
Caso Clínico / Clinical Case

DUPLA HEPATITE AGUDA POR VÍRUS DA HEPATITE C

A. CRUZ, S. C. LIMA, J. COTTER

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de um doente toxicómano, com diagnóstico de hepatite aguda por vírus da hepatite C (genótipo 3a). Após iniciar tratamento com interferão alfa 2b e se assistir a uma boa resposta terapêutica, às 12 semanas de tratamento verificou-se um súbito agravamento, cuja investigação mostrou tratar-se de nova hepatite aguda por vírus C (genótipo 1a). O doente tinha mantido consumo de drogas intravenosas. A continuação da terapêutica anteriormente iniciada levou à recuperação clínica e analítica. Aos 6 meses de tratamento, teve aquela de ser interrompida devido a depressão grave. Apesar disto, na avaliação trinta e seis meses após suspensão da terapêutica, o doente mantinha-se assintomático, com aminotransferases normais e determinação negativa do RNA do vírus da hepatite C.

Os autores destacam a raridade do caso, nomeadamente a dupla infecção aguda sequencial por diferentes genótipos do vírus da hepatite C e o facto da segunda infecção ocorrer em pleno período de tratamento com interferão, salientando-se mais uma vez a reconhecida importância da abstinência de consumo de drogas.

Summary

The authors report a case of an intravenous drug user diagnosed with acute hepatitis C virus (genotype 3a). After initial improvement when treatment was begun, sudden decompensation occurred, compatible with the onset of a new acute hepatitis C virus (genotype 1a). The patient had continued using intravenous drugs. Clinical recovery and normalisation of laboratory values were achieved with continuation of the initial therapy. Six months later, treatment had to be discontinued because of the patient's severe depression. Nevertheless, thirty-six months after treatment was stopped, serum HCV RNA levels were undetectable, ALT levels were normal and the patient was symptom free.

This case shows a rare clinical course, namely double acute sequential infection by different genotypes of hepatitis C virus with the second infection occurring during treatment with interferon. This once again highlights the importance of drug abstinence.

*GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 287-290***INTRODUÇÃO**

O vírus da hepatite C afecta milhões de pessoas, estando estimada uma prevalência de cerca de 3% na população mundial (1).

Os grupos com prevalência superior à da população geral incluem os hemofílicos, os hemodializados, os utilizadores de drogas endovenosas, aqueles com múltiplos parceiros sexuais e doenças sexualmente transmissíveis e aqueles com história de transfusão prévia a 1989. Desde essa data, na sequência da identificação do vírus, tem-se verificado uma diminuição da sua incidência, conseqüente ao rastreio dos doadores de sangue.

O vírus da hepatite C é responsável por cerca de 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crónica, 40% dos casos de cirrose hepá-

tica, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular e 30% dos transplantes hepáticos realizados em países desenvolvidos (2). Estes números são indicativos do importante impacto do vírus da hepatite C em termos de saúde pública.

A maioria das infecções agudas são assintomáticas sendo por isso difícil e muitas vezes tardio o diagnóstico, processando-se a evolução para a cronicidade em cerca de 50-84% dos casos (3). Essa taxa de evolução para a cronicidade parece ser reduzida de forma significativa pela terapêutica antivírica precoce, permanecendo controverso se todos os doentes devem ser tratados e quando.

Não existe até à presente data terapêutica "standard" estabelecida para a infecção aguda pelo vírus da hepatite C, sobretudo porque todos os estudos publicados incluem um número reduzido de doen-

tes e são estudos não controlados. São também muito heterogêneos nas características dos doentes, na dose e duração do tratamento, no “follow-up” e nos critérios utilizados para definir eficácia e segurança.

CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino, 17 anos, caucasiano, solteiro, estudante, natural e residente em Portugal. Referenciado à Consulta de Gastrenterologia e Hepatologia por alteração das provas hepáticas “de novo”. Apresentava queixas de astenia, anorexia e emagrecimento com três semanas de evolução.

Dos antecedentes pessoais havia a referir a utilização de drogas intravenosas, com consumo activo. O consumo de álcool era negligenciável, não se encontrava sob qualquer terapêutica e não existia história de transfusões sanguíneas.

O exame objectivo não apresentava alterações.

Era portador de análises do ambulatório efectuadas três meses antes onde se destacava normalidade das provas hepáticas e negatividade do anticorpo para o vírus da hepatite C.

O estudo analítico solicitado revelou: aspartato aminotransferase (AST) – 633 UI/L (N < 37); alanina aminotransferase (ALT) – 1043 UI/L (N < 37); gama-glutamyltranspeptidase (GGT) -116 UI/L (N < 49); fosfatase alcalina – 106 UI/L (N < 128); hemoglobina 13,8 g/dl (N > 14 < 16); leucócitos - 4470/ ul (neutrófilos 61%; eosinófilos 1,6%; basófilos 0,1%; linfócitos 47%); bilirrubina total – 0,9 mg/dl (N < 1,0); bilirrubina directa – 0,25 mg/dl (N < 0,25); proteínas totais – 6,9 g/dl (N

< 8,0); albumina – 4,7 g/dl (N < 5,0); ferro – 65 mcg/dl (N < 175); transferrina - 200 mg/dl (N < 425); saturação da transferrina 32,5%; ferritina - 442,0 ng/ml (N < 320); tempo de protrombina – 12,6 seg. /12 seg; alfa 1-antitripsina - 185 mg/dl (N < 200); ceruloplasmina - 30,3 mg/dl (N < 63); alfafeto-proteína – 3 ng/ml (N < 10,9).

Os autoanticorpos anti-nucleares, anti-mitocondriais e anti-músculo liso foram negativos.

O estudo serológico mostrou: anticorpo anti-VHC positivo; anticorpo anti-vírus da Hepatite A (VHA) IgM negativo e IgG positivo; anticorpo anti-HBs positivo e anti-HBc negativo; anticorpos anti-vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) 1 e 2 negativos; anticorpo anti-vírus citomegálico (VCM) IgM negativo e IgG positivo; anticorpo anti-vírus Epstein-Barr (VEB) IgM negativo e IgG positivo.

O RNA do VHC foi positivo com viremia de 725000 UI/ ml e genótipo 3a.

A ecografia abdominal não demonstrou alterações.

Em face do quadro clínico e dos exames complementares foi efectuado o diagnóstico de hepatite aguda pelo vírus da hepatite C, tendo-se proposto e iniciado terapêutica com interferão alfa 2b na dose de 5 milhões de unidades por semana nas primeiras quatro semanas, seguido de 5 milhões de unidades três vezes por semana nas vinte semanas seguintes (3). Foi recomendada abstinência de drogas e álcool e mantido o apoio psiquiátrico.

Assistiu-se a progressiva recuperação dos valores das aminotransferases e do quadro clínico.

Após 8 semanas de tratamento as aminotransferases apresentavam valores quase normais e o RNA do VHC era negativo (Figura 1).

Cerca de três meses após ter iniciado terapêutica reinicia queixas de astenia, anorexia e emagrecimento. No exame objectivo não são detectadas alterações. O estudo analítico solicitado mostrou: AST - 1382 UI/L; ALT – 2033 UI/L; foi efectuado novo despiste da etiologia da agudização tendo sido identificado novamente positividade do RNA do VHC 14000 UI/ml sendo o genótipo desta feita 1a (Figura 1).

Constatou-se ter continuado a ocorrer a utilização de drogas intravenosas.

Decidiu-se prosseguir terapêutica com interferão conforme o esquema anteriormente referido e observou-se recuperação progressiva dos valores das aminotransferases, apresentando valores normais

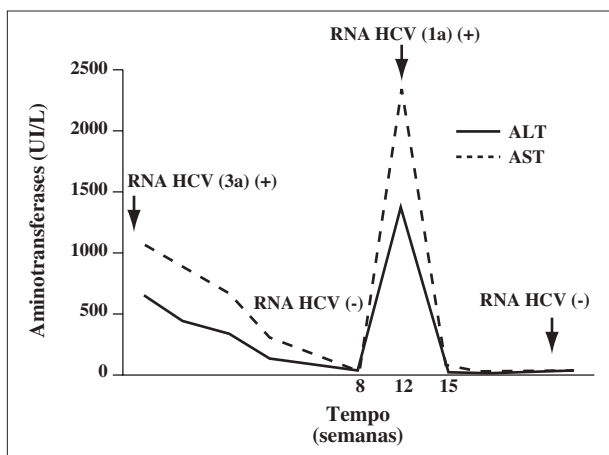


Figura 1

pelas 15 semanas de tratamento.

Com aproximadamente 24 semanas de terapêutica, em consequência do desenvolvimento de depressão grave com necessidade de tratamento psiquiátrico, a terapêutica com interferão foi interrompida.

Entretanto o doente ficara assintomático, as aminotransferases apresentavam valores normais e o RNA do VHC era negativo, situação que se mantém trinta e seis meses após ter sido suspensa a terapêutica com interferão.

DISCUSSÃO

O vírus C da hepatite C é uma das mais importantes causas de doença hepática crônica e a utilização passada ou presente de drogas endovenosas constitui o factor de risco mais comum, sobretudo no mundo ocidental.

A infecção aguda pelo vírus, que constitui cerca de 20% dos casos de hepatite aguda (2), raramente é diagnosticada nesta fase em consequência de, na maioria das vezes, ser assintomática ou se acompanhar de sintomas ligeiros e inespecíficos (4).

O diagnóstico de infecção aguda neste doente foi baseado: na elevação das aminotransferases (> 10 vezes o limite superior da normalidade); presença de anti-corpo anti- HCV quando três meses antes era negativo, e presença de RNA do VHC.

Uma elevada percentagem dos doentes com infecção aguda evoluirá para hepatite crônica e somente alguns (15-20%) irão curar espontaneamente (5,6). Apesar de existir clara evidência de que a terapêutica antivírica precoce da infecção aguda pelo vírus da hepatite C reduz de forma significativa a evolução para a cronicidade, não existem dados definitivos sobre o esquema terapêutico ideal e o momento ideal para o seu início (3,9,10). Vários tratamentos têm sido utilizados para o tratamento da hepatite aguda por vírus C sintomática, com respostas sustentadas variando entre os 83 e os 100% dos casos (11). Num estudo multicêntrico alemão englobando 44 doentes (a maioria com hepatite aguda por vírus C sintomática), tratados com interferão alfa na dose de cinco milhões de unidades por dia durante quatro semanas seguido da mesma dose três vezes por semana por um período adicional de 20 semanas, verificou-se que todos menos um doente (98%) tiveram resposta sustentada com ala-

nina aminotransferase (ALT) normal e RNA do VHC negativo seis meses após interrupção da terapêutica (3). Apesar de nenhum dos estudos incluir um grupo de controlo não tratado, a taxa de resolução (83-100%) foi consideravelmente maior do que seria de esperar caso ocorresse espontaneamente (30- 50%) (11). Por outro lado, determinações isoladas das aminotransferases e RNA do VHC seis meses após interrupção da terapêutica, podem não ser adequados para documentação da recuperação total de hepatite C aguda devido à presença de fases transitórias de negatificação vírica e remissão da doença que ocorrem durante e após a fase aguda da hepatite C, mesmo em doentes não tratados e que posteriormente desenvolverão infecção crônica. No caso do doente que apresentamos, verificamos que passados trinta e seis meses a resposta virológica sustentada permanece.

Mais recentemente o interferão peguilado tem sido utilizado na dose de 1,5 mcg/Kg uma vez por semana durante seis meses, obtendo-se respostas virológicas e bioquímicas sustentadas em cerca de 95% dos casos (9).

No nosso doente, diagnosticado e tratado em 2002, o tratamento foi efectuado com interferão alfa segundo o esquema de Jaeckel (3), tendo-se verificado resposta bioquímica e virológica sustentada após 24 semanas de terapêutica.

A elevada taxa de resposta à monoterapia com o interferão poderá questionar a utilidade da terapêutica combinada com ribavirina na hepatite aguda por vírus C, não tendo sido demonstrada eficácia adicional ao associar ribavirina ao interferão “standard” ou interferão peguilado (8,9,12).

Outro assunto controverso é a duração da terapêutica. Comparativamente com o curso de seis meses, a terapêutica de três meses com interferão peguilado alfa 2b parece ser menos eficaz. Estudos preliminares demonstraram que com esta última abordagem ocorre resposta virológica sustentada em apenas 61% dos doentes já que 33% recidivarão após interrupção da terapêutica (9,12,13).

No nosso doente, que apresentou infecção sequencial por diferentes genótipos do VHC, o diagnóstico da segunda infecção surgiu na sequência de negatificação do RNA viral do genótipo 3a do VHC enquanto em terapêutica e reaparecimento do RNA do VHC com novo genótipo 1a, após nova exposição. Diversos estudos realizados em chimpanzés

fornece evidência de que a reinfecção pelo VHC pode ocorrer sugerindo falta de imunidade protetora entre os diversos genótipos do VHC (14). No Homem a reinfecção tem sido demonstrada em doentes hemofílicos e politransfundidos. Foi também documentada reinfecção pelo VHC após utilização de drogas endovenosas, mas apenas descrito na literatura um caso prévio enquanto em tratamento com interferão (14). Neste caso decidiu-se prosseguir terapêutica com interferão que, apesar de não ter sido por um período de seis meses, conforme o preconizado, devido à necessidade de interrupção pelo desenvolvimento de depressão grave, permitiu até à presente data (cerca de 3 anos) persistência de normalização das aminotransferases e negatificação do RNA.

Este caso serve para destacar a possibilidade de infecções sequenciais pelo VHC, já que não existe imunidade cruzada entre os diferentes genótipos, salientando a importância da abstinência do consumo de drogas durante o curso da terapêutica. Confirma também a eficácia da terapêutica precoce, neste caso em 2002 com interferão alfa 2b, na prevenção da evolução para a cronicidade (15) permitindo constatar três anos depois uma evolução muito favorável mantendo-se o doente assintomático e analiticamente sem alterações.

Correspondência:

Armanda Cruz
 Serviço de Gastreenterologia
 Hospital da Senhora da Oliveira
 Rua dos Cutileiros, Creixomil
 4800 Guimarães

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record 1997; 72: 341-48.
2. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. J Hepatol 1999; 30: 956-61.
3. Jaeckel E, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med. 2001 Nov 15; 340 (20): 1452-7.
4. Augusto F. e Lobo C. Hepatites Víricas. Núcleo de

- Gastreenterologia dos Hospitais Distritais. 2003 Jun; 108-12.
5. Gerlach JT. et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. Gastroenterology. 2003 Jul; 125: 80-8.
6. Vega Palomares R. et al. Acute hepatitis C: response to treatment with interferon alfa plus ribavirin. Gastroenterol Hepatol. 2002 Oct; 25: 483-86.
7. Santantonio T. et al. Natural course of acute hepatitis C: a long term prospective study. Dig Liver Dis. 2003 Feb; 35: 104-13.
8. Rocca P. et al. Early treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b and interferon alpha-2b plus ribavirin: study of sixteen patients. Gastroenterol Clin Biol. 2003 Mai; 27 (3 Pt 1): 249-9.
9. Santantonio T. et al. Efficacy of a 24-week course of Peg-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. J Hepatol 2005; 42: 329-333.
10. Poynard T. et al. Interferon for acute hepatitis C (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, Oxford, UK, 2002.
11. Alberti A. et al. Therapy of acute hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov; 36 (5 Suppl 1): S 195-200.
12. Medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130: 225-230.
13. Callery G. et al. Short course of Peg Intron (pegylated interferon alfa-2b) in acute HCV hepatitis. J Hepatol 2004; 40: 469.
14. Asselah T. et al. Second infection with a different hepatitis C genotype in a intravenous drug user during interferon therapy. Gut 2003; 52: 900-902.
15. Long- term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. Hepatology 2004; 40: 98-107.