

Hepatite Autoimune: Um Caminho Sinuoso para o Diagnóstico

Autoimmune Hepatitis: A Devious Path Towards Diagnosis

Jerina Nogueira , Emanuel Fernandes , André Mendes , Adriano Pacheco Mendes , Nuzhat Abdurrachid , Isabel Lavadinho 

Resumo:

A hepatite aguda representa uma comorbilidade grave e potencialmente fatal que pode conduzir à necessidade de transplante hepático. A rápida estratificação do risco e identificação do agente causal é essencial na abordagem destes casos.

Na identificação etiológica da hepatite aguda, a origem autoimune é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário excluir primariamente agentes virais e tóxicos.

Apresentamos um caso clínico de uma jovem, sem antecedentes pessoais relevantes, com diagnóstico de hepatite aguda de etiologia autoimune (HAI) que, numa fase inicial, se suspeitava ser uma lesão hepática induzida por fármaco (DILI) após toma de albendazol. A doente passou por um internamento prolongado e esteve em risco de transplante hepático. Pretende-se expor a marcha diagnóstica deste caso e as dificuldades ultrapassadas, assim como lançar à discussão o tema sobre hepatite autoimune induzida por fármacos (DIAIH).

Palavras-chave: Albendazol/efeitos adversos; Doença Hepática Induzida por Substâncias e Medicamentos; Hepatite Autoimune/etiologia.

Abstract:

Acute hepatitis is a life-threatening condition that can lead to liver transplant. Rapid risk stratification and identification of the etiologic agent is essential in addressing these cases.

In the pursuit of an etiological agent of acute hepatitis, it is necessary to first exclude viral and toxic agents since diagnosis of autoimmune origin is considered a diagnosis of exclusion.

We present the case of a young woman, without any relevant preexisting history, diagnosed with acute autoimmune hepatitis (AIH), having been initially suspected of a drug-induced liver injury (DILI) due to albendazole intake. The patient was hospitalized for an extended period and was at risk of undergoing a liver transplant. It is our intent to reveal the diagnostic process of this case and the difficulties that were overcome, as well as open up discussion to the topic of drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH).

Keywords: *Albendazole/adverse effects; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Hepatitis, Autoimmune/etiology.*

Introdução

Na abordagem da lesão hepática aguda é essencial uma anamnese detalhada, um exame objetivo minucioso e uma avaliação laboratorial dirigida.¹ No sentido de melhor direcionar o tratamento é de extrema importância a identificação da etiologia da mesma. Este conhecimento assume ainda maior relevância em situações de falência hepática podendo condicionar a realização de transplante.²

A exclusão das etiologias virais deverá ser realizada, sendo a sua pesquisa guiada pelo contexto epidemiológico do doente. As etiologias tóxicas, tais como medicamentos, drogas ou álcool, poderão ser excluídas pela anamnese e exame objetivo. Já no caso de uma etiologia autoimune o diagnóstico torna-se mais complexo, tratando-se de um diagnóstico de exclusão. Após despiste de outras etiologias e suspensão de possíveis agentes tóxicos, se persistir a lesão hepática, a hipótese de hepatite autoimune (HAI) torna-se mais provável.³ Apesar da etiologia da HAI não se encontrar esclarecida sabe-se que em doentes suscetíveis a doença pode surgir após exposição a fatores externos como vírus, bactérias, medicamentos, vacinas e suplementos.⁴

É requisito para o diagnóstico de HAI^{3,5}:

- A elevação das aminotransferases séricas (pelo menos 2 vezes o limite superior do normal);
- Um achado serológico positivo, nomeadamente elevação imunoglobulina G (IgG) e/ou positividade de pelo menos 1 serologia autoimune (anticorpo antinucleares [ANA], anticorpo antimúsculo liso [ASMA], anticorpo anti-LKM-1M, anticorpo anti-ALC-1 ou anticorpo anti-SLA/LP);
- Uma biópsia hepática evidenciando hepatite de interface e/ou presença de infiltrado predominantemente linfoplasmocítico, preferencialmente.

Salienta-se que a presença de hipergamaglobulinemia é uma característica distintiva da HAI.⁵

A corticoterapia em monoterapia ou em associação com azatioprina, em dose mais baixa, é o tratamento de eleição.⁶

O diagnóstico de lesão hepática induzida por fármacos (DILI) habitualmente é clínico, levantando-se a suspeita

aquando toma prévia de fármaco com potencial hepatotóxico, devendo esse potencial ser confirmado no website LiverTox.⁷ Ao contrário da HAI, não existe especificidade das serologias para o diagnóstico e a histologia hepática nem sempre é categórica na diferenciação. Contudo, a avaliação do padrão de acometimento da lesão poderá ser útil.^{5,7-9} A DILI pode ser classificada como idiossincrática e ter uma apresentação HAI-*like*, com elevações de IgG, ANA e ASMA positivos.⁸

A hepatite autoimune induzida por fármacos (DIAIH), é uma entidade ainda pouco esclarecida e pouco diagnosticada. Ocorre suspeita perante um caso de DILI porém, com serologia e histologia hepática mais compatível com HAI. Baseado em relatos de casos e series de casos, até 9% das DILI são na verdade DIAIH.^{7,9}

A distinção histológica entre HAI e DIAIH é difícil dada a similitude das alterações. Adicionalmente, muitos doentes diagnosticados com HAI encontram-se polimedicados dificultando a identificação do agente. Por estes motivos, a corticoterapia de longa duração é frequentemente usada em doentes com HAI ou com possível DIAIH, principalmente pelo receio de recaída.⁴ Torna-se relevante a distinção entre estas duas entidades dado que, nos casos de DIAIH, a descontinuação da corticoterapia mais precocemente não resulta em recaída, como habitualmente ocorre nas HAI, conferindo um melhor prognóstico.^{8,10}

O caso clínico apresentado pretende abordar a investigação da HAI num cenário complexo com potenciais confundidores, tendo sido levantada inicialmente a hipótese de DILI após toma albendazol.

O albendazol é um medicamento com ação anti-helmíntica, e é habitualmente administrado em dose única de 400 mg para tratamento de parasitose intestinal por *Ascaris lumbricoides*. De metabolização hepática, tem como efeitos adversos a elevação das aminotransferases séricas com incidência superior a 10%, e a hepatite e a falência hepática com incidência inferior a 1%.¹¹ No score de probabilidade da *Drug-Induced Liver Injury Network* o albendazol pontua B (elevada probabilidade de lesão hepática do tipo idiossincrática).¹²

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma jovem de 28 anos de idade que recorre ao serviço de urgência de um hospital distrital por icterícia, dor no hipocôndrio direito e colúria com 3 dias de evolução. Sintomas com início após toma única de albendazol 400 mg, sem indicação médica. A doente negou exposição a álcool, drogas recreativas incluindo injetáveis, outros medicamentos, chás, suplementos ou consumo de cogumelos selvagens. Não apresentava antecedentes patológicos relevantes, e negava comportamentos sexuais de risco ou viagens recentes para fora do país.

Ao exame objetivo encontrava-se hemodinamicamente

estável, febril com 38°C, icterica e com desconforto ligeiro à palpação do hipocôndrio direito. Sem organomegalias palpáveis e sem ascite. Analiticamente destacava-se hemoglobina 13,8 g/dL; leucócitos 9480 u/L; plaquetas 190 000 u/L; INR 1,1; AST 1014 U/L, ALT 2098 U/L, bilirrubina total (BiliT) 12 mg/dL, bilirrubina direta (BiliD) 10,8 mg/dL, LDH 1194 U/L, albumina 3,6 g/dL, fosfatase alcalina 98 U/L, GGT 103 U/L, amilase 44,3 U/L, lipase 27,3 U/L, PCR 23,6 mg/L, sem alterações iónicas, metabólicas ou gasimétricas. Ecografia abdominal sem alterações significativas, nomeadamente dilatação das vias biliares.

Perante a lesão hepatocelular aguda identificada, a doente ficou internada com suspeita inicial de DILI, em provável relação com a toma de albendazol.

A doente não apresentava sinais de falência hepática, pelo que foi mantida em vigilância com tratamento de suporte e avaliação analítica mais abrangente, assim como, investigação imagiológica dirigida.

Dos resultados analíticos imediatamente disponíveis, verificou-se negatividade de todas as serologias virais realizadas (VHC; VHB; VHA; HIV; VDRL; CMV; EBV; HSV 1 e 2). Identificou-se no estudo autoimune positividade para ANA 1:1280 e ASMA. Realizou angioTC-abdominal que excluiu alterações relevantes.

Com os resultados dos exames complementares obtidos, apesar de ainda incompletos, a hipótese de HAI foi também colocada.

O restante estudo pedido (ceruloplasmina, anticorpos anti-mitocondriais, anticorpos anti-LKM1, imunoglobulinas e alfa1-antitripsina) encontrava-se pendente mas revelaram-se negativos à posteriori com exceção da IgG elevada.

Ao longo das 72 horas seguintes o estado clínico da doente agravou-se com queixas de astenia, cansaço fácil e náuseas. Objetivamente verificou-se intensificação da icterícia e da dor no hipocôndrio direito, assim como aumento das aminotransferases e bilirrubina (AST 1724 U/L, ALT 2184 U/L, BiliT 30 mg/dL, BiliD 21,33 mg/dL). Contudo, manteve estabilidade nos restantes parâmetros vitais e analíticos, incluindo INR.

Devido ao agravamento clínico, prevenindo a eventual necessidade de transplante hepático, a doente foi transferida para um centro de referência em hepatologia. Com progressão negativa (BiliT máxima de 54 mg/dL, AST e ALT estáveis e INR máximo 1,7) embora sem falência hepática aguda, desenvolveu um quadro de anemia hemolítica autoimune. Foi realizada biópsia hepática que apresentou as seguintes alterações: ausência de fibrose, infiltrado inflamatório portal de predomínio linfoplasmocítico com extensão à interface e formação de rosetas hepatocelulares.

Foi assumida HAI e iniciada terapêutica com corticoterapia e azatioprina resultando em melhoria clínica gradual, teve alta após 1 mês de internamento. Não se verificou recidiva após 18 meses de *follow-up* mantendo azatioprina.

Discussão

Este caso ilustra a importância de não restringirmos o diagnóstico à hipótese mais óbvia, principalmente quando o quadro clínico apresenta uma evolução desfavorável.

Esta doente esteve em risco de transplante hepático, e foi importante acautelar a presença de um centro de transplante hepático caso evoluísse negativamente. A Medicina Interna de um hospital periférico deve conhecer as suas limitações físicas e técnicas de forma a responder às necessidades individuais dos seus doentes, o que tem um impacto relevante na sobrevida dos mesmos.

O início da corticoterapia levou à melhoria clínica, algo que não seria expectável numa DILI idiossincrática,⁸ favorecendo a hipótese de HAI. Importa refletir se o albendazol poderá ter despoletado este quadro e estarmos perante um caso de DIAIH. Apesar de literatura escassa sobre esta relação em particular, albendazol-DIAIH [apenas encontrado um relato de caso pediátrico¹³], há evidência crescente de relatos de casos DIAIH^{7,9,10} por outros fármacos. É importante que esta entidade seja melhor compreendida já que, a descontinuação da corticoterapia precocemente na DIAIH não resulta em recaída, conferindo um melhor prognóstico.¹⁰

A jovem do caso clínico apresentado ficou medicada após alta, pelo que não é possível debater se estaremos perante um caso de DIAIH. Mais estudos, incluindo séries de casos, poderão vir a contribuir para clarificar conhecimentos sobre a DIAIH. ■

Declaração de Contribuição

JN – Redação e revisão do artigo

EF, AM – Colaboração da redação do artigo e revisão bibliográfica

APM, NA – Colaboração na revisão bibliográfica

IL – Colaboração na revisão clínico-científica do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

JN – Drafting and revising the article

EF, AM – Collaboration in article writing and bibliographic review

APM, NA – Collaboration in the bibliographic review

IL – Collaboration in the clinical-scientific revision of the article

All authors approved the final draft

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2023.

Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Jerina Nogueira - jerina.nogueira@hotmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, Hospital Dr. José Maria Grande, Portalegre, Portugal

Av. de Santo António, 7300-126 Portalegre

Recebido / Received: 2022/09/27

Aceite / Accepted: 2023/01/30

Publicado online / Published online: 2023/09/15

REFERÊNCIAS

- Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. 2022 Abr 5 [citado em 2022 Maio 17]. In: UptoDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>;
- Goldberg E, Chopra S, Rubin JN. Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. 2022 Maio 12 [citado em 2022 Maio 17]. In: UptoDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>;
- Heneghan MA. Overview of autoimmune hepatitis. 2022 Abr 4 [citado em 2022 Maio 17]. In: UptoDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis>;
- Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol.* 2014;6:160-8. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.160.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:1543-4; doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
- Heneghan MA. Autoimmune hepatitis: Treatment. 2022 May 13 [citado em 2022 Maio 17]. In: UptoDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-treatment>;
- Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023;77:1036-5. doi: 10.1002/hep.32689.
- Larson AM. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. 2021 Jun 07 [citado em 2023 Janeiro 7]. In: UptoDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury>;
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair:: Panel members; EASL Governing Board representative:EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics

- and prognosis. *Hepatology*. 2010;51:2040-8. doi: 10.1002/hep.23588.
11. Lexicomp. Albendazole: Drug information. [citado em 2022 Maio 17]. In: UptoDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/albendazole-drug-information>;
 12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020 Jul 1. [citado em 2023 Jan 7]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
 13. Koca T, Akcam M. Albendazole-induced autoimmune hepatitis. *Indian Pediatr*. 2015;52:78-9.