

RESOLUÇÃO ESPONTÂNEA DE HEPATITE C AGUDA COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Margarida MARQUES, Hélder CARDOSO, Ana Maria Horta VALE,
Joanne LOPES, Guilherme MACEDO

RESUMO

O vírus da hepatite C (VHC) é responsável por cerca de 20% dos casos de hepatite aguda. No entanto, a infecção aguda não é geralmente reconhecida na prática clínica, uma vez que a maioria dos doentes é assintomática e, em casos extremamente raros, evolui para formas fulminantes. Em cerca de 40% dos casos, o modo de transmissão do VHC permanece indeterminado. A transmissão nosocomial é hoje um mecanismo reconhecido de infecção. Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 54 anos de idade, com hepatite aguda por VHC, de apresentação clínica grave, com insuficiência hepática. Doente sem comportamentos de risco, apenas com internamento hospitalar prévio, há cerca de cinco semanas antes. A doente apresentou melhoria progressiva e optou-se pela vigilância: às 10 semanas a virémia do VHC tornou-se indetectável.

SUMMARY

SEVERE ACUTE HEPATITIS C WITH SPONTANEOUS CURE

Hepatitis C virus (HCV) is responsible for 20% of all cases of acute hepatitis. However, acute C infection isn't usually recognized in clinical practice, once most of the patients are asymptomatic and, in rare cases, the acute infection can progress to a fulminant form. In 40% of HCV infections, the mode of transmission persist unknown. Nosocomial transmission is, nowadays, recognized as a way of infection. Herein, we describe a female patient, with 54 years old, with an acute C hepatitis, symptomatic, with hepatic failure. She had no risky behaviours, just a previous hospitalar admission 5 weeks before. The patient was kept under surveillance with clinical improvement: at 10th week HCV viremia was negative.

M.M., H.C., A.M.H.V., G.M.:
Serviços de Gastreenterologia e
de Anatomia Patológica.
Hospital São João/Faculdade de
Medicina da Universidade do
Porto. Porto

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é causa *major* de doença hepática crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. O VHC é também responsável por cerca de 20% dos casos de hepatite aguda¹. No entanto, a infecção aguda raramente é reconhecida na prática clínica, uma vez que na maioria dos doentes é assintomática. O curso natural da infecção por VHC é altamente variável e, clinicamente, pode não ter expressão ou progredir até formas fulminantes. As virémias podem ocorrer com níveis circulantes elevados ou de forma auto-limitada².

O VHC é transmitido essencialmente por via parentérica como as transfusões sanguíneas, abuso de drogas endovenosas, através de equipamentos médicos contaminados, tatuagens e raramente por via sexual ou perinatal³. Actualmente, o factor de risco com mais impacto é o abuso de drogas endovenosas, mas em cerca de 40% dos casos, o modo exacto da transmissão do VHC permanece indeterminado⁴. A transmissão nosocomial é um mecanismo reconhecido na infecção pelo VHC e pensa-se hoje que possa ter um impacto maior do que no passado⁵.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 54 anos de idade, que foi pela primeira vez internada em Março de 2007, com o diagnóstico de síndrome febril indeterminado. Nesta data, o único achado ao exame físico era hepatomegalia e analiticamente apresentava: aspartato aminotransferase (AST) = 105 U/L (N: 10-31), alanina aminotransferase (ALT) = 114 U/L (N: 10-31) e proteína C reactiva (PCR) = 19,2 mg/L (N <3), sem outras alterações relevantes, nomeadamente do restante perfil hepático. Durante a admissão hospitalar, de três semanas, a doente ficou apirética. Foram realizados vários exames complementares de diagnóstico: anticorpos anti-VHC e marcadores do vírus da hepatite B (VHB) (antigénio HBs e anticorpos anti-HBc e anti-HBs) foram negativos, bem como os restantes resultados – serologias (CMV, *Herpes simplex*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, toxoplasma), reacções de VDRL, THPA e Wright, pesquisa da febre escarionodular; as hemoculturas e uroculturas foram negativas para microorganismos. Dos exames de imagem realizados, que incluíram TAC cerebral, TAC abdomino-pélvica e RMN hepática, há apenas a relatar a hepatomegalia, que confirmava o achado do exame físico. A doente foi ainda submetida a biopsia da medula óssea, que não revelou achados patológicos. A doente teve alta clinicamente assintomática, sem febre e sem

queixas, e analiticamente com AST = 22 U/L, ALT = 26 U/L e PCR = 3,5 mg/L, sem outras alterações, com diagnóstico inconclusivo.

Em Maio de 2007, cerca de cinco semanas após o primeiro internamento, a doente foi novamente admitida com dor abdominal no quadrante superior direito, icterícia e astenia, sem febre e sem outras queixas relevantes, nomeadamente do foro respiratório, cardíaco ou genito-urinário. Ao exame físico, para além da icterícia, apresentava-se consciente, sonolenta, com períodos de desorientação e discurso lentificado, e à palpação abdominal detectava-se hepatomegalia ligeira, sem ascite. Analiticamente, à entrada, apresentava AST = 4206 U/L, ALT = 2190 U/L, gamma glutamil transpeptidase (GGT) = 329 U/L (N: 7-32), fosfatase alcalina (FA) = 213 U/L (N: 38-145), bilirrubina total = 119,4 mg/L (N <12), albumina = 28,1 g/L (38-51), tempo de protrombina (TP) = 25,1 “ (N: 10,3-14), tempo de tromboplastina activada (APTT) = 55,7“ (N: 24,5-36,5). Nesta admissão, foram solicitados exames complementares no sentido de identificar a causa da doença hepática, incluindo condições crónicas eventualmente agudizadas: estudo imunológico com doseamento das imunoglobulinas, α -antitripsina, ceruloplasmina, auto-anticorpos (antinucleares, anti-mitocondriais, anti-LKM), estudo serológico (incluindo CMV e vírus *Herpes simplex*) e marcadores víricos da hepatite A (IgM e IgG), hepatite B (antigénio HBs e anticorpos anti-HBs e anti-HBc) e do VIH (antigénio e anticorpo dos VIH 1 e 2). Os anticorpos anti-VHC eram positivos ao contrário da determinação no internamento prévio e a PCR (*polymerase chain reaction*) do ARN do VHC revelou um título de 29800000 UI/ml, do genótipo 1a, tendo sido feito o diagnóstico de hepatite C aguda. A doente negava quaisquer comportamentos de risco, nomeadamente uso de substâncias endovenosas ou contactos sexuais, bem como transfusão de produtos sanguíneos. Na sua história havia apenas a registar o internamento prévio, com instrumentalização médica e procedimentos invasivos. Foi exaustivamente inquirida sobre consumo esporádico ou intermitente de fármacos, que negou.

A doente evoluiu favoravelmente apenas com medidas de suporte, com melhoria progressiva dos resultados analíticos, do grau de encefalopatia e da icterícia. Foi submetida a biopsia hepática percutânea que mostrou espaços porta preenchidos por infiltrado inflamatório de que participam linfócitos, plasmócitos e polimorfonucleares. Na interface epitélio-mesenquimatoso observam-se lesões necro-inflamatórias dispersas (Figura 1.1). Em localização intralobular observa-se colestase acentuada (Figura 1.2),

degenerescência reticular do citoplasma dos hepatócitos e arranjos pseudoacinares. Observam-se também lesões necro-inflamatórias dispersas com focos de necrose confluyente. Esta biopsia hepática foi descrita como compatível com hepatite colestática aguda, de provável etiologia vírica.

A doente teve alta orientada para a Consulta de Hepatologia, sem terapêutica anti-vírica, e às 10 semanas após o diagnóstico o PCR do ARN do VHC foi negativo. Esta resolução espontânea mantém-se dois anos depois da infecção aguda pelo VHC.

DISCUSSÃO

A evolução da infecção pelo VHC está dependente de

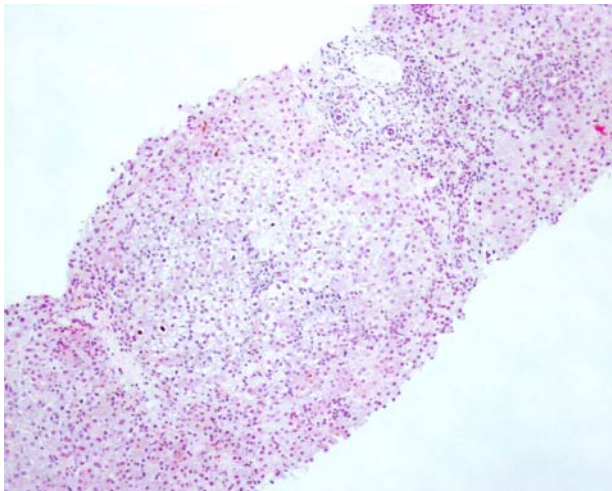


Fig. 1.1 – Hematoxilina e eosina – Fragmento de biopsia hepática: interface epitélio-mesenquimatosa com lesões necroinflamatórias dispersas, com focos de necrose confluyente. Espaços porta expandidos por infiltrado inflamatório. Colestase acentuada intralobular.

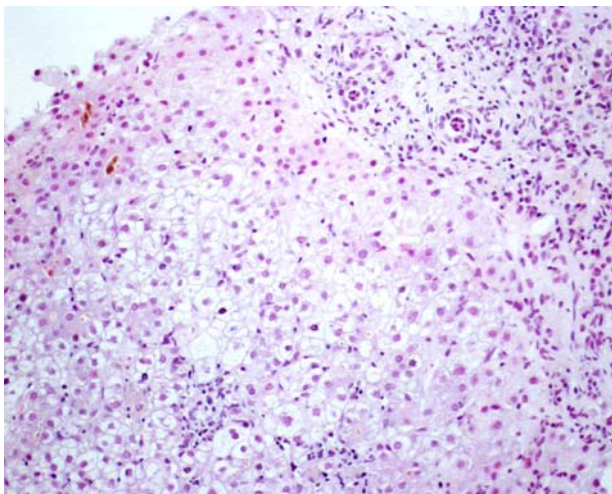


Fig. 1.2 – Hematoxilina + Eosina - Colestase acentuada intralobular.

vários factores víricos e do hospedeiro (Figura 2)³.

A infecção aguda é raramente observada na prática clínica, uma vez que a maioria dos doentes é assintomática. Apenas 15-30% dos casos agudos resultam em icterícia, que pode ser precedida e acompanhada por fadiga, náusea e dor abdominal⁶. Enquanto o ARN do VHC é detectável em 1-2 semanas após a exposição, a seroconversão com formação de anticorpos anti-VHC é algo tardia (15-90 dias). O nível máximo das transaminases séricas ocorre no primeiro mês após a exposição, ocasionalmente excedendo 1000 UI/L, e as enzimas hepáticas podem flutuar nos primeiros meses¹.

A infecção aguda pelo VHC pode ser grave e prolongada, mas raramente é fulminante. Embora as concentrações da ALT superiores a 10 vezes o normal sejam raras, alguns estudos recentes sobre infecção por VHC sintomática, descrevem aumentos de 20 vezes ou mais o valor normal das transaminases⁶. Um curso mais grave da hepatite C aguda pode desenvolver-se em doentes que ingerem grandes quantidades de álcool, ou naqueles co-infectados com VHB ou VHI¹.

Nos doentes sintomáticos tem sido proposta uma maior percentagem de seroconversão espontânea evitando a doença crónica, quando comparados com doentes que têm hepatite C aguda clinicamente silenciosa. A icterícia e outros sintomas são frequentemente discutidos como marcadores de resposta imune anti-vírica vigorosa, ampla, durante a infecção precoce. Níveis base de ALT, AST e bilirrubina total parecem também ser mais elevados em doentes que resolvem espontaneamente a infecção, quando comparados com doentes crónicos, sugerindo doença mais severa naqueles que recuperam. O perfil da ALT durante a fase aguda pode ser altamente variável e foi associado com diferentes resultados na hepatite C aguda. Um perfil monofásico da ALT foi associado a uma recuperação espontânea⁶. Outros factores que podem contribuir para a *clearance* espontânea incluem o genótipo

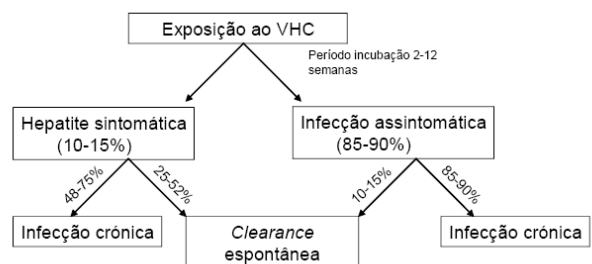


Fig. 2 – Evolução e diferentes *outcomes* da infecção pelo VHC

tipo 3, baixa carga vírica, raça caucasiana e um rápido declínio na carga vírica nas primeiras 4 semanas do diagnóstico^{6,7}. A relação entre sexo feminino e um curso auto-limitado da infecção aguda por VHC foi também relatado por vários autores⁸. É possível que factores genéticos e hormonas sexuais femininas possam facilitar a seroconversão espontânea.

A maioria dos doentes que recupera, fazem-no dentro dos primeiros 3-4 meses após a infecção. Não é claro que apenas uma determinação negativa da PCR do ARN do VHC durante a fase tardia da hepatite C aguda prove que a infecção está resolvida. Assim, um *follow-up* prolongado, com teste repetido nos primeiros 12 meses após o diagnóstico, é necessário para afirmar que a infecção se resolveu⁶.

Estudos mostram que o tratamento da infecção aguda pelo VHC, é benéfico e custo-efectivo. A evidência sugere que é prudente esperar pelo menos 12 semanas antes de iniciar tratamento anti-vírico, especialmente quando ocorre hepatite aguda sintomática⁹. Uma estratégia razoável seria tratar respondedores precoces durante 12 semanas com peginterferão e reservar um tempo de tratamento de 24 semanas para recidivantes ou respondedores tardios^{3,10}.

A falência hepática aguda caracteriza-se por disfunção das células hepáticas de forma súbita e grave, resultando em coagulopatia e encefalopatia hepática em doentes previamente saudáveis, sem doença hepática prévia conhecida. Os critérios de falência hepática aguda incluem um tempo de protrombina >15 segundos ou INR \geq 1.5, e qualquer grau de encefalopatia hepática nas primeiras 26 semanas, após o início dos sintomas, sem doença hepática prévia conhecida¹¹. O VHC pode causar falência hepática aguda, que se caracteriza por replicação contínua do vírus. A detecção do RNA VHC por PCR é o marcador mais precoce e mais valioso para o diagnóstico de hepatite C aguda com insuficiência hepática. Entre doentes com hepatite fulminante não A não B, anticorpos anti-VHC ou RNA VHC sérico foram encontrados em 40-60% no Japão e Taiwan, mas apenas em 2% (0-12%) nos países

ocidentais¹².

Em 2006, numa revisão sobre falência hepática aguda nos EUA, concluiu-se que, embora as hepatites agudas A e B tenham diminuído na última década, são ainda responsáveis por 7,3% e 3% dos casos, respectivamente. A hepatite C e E apenas representaram um caso cada e o vírus *Epstein-Barr* quatro casos, em mais de 1000 casos revistos.¹³ Conclui-se, por isso, que a falência hepática aguda causada por uma infecção aguda por VHC é um evento, de facto, raro.

A transmissão nosocomial do VHC está bem estabelecida, mas a sua real relevância como fonte de novos casos de hepatite C não é bem conhecida¹⁴. A crença geral é que a contribuição de procedimentos relacionados com cuidados de saúde na incidência global de novos casos de hepatite C é baixa. No entanto, este pressuposto é baseado em estudos que visam factores de risco para aquisição do VHC em doentes com hepatite C crónica, que adquiriram o VHC provavelmente décadas atrás. Estudos epidemiológicos realizados em doente com hepatite C aguda sugerem um papel mais relevante da transmissão nosocomial do VHC. Na maioria dos estudos recentes, 20-50% dos casos de hepatite C aguda são considerados como sendo de origem nosocomial¹⁴. (Quadro 1).

Muitos doentes com hepatite C aguda referenciados a um Hepatologista, têm como único factor de risco documentado para a infecção um internamento hospitalar prévio, apontando para a sua origem nosocomial.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que dispositivos médicos contaminados sejam responsáveis por 2-3 milhões de novas infecções por VHC por ano e 200000 mortes prematuras relacionadas com o VHC, a maioria nos países em desenvolvimento. A reutilização de material injectável e a administração de medicação endovenosa desnecessária são causas importantes de transmissão do VHC nestes países. A OMS estima que cerca de 40% do material injectável seja reutilizado nos países em desenvolvimento. Na ausência de uma vacina eficaz, esforços devem ser concentrados em estratégias

Quadro 1 – Factores de risco associados com hepatite C aguda em estudos recentemente publicados

| Autor | Nº | Nosocomial (%) | Picada Acidental (%) | Abuso Drogas ev (%) | Sexual (%) | Outras (%) | Não Identificado (%) |
|-------------|-----|----------------|----------------------|---------------------|------------|------------|----------------------|
| Delawide | 44 | 45 | 9 | 32 | - | - | 14 |
| Santantonio | 214 | 32 | 5 | 30 | 7 | 13 | 13 |
| Gerlach | 60 | 33 | 8 | 25 | 10 | - | 23 |
| Wiegand | 89 | 19 | 11 | 22 | 22 | 8 | 17 |
| Morin | 62 | 29 | 11 | 32 | 10 | 7 | 11 |

preventivas para reduzir a transmissão VHC, incluindo rastreio universal de todos os produtos sanguíneos, esterilização apropriado de equipamento médico e dentário, uso mandatório de agulhas descartáveis e evicção de procedimentos invasivos desnecessários³.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

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

BIBLIOGRAFIA

1. BERENQUER M, WRIGHT TL: Hepatitis C (76). Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and Liver Disease; Philadelphia, Saunders Elsevier 2006;1681-1712
2. WIETZKE-BRAUN P et al: Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: a retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. World J Gastroenterol 2007;13(31):4224-9
3. MAHESHWARI A, RAY S, THULUVATH PJ: Acute hepatitis C. Lancet 2008;372:321-332
4. GERLACH JT, DIEPOLDER HM, ZACHOVAL R et al: Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003;125(1):80-8
5. MARTÍNEZ-BAUER E, FORNS X, ARMELLES M et al: Spanish Acute HCV Study Group: Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. J Hepatol 2008;48(1):20-7
6. GUOBUZAITA A, CHOKSHI S, BALCIKNIENE L et al: Viral clearance or persistence after acute hepatitis C infection: interim results from a prospective study. Medicina (Kaunas) 2008;44(7):510-520
7. WAWRZYNOWICZ-SYCZEWSKA M, KUBICKA J, LEWANDOWSKI Z, BOROD-KACZMARSKA A, RADKOWSKI M: Natural History of acute symptomatic hepatitis type C. Infection 2004;32(3):138-143
8. ORLAND JR, WRIGHT TL, COOPER S: Acute hepatitis C. Hepatology 2001;33:321-7
9. SANTANTONIO T, MEDDA E, FERRARI C et al: Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. Clin Infect Dis 2006;43:1154-59
10. THIMME R, OLDACH D, CHANG KM, STEIGER C, RAY SC, CHISARI FV: Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. J Exp Med 2001;194:1395-1406
11. OSTAPOWICZ G, FONTANA RJ, SCHIØDT FV et al: U.S. Acute Liver Failure Study Group: Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137(12):947-954
12. THEILMANN L, SOLBACH C, TOEX U et al: Hepatitis C Virus-Associated Fulminant Hepatic Failure. N Engl J Med 1996;335(9):631-4
13. LEE WM, SQUIRES RH JR, NYBERG SL, DOO E, HOOFNAGLE JH: Acute liver failure: Summary of a workshop. Hepatology 2008;47(4):1401-15
14. SANCHEZ-TAPIAS JM: Nosocomial transmission of hepatitis C virus. J Hepatol 1999;31(Suppl 1):107-112

