em que apenas 3 deles tinham anti-HCV positivo e estes apresentaram outras causas possíveis para o desfecho hepático. Desses pacientes nenhum era positivo para RNA-HCV, o que os fez concluir que esta infecção poderia não estar implicada na etiologia da FHF. ⁽³⁾ No entanto a nossa paciente não só tinha anti-HCV positivo, como tinha sorologias prévias recentes negativas para HCV e tinha RNA-HCV por PCR positivo com alta carga viral.

Purcell et. al. ⁽⁴⁾ conseguiram comprovar a ocorrência de FHF por HCV em um caso em que o HCV foi adquirido por politransusão em cirurgia cardíaca. Apresentaram a comprovação clínica, virológica e histológica, com a viremia por PCR-HCV, biópsia hepática característica com imunohistoquímica e genotipagem do vírus. Concluíram que HCV pode causar FHF, e que a detecção sérica do RNA-HCV por PCR é o marcador mais precoce e fidedigno para o diagnóstico de hepatite fulminante pelo vírus C ⁽⁴⁾. Infelizmente, na presente situação, não foi possível obter biópsia hepática nem genotipagem viral.

Pacientes com LES têm uma chance aumentada de apresentarem acometimento hepático durante a vida,

e as principais causas de acometimento hepático em pacientes lúpicos são drogas hepatotóxicas e hepatites virais. ⁽⁶⁾ Entretanto, a raridade da ocorrência da FHF por HCV leva os autores a hipotetizar acerca de uma possível correlação desta entidade com a colagenose, seja pelo contexto imunológico em que a paciente estava inserida, seja pela imunossupressão crônica a qual era submetida. Francés et. Al. ⁽⁷⁾ relatam o caso de um paciente com LES que era tratado com prednisona, que evoluiu com FHF por infecção por herpes simples tipo 2. Eles concluem que pacientes com LES estão sujeitos a um risco aumentado de infecções devido ao uso de drogas imunossupressoras, mas também por numerosas anormalidades imunológicas, como deficiência de células NK e células dendríticas plasmocitoides. ⁽⁷⁾

A patogênese da FHF depende da resposta imune do hospedeiro ao vírus, e está relacionada com a incapacidade em eliminar o patógeno, e com o grau de resposta inflamatória deflagrada, levando a lesão celular ⁽⁸⁾. Existem outros relatos de casos ^(4,9,10) de FHF por HCV, principalmente em pacientes com outra comorbidade que afete o próprio fígado ou o sistema imune, como linfoma não Hodgkin infiltrando fígado ⁽⁹⁾, esclerose múltipla ⁽¹⁰⁾ e pós-transplante cardíaco ⁽⁴⁾. Nesses casos relatados o diagnóstico foi feito pela exclusão de outras possíveis causas de FHF ^(9,10).

Sabe-se que o desenvolvimento de FHF não-A não-B (ou seja, que não está relacionada com infecção por vírus de hepatite A ou B) está relacionado com uma susceptibilidade genética do indivíduo. Mutimer et. al. ⁽¹¹⁾ concluíram que a homozigotidade para o HLA A1-B8-DR3 confere ao indivíduo susceptibilidade ao desenvolvimento de FHF não-A não-B, e que isso pode implicar um papel para os genes da resposta imune na patogênese dessa síndrome ⁽¹¹⁾. Esse achado leva a crer que a FHF seja um quadro de auto-imunidade ainda pouco estudado. É interessante notar que, no caso especial dessa paciente, o LES é uma doença também ligada ao HLA DR3 sendo este um elo em comum às duas situações ^(11,12).

Quanto ao tratamento da FHF, não existe indicação de terapia antiviral em quadro de hepatite C aguda sintomática antes de 12 semanas de monitorização ⁽²⁾, apesar de existirem casos isolados de relato do seu uso. Katsurada et. al. ⁽¹³⁾ relatam um caso de FHF por HCV em que houve sucesso no tratamento do paciente com interferon + corticoide em pulsoterapia ⁽¹³⁾. Os resultados de transplante hepático por FHF ainda decepcionam em relação à sobrevida a médio e longo prazo. Cirrose por hepatite C pode se desenvolver em 10 a 25% dos pacientes em 5 anos após o transplante ⁽¹⁾. Nesse aspecto o desfecho desfavorável do quadro dessa paciente não foi diferente da grande maioria dos pacientes que desenvolvem esta patologia.

Conclui-se portanto que a infecção aguda por HCV pode raramente levar a FHF, em especial em pacientes imunossuprimidos, seja por comorbidades auto-ímmunes e neoplásicas ou pelo uso crônico de imunossupresso-

res. No caso relatado pode-se considerar que o uso crônico de prednisona e o LES facilitaram a ocorrência de FHF por HCV. Existe a possibilidade de que a paciente tenha um perfil genético susceptível a essa associação pelo HLA-DR3, que tem relação conhecida com LES,

FHF e com outras doenças de auto-imunidade. Pela raridade da incidência de FHF, esse é um campo que requer mais estudos para compreensão da fisiopatologia e para auxílio do manejo.

Ott D, Wallim LR, Skare TL, Tuon FFB, Ronchi Junior I, Ribas MM, Brenner S, Graf J, Coelho GA, Ramos Junior O. Fulminant Liver Failure Due To Acute Hepatitis C In A Patient With Systemic Erythematosis Lupus And Deficiency Of Leiden Factor V: A Case Report. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2015;73(2):67-70.

ABSTRACT - Fulminant Hepatic Failure (FHF) is a rare condition that tends to have a tragical disclosure. Viral hepatitis are an uncommon cause and it is still controversial if hepatitis C virus (HCV) could be an etiological factor. We report the case of a 50-year-old female patient who was diabetic, hypertensive, lupic and had Leiden's factor V deficiency, who died of FHF caused by acute hepatitis C proven by serology and quantitative-PCR. Other cases of FHF caused by HCV in patients with hepatic comorbidities or immune-mediated diseases will be reviewed, as well as immunogenetic evidences that can lead to interpretation of FHF as having an auto-immune background that still needs more studying.

KEYWORDS - Hepatitis C, Lupus, Liver failure.

REFERÊNCIAS

1. Mukherjee S, Mahmoudi TM, Mukherjee U. Liver transplant for viral hepatitis and fulminant hepatic failure. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009 Mar;55(1):83-100.
2. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61116-2.
3. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Acute hepatitis C virus infection, 1986-2001: a rare cause of fulminant hepatitis in Chiba, Japan. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):556-8.
4. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, Sacher RA, Shih JW, Purcell RH. Hepatitis C Virus-Associated Fulminant Hepatic Failure. *N Engl J Med* 1996; 335:631-634.
5. Chadha MS, Walimbe AM, Chobe LP, Arankalle VA. Comparison of etiology of sporadic acute and fulminant viral hepatitis in hospitalized patients in Pune, India during 1978-81 and 1994-97. *Indian J Gastroenterol*. 2003 Jan-Feb;22(1):11-5.
6. Kim TY, Lee SH, Kim TJ, Cho KR, Cho SC, Han SH, Yang SY, Chung YW, Sohn JH, Baik SH, Bae SC, Lee DH, Kee CS. A case of fulminant hepatic failure in Wilson's disease combined with systemic lupus erythematosus. *Taehan Kan Hakhoe Chi*. 2002 Mar;8(1):100-4.
7. Kluger NI, Boutboul D, Molinari E, Haroche J, Rozenberg F, Amoura Z, Francès C. Acute hepatitis during primary herpes simplex type 2 infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Annales de Dermatologie et Venerologie* [2007, 134(4 Pt 1):369-373]
8. Peters M. Role of immune response in HCV. *Methods Mol Med*. 1999;19:407-12. doi: 10.1385/0-89603-521-2:407.
9. Cofré P, Valera JM, Smok G, Regonessi C, Brahm J. Fulminant liver failure reassociated with T-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus: a case report. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;29(9):542-5.
10. Funaoka M, Kato K, Komatsu M, Ono T, Hoshino T, Kato J, Kuramitsu T, Ishii T, Toyoshima I, Masamune O. Fulminant hepatitis caused by hepatitis C virus during treatment for multiple sclerosis. *J Gastroenterol*. 1996 Feb;31(1):119-22.
11. Gow P, Hathaway M, Gunson B, Heward J, Mutimer D. Association of fulminant non-A non-B hepatitis with homozygosity for HLA A1-B8-DR3. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Apr;20(4):555-61.
12. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. Jul 2003; 56(7): 481-490.
13. Marusawa HI, Yamashita Y, Kajimura K, Kumegawa Y, Takaya H, Katsurada A. Successful treatment in a case of type-C fulminant hepatitis with interferon and steroid-pulse therapy, and review of its virological aspects. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1996 Aug;93(8):583-7.