

Hepatite tóxica por interferon Beta-1a

Toxic hepatitis with interferon Beta-1a

Sara Drumond Freitas*, Helena Sarmento**, Glória Alves**, Jorge Cotter***

Resumo

O interferon beta-1a é um dos fármacos mais frequentemente utilizados no tratamento da esclerose múltipla. São conhecidos alguns dos seus efeitos adversos, tais como reacções cutâneas locais, elevação de enzimas hepáticas, aparecimento de *livedo reticularis*, positividade de auto-anticorpos e alterações hematológicas e neuropsiquiátricas.

Os autores descrevem o caso de uma doente com esclerose múltipla tratada com interferon beta-1a, que desenvolveu um quadro de hepatite aguda associada à introdução deste fármaco em duas ocasiões diferentes

A propósito deste caso clínico apresentamos uma revisão bibliográfica do tema

Palavras chave: hepatite tóxica, transaminases, interferon-beta, esclerose múltipla.

Abstract

Interferon beta-1a is one of the drugs, which is more frequently used among patients with multiple sclerosis. Some of the collateral effects of this drug are known, such as, injection site reactions, liver tests abnormalities, livedo reticularis, positivity to autoantibodies, haematological and neuropsychiatric abnormalities.

The authors report a case of a patient with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a, who developed an acute hepatitis, in two different occasions.

It was made a bibliographic research of this theme.

Key words: toxic hepatitis, liver tests, interferon-beta, multiple sclerosis.

Introdução

A disfunção hepatocelular ocorre frequentemente (cerca de 50 a 75%), nos doentes com esclerose múltipla (EM) tratados com *interferon beta-1a* (IfB1a). No entanto, os dados dos vários estudos em que participaram doentes com EM e com disfunção hepatocelular são limitados.¹

O IfB1a, de administração subcutânea (SC), 3 vezes por semana, é uma preparação proveniente de células ováricas de ratinhos chineses. As suas principais funções na EM são: 1) redução de recidivas; 2) diminuição da progressão radiológica; 3) redução da conversão da forma recidivante-remitente da EM na sua forma definitiva.²

São inúmeros os efeitos adversos provocados pelo IfB1a, nomeadamente aparecimento de fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis*, presença de auto-anticorpos, alterações hematológicas (exemplo: pancitopenia, anemia hemolítica), disfunção hepatocelular, síndrome gripal, reacção local à injeção e depressão. A hepatotoxicidade ao IfB1 manifesta-se pela elevação assintomática dos enzimas hepáticos, mas já têm sido descritos casos sintomáticos graves, nomeadamente em 2 doentes que necessitaram de ser submetidos a transplante hepático, por hepatite tóxica fulminante.²

O mecanismo de lesão não está claramente esclarecido. Sabe-se que o IfB1a interfere com o Citocromo P450, pela diminuição da actividade de isoenzimas, e interfere com a metabolização de outras drogas. A associação do IfB1a com determinadas drogas, como, por exemplo, metilprednisolona, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas e contraceptivos orais, potencia a sua hepatotoxicidade.^{2,3}

A literatura é parca no que diz respeito ao número exacto de casos descritos de hepatotoxicidade ao IfB1a, porque estes não são devidamente declarados às entidades que são responsáveis por essa supervisão. Foi possível apurar que nos Estados Unidos da América a hepatite tóxica é a principal causa de hepatite

*Interna do Complementar de Medicina Interna

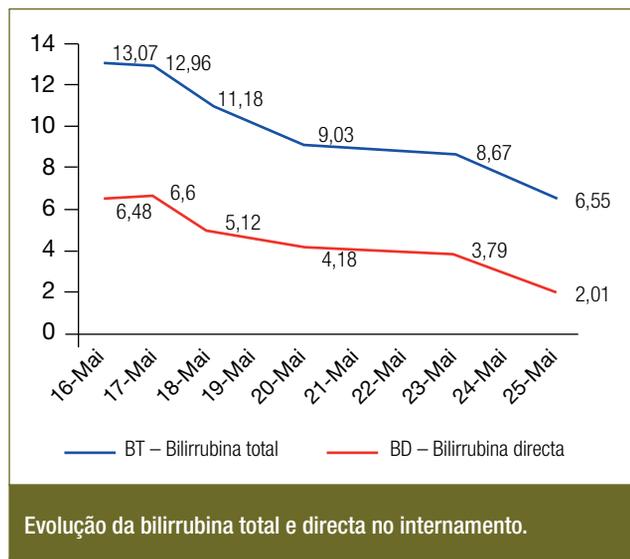
**Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

***Chefe de Serviço e Director do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

Recebido para publicação a 03.07.07

Aceite para publicação a 10.04.09



Evolução da bilirrubina total e directa no internamento.

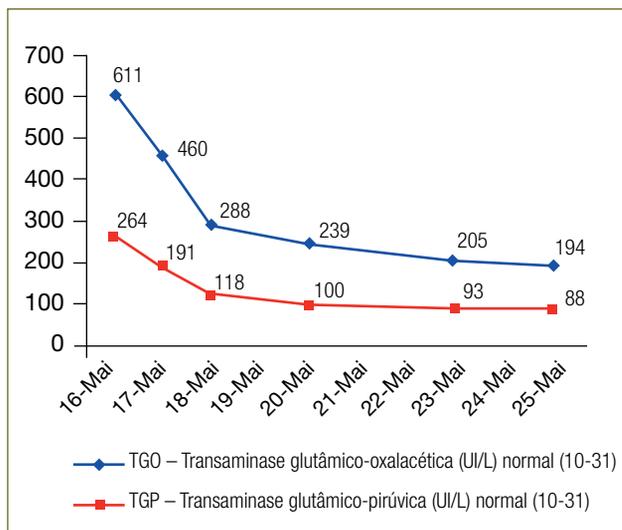
FIG. 1

aguda fulminante, com necessidade de transplante hepático.¹

Caso clínico

Mulher, 40 anos, caucasiana, casada, reformada, natural e residente na Trofa, com antecedentes pessoais conhecidos de EM diagnosticados em Novembro de 2004, medicada com Ifb1a (3x/sem, SC); 4 internamentos no Serviço de Neurologia (Novembro de 2004 até Abril 2005), por surtos de EM tratados com metilprednisolona; uso de contraceptivo oral (CO); Plano Nacional de Vacinação actualizado; negava uso de drogas ilícitas ou comportamentos sexuais de risco.

Iniciou, 7 dias antes da sua admissão hospitalar, astenia e colúria. Três dias antes da sua vinda ao Serviço de Urgência (SU) surgiram escleróticas ictericas e equimoses fáceis. A 16/5/2005 recorreu ao SU e foi internada. Desde o início da sintomatologia, negava artralguas, rash, perdas hemáticas visíveis, prurido, febre, vômitos ou dor abdominal. Não teve alterações da frequência, consistência ou coloração das fezes, negava ainda consumo de cogumelos ou ingestão de água não potável. Ao exame objectivo apresentava-se consciente, colaborante e orientada, corada e hidratada, com icterícia da pele e escleróticas; sem *flapping* e exame neurológico sem focalizações; auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações; abdómen com fígado palpável 3 cm abaixo do bordo costal na linha médio-clavicular direita; apirética,



Evolução das transaminases no internamento.

FIG. 2

normotensa e eupneica. Dos exames realizados após a admissão há a destacar plaquetas de 100 000/ul (150-350 000/ul); função renal normal (clearance creatinina calculada: 101 ml/min); TGO/TGP: 611/264 UI/L (N: 10-31); bilirrubina total (BT): 13,07 mg/dl (N < 1) e directa (BD): 6,48 mg/dl (N < 0,2); fosfatase alcalina e GGT normais; tempo de protrombina (PT): 16,2' (10,5'-13,5'); ecografia abdominal: "fígado de dimensões no limite superior do normal, com cerca de 15 cm, com textura do parênquima heterogéneo, sem lesões nodulares. Vesícula biliar alitiásica. Sem líquido livre". Foi internada no Serviço de Medicina Interna por hepatite aguda com alterações das provas de coagulação. Foi suspenso Ifb1a e CO.

Na 1ª semana de internamento manteve colúria e icterícia, sem aparecimento de outras queixas, com exame objectivo sobreponível ao da admissão e parâmetros vitais estáveis. Analiticamente apresentou redução gradual dos níveis dos enzimas hepáticos e de bilirrubinemia (Fig. 1 e 2) e normalização do estudo de coagulação. Do estudo efectuado para investigação etiológica há a destacar negatividade para infecções (vírus da hepatite A, B, C, E, HIV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpes simplex 1 e 2, toxoplasmose, reacções de Wright, Widal e Paul-Bunell) e para auto-imunidade (anticorpos antinucleares, antiDNA-ds, antiSm, antiSSA/SSB, antimitocondriais, antiRNP, antimúsculo liso, antiLKM). O proteinograma, ciné-

tica de ferro, ceruloplasmina e alfa₁-antitripsina eram normais. Teve alta clínica a 25/5/2005, orientada para a Consulta Externa de Medicina Interna, com indicação para manter suspensão do IfB1a e CO.

O Neurologista Assistente reiniciou IfB1a em Agosto 2005. Manteve-se assintomática durante 4 meses, altura em que iniciou náuseas, vômitos, icterícia das escleróticas e colúria, quadro que a conduziu ao SU. Negava febre, alterações cutâneas ou da coloração das fezes, emagrecimento ou queixas algicas. Objectivamente apresentava escleróticas ictericas, com restante avaliação normal. Do ponto de vista analítico, tinha trombocitopenia-103 000/μl (150-350 000/μl), TGO/TGP: 1013/975 UI/L (N:10-31), BT: 8,48 mg/dl (N<1) e BD: 4,78 mg/dl (N<0,2); fosfatase alcalina, GGT, albumina e proteínas totais dentro dos níveis da normalidade. Tempo de protrombina: 17,7 (10,5-13,5). Realizou ecografia abdominal, que não demonstrou alterações. Foi internada por hepatite aguda com alterações da coagulação e foi suspenso IfB1a. Na 1ª semana de internamento manteve, colúria e iniciou prurido generalizado. Repetiu estudo etiológico, com exclusão de causas infecciosas, metabólicas, vasculares e auto-ímmunes. Analiticamente houve uma deterioração gradual dos testes hepáticos, com valores de BT a variar entre 8,49 e 25,42 mg/dl (N<1), TGO: 804-1013 UI/L, TGP: 537-975 UI/L, PT:17'-19,9' (10,5'-13,5'). Por apresentar hepatite aguda com critérios de gravidade traduzida por BT>3 mg/dl, albumina sérica:3-3,5 g/dl, PT>6', embora sem ascite ou encefalopatia, foi contactado Centro de Transplante Hepático, que aconselhou atitude expectante e vigilância analítica diária. Na 2ª semana manteve-se clinicamente estável. Foi observada por Oftalmologista, que excluiu a presença de anéis de Kayser-Fleischer, e constatou-se um resultado normal do doseamento do cobre urinário. Do ponto de vista analítico e com as alterações descritas anteriormente, a atitude médica manteve-se expectante. Na 3ª semana de internamento não referia queixas “de novo” e o exame objectivo era semelhante. Realizou-se biopsia hepática, que revelou “arquitetura trabecular preservada, espaços porta com moderada fibrose, proliferação ductular e infiltrado inflamatório polimorfo, com alguns eosinófilos e linfócitos. Não foram identificadas colestase, esteatose, siderose ou necrose. Alterações no parênquima hepático compatível com hepatite tóxica/medicamentosa”. Teve alta clínica, com realização de controlo analítico quinzenal, e

suspensão do IfB1a. Actualmente, mantém-se assintomática e analiticamente com função hepática normal. Iniciou acetato de glatiramerio dirigido à EM.

Discussão

Perante um quadro clínico de hepatite aguda com alterações da coagulação deverão ser colocadas várias hipóteses de diagnóstico, de acordo com a história e suspeição clínica. É importante pensar nas causas mais frequentes, nomeadamente nas causas infecciosas (vírus da hepatite A, B, C, D, E; HIV; citomegalovírus; Epstein-Barr; herpes simplex), consumo de álcool, doenças metabólicas/genéticas (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de α₁ antitripsina), patologia sistémica (tuberculose, sarcoidose, amiloidose), etiologia auto-ímmune (hepatite auto-ímmune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante), consumo ou exposição a tóxicos e outras causas menos frequentes (síndrome paraneoplásica, colestase intra-hepática familiar, síndrome Budd-Chiari).⁴

Embora a hepatotoxicidade relacionada com drogas seja rara, com incidências que variam entre 1/10 000 e 1/100 000 habitantes/ano, é verdade que se torna difícil a determinação real da sua incidência, devido à dificuldade no seu diagnóstico e à não referência dos casos detectados às entidades reguladoras.¹

O risco de hepatotoxicidade está descrito como sendo superior nos adultos (> 50 anos), mulheres, obesos e mal nutridos e com o uso concomitante de outras drogas (exemplo: metilprednisolona, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas e contraceptivos orais).^{1,5}

Os mecanismos etiopatogénicos implicados poderão ser previsíveis, de acordo com as drogas utilizadas. As 3 formas conhecidas de lesão hepática são as seguintes: 1 – citólise hepática, com elevação das transaminases (TGP 3 vezes superior ao normal). Exemplos: isoniazida, troglitazona; 2 – colestase, com elevação de fosfatase alcalina (2 vezes acima do normal) e bilirrubina total (2 vezes acima do normal). Exemplos: amoxicilina/ácido clavulânico, clorpromazina; 3 – Misto, com elevação de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina total. Exemplos: fenitoína, nitrofurantoína.^{1,3} Sabe-se que, quando a lesão hepática provoca icterícia, a taxa de mortalidade pode atingir valores de 10 a 50%, com uma maior probabilidade de necessitar dum transplante hepático.¹

A hepatite tóxica directa é doso-dependente, com um curto período de latência desde a expo-

sição até lesão hepática, embora as manifestações clínicas possam surgir após 24-48h da introdução do fármaco. Nas reacções idiossincrásicas a hepatite é imprevisível, não é dose-dependente e pode surgir após um período longo de exposição. O mecanismo patogénico subjacente nas reacções idiossincrásicas não é conhecido na sua totalidade, mas sabe-se que será um processo imunomediado, com a formação de um neoantígeno (componente celular ligado a metabolitos). Julga-se que este último mecanismo estará implicado na patogénese da hepatotoxicidade provocada pelo IfB1a.⁴

O diagnóstico é difícil de firmar, e passa pela exclusão de outras causas referidas anteriormente. Devem ser utilizadas combinações de vários exames, nomeadamente serológicos, imagiológicos e histológicos.^{1,4} Na maior parte dos casos o tratamento consiste na suspensão do fármaco e instituição de medidas de suporte. A resolução geralmente é completa, mas pode levar semanas a meses, até à normalização analítica. No entanto, há raros casos descritos de progressão para lesão/doença hepática crónica.¹⁻⁵ O IfB1a é responsável pela elevação de transaminases em 59% dos doentes ao fim de 6 meses, em 64% aos 12 meses e em 67% aos 24 meses. Estes aumentos enzimáticos costumam ser assintomáticos e doso-independentes.^{2,5,6} No entanto, a disfunção hepática não é específica do IfB1a, mas sim um efeito de classe. Foram igualmente documentados casos de hepatotoxicidade com IfB1b, embora estas alterações sejam transitórias e menos severas.^{3,5}

A associação do IfB1a com a metilprednisolona proporciona uma maior probabilidade de aparecimento de efeitos adversos.⁶ Esta combinação torna-se problemática, principalmente nos doentes com EM, uma vez que os surtos/recidivas da doença costumam ser controlados com metilprednisolona EV. Outra situação potenciadora de hepatotoxicidade ao IfB1a é o uso concomitante de paracetamol, para alívio sintomático dos sintomas “gripais” do IfB1a.^{3,5,6}

No caso apresentado, houve uma 1ª reacção hepatotóxica 6 meses após o início do IfB1a, numa doente que utilizava concomitantemente CO, que teve 4 surtos de EM controlados com metilprednisolona. Sabe-se que após uma 1ª reacção tóxica ao IfB1a há produção de anticorpos, por um processo de sensibilização/imunomediação, que posteriormente são reactivados com a reintrodução do IfB1a. Previsivelmente, o 2º contacto com IfB1a provocou uma

resposta exuberante do organismo, com indicadores de gravidade analítica, que despoletaram a hipótese da necessidade de um eventual transplante hepático. A nossa conduta clínica passou desde início, nas duas ocasiões, pela suspensão do(s) fármaco(s), nas duas ocasiões e instituição de medidas de suporte.

Conclusão

Nos nossos dias torna-se fundamental e crucial uma forte suspeita clínica, que permita uma correcta conduta médica que nos leve a um diagnóstico rápido e correcto perante uma hepatite tóxica. Após firmar este diagnóstico é importante a evicção do agente etiológico e posterior explicação ao doente da necessidade de suspensão de um fármaco, que deveria ter um efeito terapêutico e não tóxico.

É importante reter que na maior parte destes casos há uma evolução benigna, mas deveremos ter sempre em conta os casos excepcionais, que poderão precipitar uma forma grave de manifestação. ■

Bibliografia

1. Navarro VJ, Senior JR. Current Concepts. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-739.
2. Gordon SF, Yves G, Enrica A, Alain M et al. Hepatic Reactions During Treatment of Multiple Sclerosis. Incidence and Clinical Significance. *Drug Safety* 2003; 26 (11): 815-827.
3. Tremlett H, Yoshida E, Oger J. Liver Injury Associated With the beta-Interferons for MS. A comparison between three products. *NEUROLOGY* 2004; 62: 628-631.
4. Jules LD, Kurt JH. Toxic and drug-induced hepatitis. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th edition, McGraw-Hill 2008; 1949-1955.
5. Willis M. Drug Induced Hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: S83-S89.
6. Tremlett H, Oger J. Elevated aminotransferases during treatment with interferon-beta for multiple sclerosis: actions and outcomes. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 298-301.