

HEPATITE AGUDA ALCOÓLICA COMPLICADA COM ARRITMIA CARDÍACA

Álcool, Hepatite, Hipomagnesiemia, *Torsade de Pointes*, Corticoterapia

M. JESUS MORGADO, A. MARQUES, E. AREIAS, M.C. MOURA
Serviço de Medicina II. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Apresenta-se um caso de Hepatite Aguda Alcoólica (HAA), em mulher jovem, complicada com alterações iónicas graves e taquicardia ventricular tipo *Torsade de Pointes*, facilmente revertida com sulfato de magnésio. Discute-se esta atitude terapêutica e o uso dos corticoides na HAA.

SUMMARY

Acute Alcoholic Hepatitis with Cardiac Arrhythmia

The authors present the case of a 32 year old woman, with acute alcoholic hepatitis(AAH), severe ionic changes and ventricular tachycardia *Torsade de Pointes*. Treatment with magnesium sulphate and the use of corticotherapy for AAH are the subjects for discussion.

INTRODUÇÃO

A hepatite aguda alcoólica apresenta um variado espectro clínico, desde o assintomático ao doente com manifestações clínicas e alterações metabólicas e iónicas exuberantes e eventualmente fatais.

A ingestão abundante de álcool leva à acumulação de acetaldeído (produto da oxidação do álcool pela célula hepática) que é metabolicamente muito activo e tóxico, interferindo com os mecanismos de peroxidação e com as cadeias mitocondriais de transporte iónico entre outros. Verificam-se alterações bioquímicas significativas, como sejam a elevação do ácido úrico e dos triglicéridos e a redução da glucose, fosfato e magnésio, que devem estar presentes no espírito do clínico no sentido de não descurar as alterações acessórias, enquanto se preocupa com a necrose hepática e a encefalopatia.

No caso que se descreve, a doente apresentou uma complicação rara (arritmia cardíaca do tipo *Torsade de Pointes*) por deficiência de magnésio, grave ou mesmo eventualmente fatal e cuja clínica poderia ter sido passível de outra interpretação.

CASO CLÍNICO

Mulher de 32 anos, empregada comercial, raça branca, com hábitos alcoólicos marcados nos cinco anos anteriores ao internamento, em especial nos últimos dezoito meses, sendo em média neste período cerca de 200 g etanol /dia.

Inicia duas semanas antes do internamento, queixas de astenia, adinamia, mal estar abdominal, náuseas e vômitos; uma semana depois surge icterícia da pele e escleróticas, colúria e aumento de volume do abdomen, motivo do internamento.

A observação mostrava uma doente lúcida, orientada, colaborante, hidratada, com icterícia da pele e escleróticas, aranhas vasculares e telangiectasias da face e pescoço; equimoses e sufusões hemorrágicas nos membros superiores e inferiores; T.ax.-38°C; Tensão Arterial-130/80 mmHg; pulso-120 pulsações/m rítmico, regular e amplo; auscultação cardíaca-taquicardia; auscultação pulmonar-murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios; abdomen-globoso, timpanizado, hepatomegália de 15 cm abaixo do rebordo costal de bordo rombo e ruídos hidro-aéreos presentes e mantidos.

Laboratorialmente apresentava: uremia-15mg/dl(8-23), creatininemia-0,7mg/dl (0.6-1.1) glicemia-131mg/dl (80-100), potássio -2,5mEq/L (4.0-5.3), sódio-134mEq/L (136-145), cálcio total-8,2mg/dl (9-11), fósforo -2,5mg/dl (2.5-5.0), magnésio-1,4mg/dl (1.2-2.4), transaminase glutâmico oxalacética-202U (5-40), transaminase glutâmico pirúvica-30U (5-35), bilirrubinemia total-6,76mg/dl (0.0-1.0), bilirrubinemia directa-4,96mg/dl (0.0-0.25), fosfatase alcalina-398U, gamaglutamil transpeptidase-2155U(<30), amilase sérica-119U (40-180), tempo de protrombina-15,7/12 seg, leucócitos-27800mm³, neutrófilos-94%, Hb=11,9g/dl, VGM-107µ³, HGM-36%, vs-76mm/1^aH, plaquetas-126000/mm³.

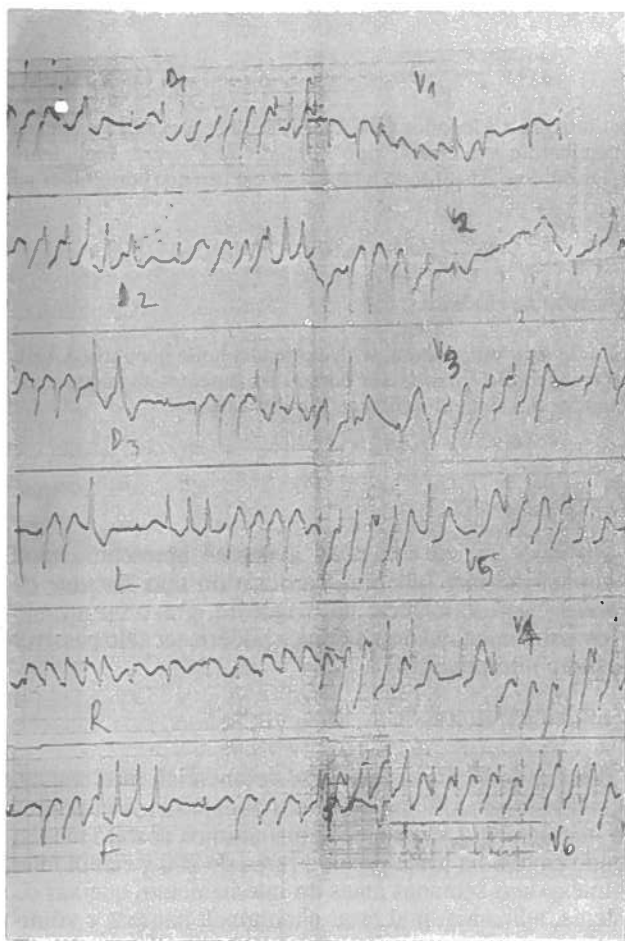


Fig. 1

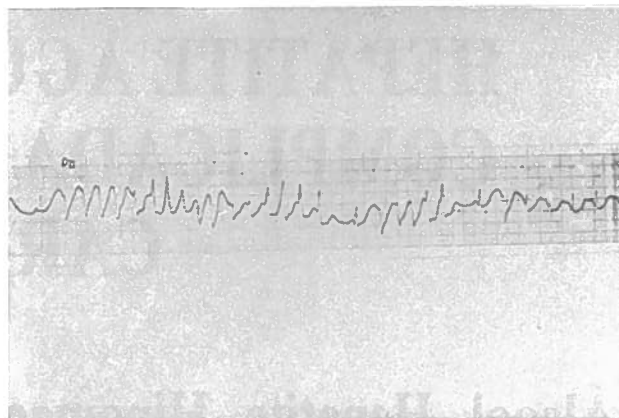


Fig. 2

Nas primeiras doze horas de internamento verifica-se episódio súbito de dispneia, mal estar precordial intenso, sudorese profusa e pulso arritmico, o ECG mostrava taquicardia ventricular polimorfa do tipo *Torsade de Pointes* (Fig. 1 e 2) pelo que a doente é transferida durante três dias para a Unidade de Tratamento Intensivo para Coronários. Aí efectua terapêutica com sulfato de magnésio e cloreto de potássio endovenosos, com rápida conversão a ritmo sinusal. O ECG em ritmo sinusal não apresentava alterações morfológicas. O ecocardiograma revelava padrão hiperdinâmico do ventrículo esquerdo.

Efectua posteriormente ecografia abdominal que revela: vias biliares intra e extra hepáticas não dilatadas, vesícula biliar com paredes ligeiramente espessadas, contendo lamas biliares e provável microlitíase, acentuada quantidade de líquido intra abdominal; Auto anticorpos anti-tiroideos, anticélula parietal do estômago, antimitocondriais e antimúsculo liso negativos; α_1 -antitripsina-585mg/dl; cuprémia-110mg/dl (85-155); ceruloplasmina-35mg/dl (25-50); siderémia-90mg/dl; transferrina-45%; CTFF-260mg/dl; Marcadores do VHB-negativos; Coombs directo e indirecto-negativos; Anticorpos anti-eritrocitários-negativos; Proteínas Totais-7.4g/dl; Albumina Sérica- 2.96g/dl; Globulinas-alfa 1, alfa 2, beta e gama respectivamente: 0.6, 0.8, 1.08, 1.94 mg/dl; Alfa-fetoproteína <5 ng/ml (<30 ng/ml).

Inicia medicação com polivitamínicos, vitamina K, magnésio oral. Efectuou ainda oxazepam por síndrome de abstinência alcoólica, que manteve durante 48 horas. Durante os primeiros dez dias de internamento regista-se agravamento da icterícia, aumento progressivo da ascite, agravamento dos valores séricos da bilirrubina total-19,10mg/dl e directa-12,40mg/dl e do tempo de protrombina-18,7/13 seg.

Inicia então prednisona oral na dose de 40mg diários, registando-se melhoria subjectiva do bem estar com aumento do apetite e diminuição franca da icterícia, desaparecimento da ascite e normalização dos parâmetros laboratoriais, tendo a corticoterapia sido suspensa após 4 semanas de terapêutica. Durante a corticoterapia registou-se aumento da glicemia e aparecimento de glicosúrias marcadas que necessitaram de introdução de insulina rápida para controle e posteriormente anti-diabéticos orais. Nessa altura os parâmetros laboratoriais eram os seguintes: uremia-35

mg/dl; glicemia-253 mg/dl; potássio-4,1 mEq/L; sódio-138mEq/L; magnésio-2,0mg/dl; TGO-47U; TGP-38U; tempo de protrombina-16/13seg.

Foram ainda efectuadas endoscopia alta que revelou vari-zes esofágicas grau I, antrite e bulbite; biópsia hepática transjugular com estudo hemodinâmico-circulação hiperdinâmica, com pressão portal de 20 mmHg (valor de referência<6) e pressão na artéria pulmonar-24/16 mmHg (V. R.-9/16)- gradiente transhepático elevado traduzindo hipertensão portal sinusoidal severa. Ao exame histológico observavam-se: trabéculas espessas com disposição irregular, identificavam-se densas faixas de fibrose com proliferação ductular, rodeando em parte nódulos de hepatócitos, intensa esclerose perisinusoidal e perivenular, moderada infiltração inflamatória nas faixas de fibrose e intraparenquimatosa constituída por mono e polimorfonucleados, numerosos corpos hialinos de Mallory a maioria com satelitose e esteatose macrovacuolar- Hepatite alcóolica com intensa esclerose difusa e cirrose.

Teve alta 8 semanas após o internamento, com parâmetros laboratoriais normalizados (Quadro 1), sendo referenciada à consulta de Gastreenterologia, medicada com anti-diabéticos orais e magnésio oral.

Quatro meses após o internamento apresentava discreta subicterícia das escleróticas, algumas aranhas vasculares na face e pescoço, mucosas coradas, auscultação cardíaca e pulmonar normais, abdomen com discreta circulação venosa colateral visível, hepatomegália de 4cm abaixo do rebordo costal, indolor, esplenomegália de 2cm, sem ascite. Laboratorialmente sem alterações, à excepção de glicemias elevadas, que necessitaram de manutenção de terapêutica com anti-diabéticos orais.

DISCUSSÃO

A hepatite aguda alcóolica é caracterizada por inflamação e necrose das células hepáticas. A causa específica da necrose celular, que pode ser focal ou difusa, é desconhecida, supondo-se que um ou mais metabolitos do álcool, em particular o acetaldeído, sejam os responsáveis pelas

lesões hepáticas relacionadas com o álcool¹. Pode assumir um variado espectro clínico: doentes com alterações patológicas ligeiras podem ser assintomáticos, por outro lado uma doença grave manifestada por icterícia, ascite, encefalopatia porto-sistêmica, e alterações bioquímicas importantes, pode ser fatal.

As alterações bioquímicas na Hepatite Aguda Alcoólica incluem usualmente elevações da bilirrubina total e directa, albumina sérica baixa, elevação do tempo de protrombina e podendo surgir alterações iónicas importantes. A TGO está habitualmente 2 vezes ou mais elevada que a TGP. A elevação da fosfatase alcalina é variável. Na história clínica verifica-se quase sempre uma ingesta marcada precedendo o aparecimento do quadro clínico, que inclui dores abdominais no hipocôndrio direito, febre, hepatomegália e leucocitose em maior ou menor grau.

No presente caso clínico o diagnóstico de Hepatite Aguda Alcoólica seria sem dúvida o diagnóstico a colocar em primeiro lugar não só atendendo aos antecedentes de forte ingestão de álcool, mas a todo o quadro clínico e laboratorial apresentado.

A grave hipomagnesiemia apresentada foi seguramente a responsável pela arritmia cardíaca do tipo *Torsade de Pointes*, tendo como adjuvante a hipocaliemia marcada, que poderia ser não só consequência da hipomagnesiemia, como igualmente dos vômitos persistentes que precederam o internamento.

O magnésio, segundo mais importante catião intracelular, após o potássio, tem um papel relevante no transporte do potássio para dentro das células e do sódio para fora das mesmas, sendo igualmente necessário como cofactor para a ATPase². A hipomagnesiemia encontra-se responsabilizada na gênese de diversas arritmias, encontrando-se referência na literatura a situações de hipomagnesiemia como causa de *Torsade de Pointes*^{3,4}.

A *Torsade de Pointes*, arritmia ventricular grave, encontra-se mais habitualmente relacionada com a administração de drogas que atrasam a repolarização ou com psicotrópicos, bem como com situações de aumento congénito do QT^{5,6}. Na terapêutica convencional descrita encontra-se

QUADRO 1 — Evolução laboratorial durante o internamento

	UTIC		Prednisona 40 mg/dia		B.H. 28.º dia	Firm Cort. 46.º dia	Alta
	D. Int	4.º Dia	12.º dia	15.º dia			
K (3,5-4,5 mEq/L)	2,5	4,1	3,9				4,1
Mg (1,2-2,4mEq/L)	1,4	3,8	2				2
TGO (5-40 Um/l)	202	91	90	75	46	65	21
TGP (5-35 Um/l)	30						8
Bil. 1' (0,0-0,25 mg%)		13,2	13,2	10,4	5,3	1,23	1,27
Bil. 30' (0,0-1,0 mg%)	6,76	15,39	19,1	15,1	8,7	2,7	1,7
F.A.	398	322	279	235	353	194	68
γIT (<30)	2155	1277	575			407	89
T. Port.	15,7/12	16,5/13	18,1/13			17,3/13	18/3
Albumina (3,0-4,6 g/dl)	3						4,5
Leucocitos	27800		34900			4900	7000
Neutrófilos	94						54

o uso de isoproterenol e de pace-makers auricular e ventricular, cujo mecanismo de acção é em ambos os casos idêntico: aumento da frequência cardíaca de modo a encurtar o período de repolarização. No entanto no primeiro caso o seu uso não é isento de riscos, podendo mesmo ser deletério, e no segundo caso a sua aplicação não é tão rápida quanto o necessário.

Recentemente encontra-se descrito na literatura o uso de sulfato de magnésio ($MgSO_4$) IV como terapêutica eficaz e segura da *Torsade de Pointes*, tendo-se revelado eficaz não só nos casos de *Torsade de Pointes* com hipomagnesiemia demonstrada mas também nos casos que apresentam níveis normais de magnesiemia. O $MgSO_4$ não altera a frequência cardíaca ou o intervalo QT o que implica não actuar a nível da repolarização atrasada; pensa-se que a sua acção no transporte de electrólitos pela membrana possa de algum modo estabilizar a repolarização sem a encurtar⁷, prevenindo deste modo eventuais circuitos de reentrada, responsáveis pela *Torsade de Pointes*².

As medidas terapêuticas gerais na Hepatite Aguda Alcoólica, incluem em primeiro lugar a abstinência alcoólica, bem como o suporte nutricional e a correcção de eventuais carências vitamínicas ou electrolíticas⁸. A resposta à terapêutica e o prognóstico estão dependentes do grau de lesão hepática. Em virtude do incompleto conhecimento da patogénese da doença hepática alcoólica, o tratamento da Hepatite Aguda Alcoólica tem sido em grande parte empírico. Os objectivos potenciais desse tratamento incluem a supressão da inflamação hepática, diminuição da formação de colagénio e estimulação da regeneração hepática, tendo sido para tal ensaiadas diversas terapêuticas, com especial relevo para a corticoterapia.

Em relação ao uso de corticoides na Hepatite Aguda Alcoólica a literatura não é concordante quanto aos eventuais benefícios, parecendo no entanto ser útil a sua utilização em doentes com Hepatite Aguda Alcoólica grave^{9,10,11}, que apresentem aumento da bilirrubinemia superior a 10mg/dl; aumento do tempo de protrombina superior a 5 seg/controlado e existência de EPS. Os ensaios com corticoides apontam para uma melhoria subjectiva do bem estar e um aumento do apetite que conduzem a uma melhor ingestão nutricional¹². Apesar da controversia considera-se que na doença ligeira e moderada os corticoides não demonstraram ser úteis, não afectando provavelmente a mortalidade a longo prazo, no entanto demonstrou-se algum benefício na doença grave com alguma melhoria a curto prazo¹³.

No presente caso, considerado grave, o uso de prednisona teve por base a existência de dois factores de mau

prognóstico: Tempo de protrombina=18,7/13seg (>5seg); bilirrubinemia=19,10mg/dl (>10mg/dl) dos atrás apontados. Através da análise discriminativa dos dados obtidos em vários ensaios efectuados, os investigadores desenvolveram uma fórmula de discriminação de funções ($4,6 \times \text{Tempo de protrombina} + \text{bilirrubina sérica}$), constituindo mau prognóstico valores superiores a 93⁸. O valor obtido nesta doente, através do cálculo pela anterior fórmula foi de 105. As alterações diabéticas registadas durante o internamento, terão provavelmente a ver com uma diabetes latente que foi desencadeada pela corticoterapia.

BIBLIOGRAFIA

- MADDREY W C: Alcoholic Hepatitis: Clinicopathologic Features and Therapy. Seminars in Liver disease: 1988; 8(1) 91-102.
- TZIVONI D, KEREN A, COHEN AM et al: Magnesium Therapy for Torsade de Pointes. The American Journal of Cardiology: 1984, 53: 528-530.
- TOPOL E J, LERMAN B B: Hypomagnesiemic Torsade de Pointes. The American Journal of Cardiology: 1983; 52: 1367-1368.
- CHADDA K D, LICHTEN E, GUPTA P: Hypomagnesiemia and Refractory Cardiac Arrhythmia in a Nondigitalized Patient. The American Journal of Cardiology; 1973, 31, 98-100.
- LAZZARA R: Amiodarone and Torsade de Pointes. Ann of Internal Med; 1989, 111: (7): 549-551.
- MATTIONI T A, ZHEUTLIN T A., SARMIENTO J J. et al: Amiodarone in Patients with Previous Drug-Mediated Torsade de Pointes. Ann of Internal Med 1989; 111: 574-580.
- SJÖGREN A, EDVINSSON L, FALLGREN B: Magnesium deficiency in coronary artery disease and cardiac arrhythmias. Journal of Internal Med: 1989; 226: 213-222.
- REYNOLDS T B., BENHAMOU J P, BLAKE J, NACCARATO R, ORREGO H: Treatment of acute alcoholic hepatitis. Gastroenterology International 1989; 2 (4): 208-216.
- CARITHERS R L, HERLONG F, DIEHL A M et al: Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. Ann of Internal Med 1989; 110: 685-690.
- RAMOND M J, POYNARD T, BENHAMOU J P et al: A Randomized trial of Prednisolone in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. Ne Eng J Med 1992; 326 (8): 507-512.
- DAURES J P, PERAY P, BORIES P et al: Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aigües. Gastroenterol Clin Biol. 1991; 15: 223-228.
- EZZELL J H, WERKMAN R F, DEAN P: Treatment of Alcoholic Hepatitis. The American Journal of Gastroenterology 1989, 84 (10): 1217-1221.
- MADDREY W C, CARITHERS R L, HERLOG H F et al: Prednisone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: results of a multicenter trial. Hepatology: 1986; 6 abst: 1202.