

Hepatite aguda medicamentosa tratada com corticoesteróides – caso clínico

Drug-induced hepatitis treated with corticosteroids – a clinical case report

Anabela Oliveira*, Sandra Rodrigues*, Gorete Jesus*, Rosa Jorge**

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo feminino, 46 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes, que foi medicada com cefuroxima acetil e nimesulide. Quinze dias depois desenvolveu quadro de mal estar geral, astenia, icterícia e colúria.

Aquando do internamento, apresentava elevação das aminotransferases (ALT= 1747 UI/l) e hiperbilirrubinemia (Bil. total = 4.6 mg/dl). Na evolução do quadro, houve agravamento da icterícia tendo a bilirrubina total atingido os 18,5 mg/dl.

Na investigação etiológica da hepatopatia, foram excluídos os agentes víricos e bacterianos, bem como causas auto-imunes e metabólicas. A biópsia hepática foi compatível com Hepatite Aguda. Colocada a hipótese diagnóstica de hepatite aguda iatrogénica, procedeu-se à suspensão dos fármacos, não se verificando, contudo, resolução do quadro. Após introdução de corticóides assistiu-se a rápida melhoria sintomática e analítica.

Os autores apresentam uma revisão da patogenia das hepatites medicamentosas e fazem a discussão deste caso de hepatite aguda, provavelmente secundário ao nimesulide. Revêem, ainda, a literatura relativamente ao uso de corticoesteróides nas hepatites induzidas por drogas.

Palavras chave: hepatite medicamentosa, nimesulide, corticoesteróides.

Abstract

The authors report the case of a 46 year-old female, with no relevant pathological background, who was prescribed cefuroxime axetil and nimesulide, and fifteen days later, developed general malaise, asthenia, jaundice and coluria.

On being hospitalized, the patient showed an increase of transaminases (ALT= 1747 UI/l) and hyperbilirubinaemia (total bil. = 4.6 mg/dl). As the condition evolved, the jaundice became worse and the total bilirubin reached 18.5 mg/dl.

The aetiological investigation of the patient's liver disease excluded the most common bacterial and viral agents, as well as the autoimmune and metabolic causes. Liver biopsy was compatible with Acute Hepatitis. With the hypothesis of acute iatrogenic hepatitis being considered, all drugs were suspended. The clinical picture remained unresolved and corticotherapy was introduced with good clinical results.

The authors made a revision of the pathogenesis of drug-induced hepatitis and they discuss this case of acute hepatitis caused by nimesulide. They also review the use of corticotherapy in drug-induced hepatitis.

Key words: drug-induced hepatitis, nimesulide, corticosteroids.

Introdução

As hepatites medicamentosas constituem um efeito adverso raro, mas significativo, de alguns fármacos de uso comum na prática clínica. Cerca de 10% das hepatites agudas internadas, e 25% das hepatites fulminantes, têm etiologia medicamentosa¹.

O diagnóstico é de presunção, apresentando múltiplas dificuldades. A sua execução é, contudo, de grande importância, uma vez que tem implicações individuais e epidemiológicas. Casos há em que a reexposição de indivíduos susceptíveis ao fármaco, leva a hepatite aguda de curso fulminante.

Os autores descrevem um caso clínico de hepatite aguda, provavelmente induzida por nimesulide, cuja resolução clínica e laboratorial não ocorreu após a suspensão do fármaco, motivo pelo qual se procedeu à introdução de corticoesteróides ao 26º dia, com excelentes resultados.

*Interna do Complementar de Medicina Interna.

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

Serviço de Medicina II do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro.

Recebido para publicação a 04.03.04

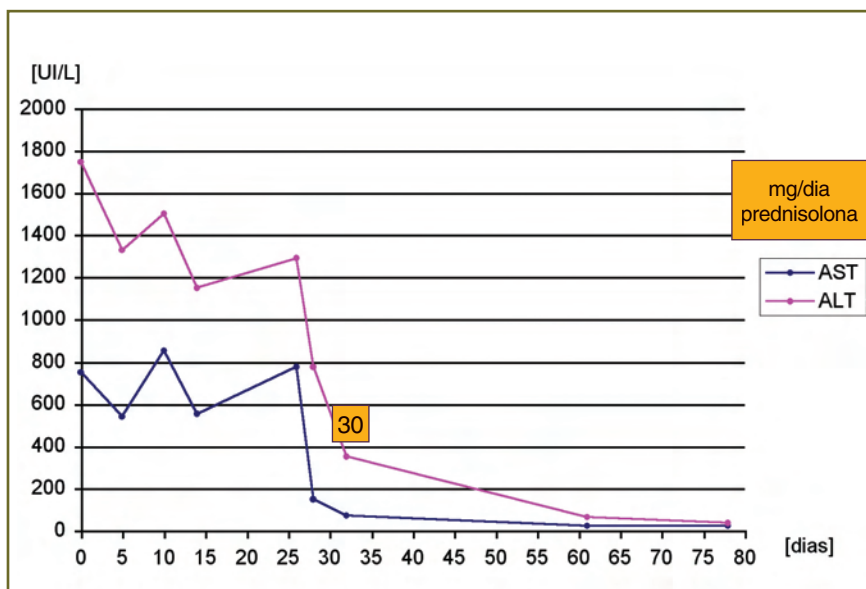
Aceite para publicação a 25.10.04

Caso clínico

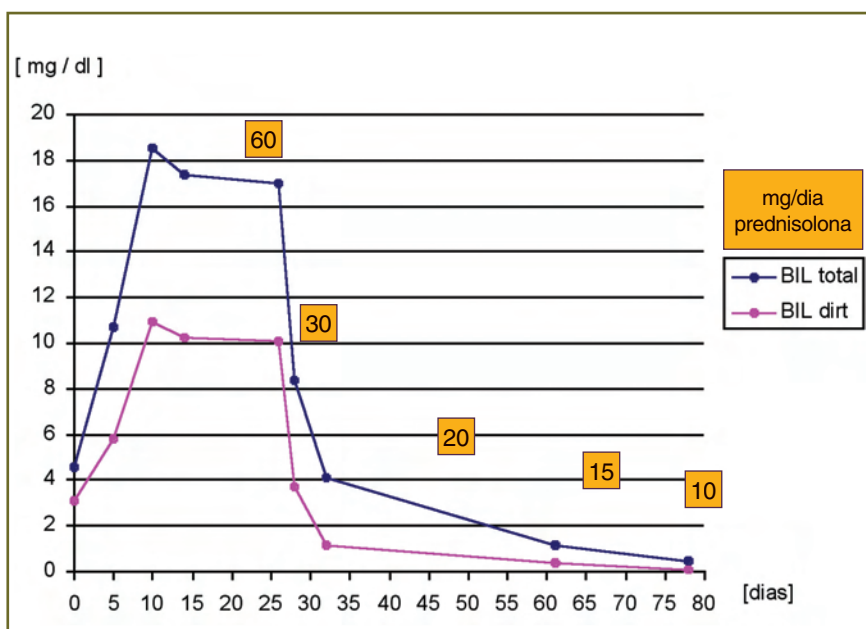
Doente do sexo feminino, de 46 anos, raça branca, admitida no nosso Serviço de Medicina Interna por mal estar, dor no hipocôndrio direito e colúria, a 24 de Agosto de 2000. Quinze dias antes, fora medicada com nimesulide, 200 mg por dia, e cefuroxima acetil, 250 mg duas vezes por dia, por faringite aguda, com resolução do quadro. Oito dias mais tarde, a doente iniciou artralguas e *rash* cutâneo da face e tronco, ambos transitórios, e mal estar, sintomas que a levaram a continuar a toma de nimesulide 200 mg/24 horas.

Não apresentava factores de risco para hepatites víricas, história de alcoolismo ou de hepatopatia anterior, nem outros antecedentes patológicos relevantes. Estava medicada desde há vários anos com contraceptivo oral (gestodeno 0,075 mg + etinilestradiol 0,03 mg) e alprazolam 0,25 mg por dia. Exames laboratoriais, anteriormente efectuados, não apresentavam alterações hematológicas ou bioquímicas.

Ao exame objectivo, a doente estava apirética e apresentava icterícia ligeira da pele e mucosas. Não havia sinais de encefalopatia hepática ou de hepatopatia crónica. A palpação abdominal revelava, apenas, dor no hipocôndrio direito. Os exames laboratoriais não demonstraram alterações no hemograma, nomeadamente eosinofilia. O tempo de protrombina era de 12,4 segundos para um controlo de 11,7 segundos. A bilirrubina sérica total era de 4,6 mg/dl, e a sua fracção conjugada de 3,06 mg/dl. Os valores da AST e da ALT eram, respectivamente, 21 e 43 vezes os limites superiores do normal (Fig. 1 e 2). A fosfatase alcalina e a gama-GT apresentavam valores no limite superior da normalidade. A glicemia, o colesterol e



Evolução temporal das transaminases.

FIG. 1

Evolução temporal da bilirrubina.

FIG. 2

triglicerídeos séricos eram normais.

Para a investigação etiológica do quadro, foram pedidas serologias para vírus das Hepatites A, B e C (Ac anti VHA; Ag HBs, Ag Hbe, Ac anti HBc Ig M e Ig G, Ac anti HBs; Ac anti VHC), cytomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus Herpes simplex tipo I e II, que se

revelaram negativas. A pesquisa de RNA do vírus da hepatite C, por PCR (Polimerase Chain Reaction), foi negativa. Serologias para *Toxoplasma gondii*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, *Mycoplasma pneumoniae* e a pesquisa de anticorpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-mitocôndriais, anti-microsossomais, anti LKM e ANCA, revelaram-se negativas. O estudo do metabolismo do ferro não mostrou alterações, excepto a ferritina, cujo valor era de 1118,8 ng/ml. A ceruloplasmina e cobre séricos, bem como o cobre urinário (urina de 24h) eram normais. A ecografia abdominal não evidenciou alterações a nível hepatobiliar, nem lesões nos restantes quadrantes do abdómen.

A biópsia hepática por punção transparietal revelou: «infiltrado inflamatório difuso com predomínio de células mononucleares; hipertrofia das células de Kupffer; hepatócitos balonizados com raros corpos acidófilos. Espaços porta com abundante infiltrado inflamatório linfocitário, sem fibrose significativa».

Colocada a hipótese de hepatite de causa medicamentosa suspenderam-se, à data de admissão, todos os fármacos em curso. Porém, apesar de um ligeiro decréscimo, as aminotransferases mantiveram-se elevadas (ao 26º dia, a AST e a ALT eram respectivamente 22 e 36 vezes os valores normais) com incremento da bilirrubinemia total até 18,5 mg/dl ao 10º dia, tendo mantido, posteriormente, um planalto de cerca de 17 mg/dl.

Perante esta evolução, tendo sido excluída a etiologia infecciosa, e considerado o diagnóstico de hepatite medicamentosa de tipo II, decidiu-se pela introdução de prednisolona 1 mg/kg de peso/dia ao 26º dia de internamento. Houve, então, melhoria clínica e laboratorial significativa (*Fig. 1 e 2*), tendo a doente alta hospitalar sete dias mais tarde, com os seguintes valores laboratoriais: AST - 73 UI/l, ALT - 352 UI/l, bilirubina total - 4,1 mg/dl e a sua fracção directa 1,2 mg/dl. Iniciou ainda durante o internamento redução da corticoterapia para 30 mg/dia (0,5 mg/kg/dia), mantendo a partir daí uma redução mais gradual. Após normalização dos parâmetros analíticos (aos 78 dias), manteve desmame de prednisolona durante mais 2 meses. Em cerca de 3 anos de seguimento na consulta externa, não se verificou recidiva da doença.

Após suspensão dos corticoesteróides, efectuou Teste de Transformação Linfoblástica, que se revelou positivo para o nimesulide.

Discussão

As hepatopatias causadas por fármacos classificam-se

em dois tipos:¹

Tipo I a hepatotoxicidade é dose dependente e atinge a maioria dos indivíduos expostos ao fármaco na mesma dose (toxicidade previsível). O exemplo clássico de hepatotóxico com estas características é o paracetamol.

Tipo II a hepatotoxicidade é independente da dose administrada e atinge apenas indivíduos susceptíveis. A sua patogenia parece envolver um mecanismo metabólico idiossincrásico,^{1,2,3} em que vias metabólicas aberrantes levam à produção de metabolitos reactivos, tóxicos directos ou que se ligam a macromoléculas, formando neo-antígenos. Estes neo-antígenos são responsáveis pela resposta imunológica induzida.

O diagnóstico das Hepatites Medicamentosas de Tipo II é difícil, necessitando da exclusão de outras etiologias. Além disso, é um diagnóstico presumido uma vez que o teste de maior valor preditivo seria o da reexposição ao fármaco, contra-indicado na maioria dos casos.^{4,5}

No caso apresentado foi feito o diagnóstico de hepatite aguda de causa medicamentosa. Tal baseou-se na exclusão de outras causas de hepatite aguda e na relação temporal entre a ingestão do fármaco e o início dos sintomas. A hepatite B aguda é a causa mais frequente de hepatite grave e fulminante. Sabendo que o Ag HBs é positivo precocemente,⁶ precedendo os sintomas e a elevação das aminotransferases, não se considerou relevante a pesquisa de DNA do VHB no caso descrito. Este teste permitiria excluir infecção por mutantes do pre S e pre-core⁷ que, nesta doente, sem factores de risco, seria improvável.

Apoiando também a etiologia medicamentosa do quadro, o score obtido pela Clinical Diagnostic Scale,⁸ foi de 10 para as drogas recentemente introduzidas. Este considera como possível a etiologia medicamentosa, com uma sensibilidade superior a 70% e uma especificidade superior a 98%.⁸

A literatura refere as cefalosporinas como causa rara de hepatopatia por hipersensibilidade.⁹ Quanto ao nimesulide, existem vários relatos de hepatite tóxica^{2,4,5,10} com lesão de predomínio, ora hepatocitário, ora colestático. No caso apresentado, o padrão bioquímico da hepatopatia, com base na fórmula adaptada de Danan,¹ era de tipo hepatocelular. Este padrão é apoiado pelos achados da biópsia hepática. É, também aquele que, habitualmente, afecta o sexo feminino,² e parece correlacionar-se com o mecanismo metabólico idiossincrásico.^{1,2,3}

O teste de transformação linfoblástica¹, que se revelou positivo para o nimesulide, sugere que seja esta a droga responsável pelo quadro. Contudo, é impossível saber se a concomitante ingestão de cefuroxima acetil, e mesmo do anticoncepcional oral, influenciou a hepatotoxicidade daquele inibidor selectivo da ciclooxigenase de tipo II. O teste de reexposição à droga não deve, como na maioria dos casos ser equacionada, uma vez que, no caso do nimesulide, a re-exposição pode ser responsável por hepatite aguda de evolução fulminante.^{4,5}

No caso apresentado, a resolução clínica e analítica não foi obtida com a suspensão dos fármacos, ao contrário do que habitualmente acontece.^{1,2,8} O uso de glucocorticóides no tratamento de hepatites relacionadas com fármacos, está referenciado na *Medline* em três situações:

- 1) Nas hepatites auto-ímmunes (com anticorpos anti-nucleares positivos) induzidas por fármacos como a minociclina¹¹ e o pemoline.¹²
- 2) Num doente que desenvolveu hepatite aguda e anemia hemolítica auto-ímmune após ceftriaxone,¹³ em que a introdução de corticoesteróides visava o controlo da manifestação hematológica. Verificou-se resolução concomitante e rápida da hepatite aguda.
- 3) Num doente VIH positivo medicado com anti-retrovirais incluindo a nevirapina, e que desenvolveu *rash* maculopapular e hepatite aguda.¹⁴ Neste caso o agravamento progressivo da insuficiência hepática em doente não passível de transplante, motivou a introdução de corticóides, com melhoria clínica notada logo às 24 horas.

Além disso, os corticoesteróides são vulgarmente utilizados, e com resultados positivos, noutras manifestações de hipersensibilidade medicamentosa, como cutâneas (urticária, síndrome de Steven Johnson, etc),¹⁴ hematológicas (anemia aplástica, anemia hemolítica auto-ímmune, etc).¹³

No caso apresentado, o episódio transitório de *rash* e atalguas reforça a hipótese de um mecanismo de hepatotoxicidade idiossincrásica imunomediada.^{1,2} O nimesulide tem sido implicado neste tipo de hepatites. Com base nesta patogenia, nos casos descritos na literatura e no facto de não haver resolução analítica após a suspensão das drogas, decidiu-se, pela introdução de prednisolona. A resposta clínica e analítica obteve-se rapidamente (*Fig. 1 e 2*), tal como observado nos casos descritos em 2) e 3).

A literatura descreve alguns casos de uso de

substâncias em hepatites tóxicas de tipo I (como a N-acetilcisteína na hepatite tóxica secundária ao paracetamol) ou de tipo II com predomínio colestativo (ácido ursodesoxicólico,¹⁵ colestiramina,¹⁵). A forma de actuação das últimas não está cabalmente esclarecida e o seu uso não é consensual.

A prednisolona introduzida a 1 mg/kg/dia foi reduzida de forma progressiva e suspensa dois meses após a normalização dos enzimas hepáticos. Esta atitude teve como base a ausência do agente desencadeante (nimesulide) e de marcadores de imunológicos sugestivos de processo auto-ímmune subjacente. Não houve recidiva da doença em três anos de seguimento na consulta externa.

Conclusão

As hepatites medicamentosas de tipo II surgem, em indivíduos susceptíveis, por mecanismo metabólico idiossincrásico ou por mecanismo de hipersensibilidade imunomediada.¹ Ambos estão descritos como possíveis na hepatotoxicidade induzida pelo nimesulide.^{2,4}

O uso de corticoesteróides, efectuado com o objectivo de bloquear os mecanismos imunológicos subjacentes, está descrito na literatura em poucas situações, sendo necessários mais dados para o considerar válido na terapêutica das hepatites medicamentosas, sobretudo nos casos de evolução arrastada após suspensão do fármaco, ou naqueles que desenvolvem um curso fulminante. ■

Bibliografia

1. Maria VA, Victorino RM. Hepatites medicamentosas por hipersensibilidade. *Revista Port. Imunoalergol* 1994; 2(3):151-158.
2. Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J et al. Nimesulide – induced acute hepatitis: evidence from six cases. *Journal of Hepatology* 1998; 29(1): 135-141.
3. Romero G, Santos MN, Fernández MAO et al. Acute cholestatic hepatitis induced by nimesulide. *Liver* 1999; 19(2): 164-165.
4. Ferreira C, Vivas S, Jorquera F et al. Hepatitis tóxica por nimesulida, presentación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:428-430.
5. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, González M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *Journal of Hepatology* 2000; 32:174.
6. LoK ASF. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection. *UpToDate Online* 12.2
7. Goldberg E, Chopra S. Fulminant hepatic failure: Definition; etiology; and prognostic. *UpToDate Online* 12.2
8. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *Journal of Hepatology* 2000; 33 :949-952.
9. Eggleston SM, Belandres MM. Jaundice associated with cephalosporin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19 (7-8): 553-555.
10. Oliveira JR, Correia J, Silvestre F, Meirelles A, Amaral B. Hepatite aigüe grave très probablement induite par le nimésulide. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:592-593.

11. Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. Report of four cases and comparison with autoimmune hepatitis. *AM J Clin Pathol* 2000; 114(4): 591-598.
12. Sterling MJ, Kane M, Grace ND. Pemoline-induced autoimmune hepatitis. *AM J Gastroenterol* 1996; 91(10): 2233-2234.
13. Hansen RM, Varma RR, Hanson GA. Gold induced hepatitis and pure red cell aplasia. Complete recovery after corticosteroid and N-acetylcysteine therapy. *The Journal of Rheumatology* 1991;18(8): 1251-1253.
14. Leitze Z, Nadeem A, Choudhary ZS et al. Nevirapine – induced hepatitis treated with corticosteroids? *AIDS* 1998; 12 (9): 1115-1117.
15. Tani M, Hayashi Y, Okamoto S et al. Rapid improvement of icterus and pruritus by the oral administration of colestiramide in two cases of drug-induced hepatitis. *Intern Med* 2001;40 (11): 1098-1103.