CASO CLÍNICO

Hepatite auto-imune no idoso
A propósito de um caso clínico

Hospital de Santa Maria, Lisboa


SUMMARY | Introduction: Autoimmune hepatitis occurs more frequently in young women; however, it is increasingly diagnosed in advanced age. This is due to the increase in average life expectancy and a greater awareness of this diagnosis. Case Report: A 81 year-old woman was admitted with jaundice. Laboratory studies showed a pattern of “acute hepatitis.” Further investigations revealed autoimmune hepatitis, with evidence of liver cirrhosis. She started immunosuppressive therapy with prednisone and azathioprine, with a rapid response. Discussion: The differential diagnosis of acute hepatitis in the elderly is discussed, and some specific features of autoimmune hepatitis in this age group. Conclusion: The diagnosis of autoimmune hepatitis should be considered at any age, since appropriate therapy significantly reduces mortality associated with this entity.

INTRODUÇÃO

A hepatite auto-imune (HAI) é descrita classicamente como apresentando uma incidência bimodal, com um pico entre os 10-30 anos e um segundo entre os 40-50 anos. No entanto, estudos recentes mostram que cerca de 40% dos doentes têm mais de 50 anos (1), o que pode estar relacionado não só com o aumento da esperança média de vida, como também com o facto de existir uma maior sensibilização para se incluir a HAI no diagnóstico diferencial da lesão hepática. Existe evidência crescente de diferenças não apenas nas características da HAI, mas também na resposta à terapêutica consoante os diferentes grupos etários (1-3).

CASO CLÍNICO

Mulher de 81 anos, raça caucasiana, doméstica, com quadro de icterícia e colúria com uma semana de evolução, sem outra sintomatologia acompanhante, nomeadamente dor abdominal, prurido, febre e rash cutâneo. Por este motivo, recorreu ao Serviço de Urgência do nosso Hospital. Negava queixas referentes a outros aparelhos e sistemas, nomeadamente dispneia, palpitações, lipotimia, aumento do volume abdominal ou edemas periféricos.

Um ano e meio antes realizara avaliação laboratorial de rotina, onde se destacava aminotransferases cerca de quatro vezes o limite superior do normal (LSN), com AST 130 U/L [0-37], ALT 149 U/L [0-41], γ-GT 132 U/L [8-61] e FA 157
As restantes análises [he-mograma, função renal] eram normais.
Não foi pedido o estudo da coagulação, do seamento de albumina ou eletroforese das proteínas. Nesta altura, a doente encontrava-se assintomática. Estas alterações foram interpretadas pelo médico assistente no contexto de hepatotoxicidade [medicada com metformina e sinvastatina há 10 anos], tendo suspendido estes fármacos. Repetiu a avaliação laboratorial cerca de um ano depois, onde apresentava anemia ligeira (Hb 10,1 g/dl) e um aumento das aminotransferases para 10x o valor LSN (AST 342 U/L, ALT 379 U/L); mantinha aumento da γ-GT (227 U/L) e FA (198 U/L). Referia antecedentes de dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, insulino-tratada, cardiopatia isquémica, com insuficiência cardíaca grau I da classificação de New York Association. Estava medicada com ácido acetilsalicílico 150mg/dia, lisinopril 20 mg/dia, omeprazol 20 mg/dia, e ginkgo biloba, fármacos que tomava regularmente há mais de 10 anos, além de insulina isofánica (32U+20U), ferro e ácido fólico desde há 6 meses. Referia ainda a ingestão esporádica de laxantes de ervânaria desde há mais de 40 anos, cujo nome desconhecia, negando o consumo de outros produtos ditos naturais. Negava hábitos alcoólicos, transfusões sanguíneas no passado ou contacto com casos de hepatite aguda. Sem antecedentes familiares relevantes.

À observação, no Serviço de Urgência, apresentava icterícia da pele e escleróticas, com bom estado geral e de nutrição (índice de massa corporal de 28), hmodinamicamente estável, sendo o restante exame objetivo sem alterações, nomeadamente sem estigmas de doença hepática crónica.

Da avaliação analítica inicial destacava-se amino-transferases muito elevadas, com AST 1086 U/L, ALT 888 U/L, bilirrubina total de 6,0 mg/dl, γ-GT 366 U/L, FA 281 U/L e prolongamento do tempo de protrombina (TP) de 9s. As restantes análises requisitadas nesta altura [hemograma, função renal, ionograma] não apresentavam alterações. O exame sumário de urina revelou leucocitúria de 500 e eritrocitúria de 150. O electrocardiograma mostrou ritmo sinusal, com frequência cardíaca de 80 bpm, sem alterações e o RX torácico demonstrou índice cardiotorácico normal, sem alterações do parênquima pulmonar ou outras. Realizou ecografia abdominal que revelou lítias da vesícula, vias biliares não dilatadas e pequenas adenopatias no território do tronco celiaco, com fígado, pâncreas e baço sem alterações.

No internamento foram pedidas serologias virais (IgM anti-VHA, AgHBs, anti-HB, anti-HBc, anti-HVC, anti-VIH) que foram negativas. O estudo imuno-lógico revelou anticorpo antinuclear (ANA) positivo (titulação de 1/320, de padrão finamente granular e citoplasmático), anticorpo anti-músculo liso (ASMA) anti-actina positivo na titulação de 1/160, com os restantes auto-anticorpos testados [anti-microsomal fígado/him, e anti-mitocondrial] negativos. O proteinograma revelou hipergama-globulinemia policional de base larga (40 g/L), com hipoalbuminemia (25 g/L) [fig 1]. Isolou-se Enterobacter sakazakii na urocultura. A endoscopia digestiva alta revelou varizes incipientes do terço inferior do esôfago e gastropatia hiper-tensiva portal ligeira. Não se realizou biópsia hepática devido à alteração da coagulação. O score internacional para a hepatite auto-imune apresentava uma pontuação de 11 pontos [diagnóstico de HAI provável], mesmo sem a histologia. Este modo, decidiu-se iniciar tratamento, uma vez que estava sintomática (licútica) e preenchia as indicações absolutas para tratamento [AST >10x o LSN e /ou AST>5x e γ-GT >2x o LSN]. Iniciou terapêutica imunosupressora com prednisona 30 mg/dia e azatior- prina 50 mg/dia. Fez ainda antibioterapia dirigida ao agente da infeção.
urinária (cefuroxime 750 mg 8/8h endovenoso). Assistiu-se a uma melhoria clínica e laboratorial, rápida e significativa, com diminuição das aminotransferases para valores próximos do normal em cerca de 10 dias (fig. 2) e com descida progressiva da bilirrubina (fig. 3). Três anos depois, a doente manteve-se sob tratamento com prednisolona 10 mg/dia e azatioprina 50 mg/dia, encontrando-se clinicamente assintomática, sem episódios de descompensação da doença hepática crônica. Apresenta aminotransferases duas vezes o LSN, bilirrubina normal, hipoalbuminemia moderada (29 g/L), hipergamaglobulinemia (23 g/L), e prolongamento do TP de 4s. Iniciou terapêutica com bifosfonatos para a osteoporose.

**DISCUSSÃO**
Perante uma doente idosa com um quadro clínico de icterícia de instalação súbita e com litíase vesicular, a hipótese mais provável é a de cólica biliar. A existência de vias biliares não dilatadas na ecografia e a ausência de dor abdominal tornam menos provável esta hipótese, embora não a excluam. A presença de aminotransferases muito elevadas (na ordem dos 1000 U/l) pode ocorrer na coledocolitiase [4]. No entanto, tinhamos de ser considerados outros diagnósticos.

A elevação acentuada das aminotransferases surge geralmente no contexto de lesão hepática de natureza viral, isquémica ou tóxica. Foram excluídas as causas virais mais frequentes de hepatite aguda. Apesar de se tratar de uma doente com cardiopatia isquémica conhecida, não há dados que suportem uma lesão hepática isquémica (sem história de lipotimia, palpações, sem...
outras lesões de órgão, nomeadamente com função renal normal). A existência de história de consumo de laxantes de ervanária poderia também relacionar-se com lesão hepática aguda [9]. No entanto, é pouco provável a ocorrência de hepatite aguda tóxica após mais de duas décadas de consumo do produto.

Apares de se tratar de uma doente na 9ª década de vida, foi considerada a hipótese de hepatite auto-imune pelos seguintes motivos: sexo feminino, aumento significativo do ANA [1/320] e ASMA [1/160], hiper gammaglobulinemia cerca de 4 x LSN, e uma pontuação indicando o diagnóstico de HAI provável no score internacional [14]. A resposta à terapêutica imunosupressora reforça o diagnóstico.

Trabalhos recentes mostraram que cerca de metade dos doentes com HAI apresentam mais de 50 anos, dos quais 20% têm idade superior a 60 anos [13,15]. Os autores destes estudos defendem que HAI é uma doença predominantemente da idade adulta, com um pico de incidência entre os 50 e 70 anos.

O modo de apresentação da doença é muito variável (desde assintomática até hepatite fulminante), revelando-se por um quadro clínico de hepatite aguda semelhante ao descrito em cerca de 40% dos casos [7]. Não parece haver diferenças no modo de apresentação entre os diferentes grupos etários [16,17]. No entanto, a associação da HAI com doenças auto-imunes nos doentes com idade ≥ 60 anos [como tiroide auto-imune, artrite reumatóide, Síndrome de Sjögren, etc] é o triplo daquela observada abaixo desta idade [18].

Nesta doente havia evidência de cirrose hepática (prolongamento do TP, hipoalbuminemia, varizes esofágicas, gastropatia hipertensiva portal). A presença de cirrose no momento do diagnóstico de HAI é frequente (30 a 40%), a sua incidência aumenta com a idade [11,18] e parece não haver diferenças na resposta à terapêutica nestes doentes.

A mortalidade da HAI não tratada é de 40% aos 6 meses [19], semelhante para os diferentes grupos etários [12,20]. Este panorama é radicalmente alterado com instituição de terapêutica adequada, observando-se remissão da doença em cerca de 80% dos casos. Alguns estudos indicam que esta resposta é superior no idoso, com uma menor incidência de recidiva [11,3]. Este facto pode estar relacionado com uma maior prevalência de haplotipo HLA-DR4 nesta faixa etária, que se associa a uma melhor resposta à terapêutica [11].

A terapêutica da HAI no idoso é semelhante àquela preconizada para o jovem. No entanto, a utilização de corticoides a longo prazo pode acarretar morbidade acrescida, devido ao risco aumentado de osteoporose e consequente fractura óssea [21]. A terapêutica combinada, ao permitir a utilização de doses mais baixas de corticoides, é a opção ideal nesta faixa etária.

A sobrevivência de doentes com HAI que respondem à terapêutica é semelhante à de indivíduos sem doença [16]. Assim, uma correcta abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes altera de forma decisiva o prognóstico.

Em conclusão, o diagnóstico de hepatite auto-imune no idoso deve ser considerado. Existem algumas particularidades da HAI neste grupo etário como seja a maior frequência de cirrose hepática, de manifestações de autoimunidade, bem como da presença do haplotipo HLA-DR4, a resposta à terapêutica é superior quando comparada com doentes mais jovens. Por outro
lado, o diagnóstico aterado permite instituição de terapêutica imunosupressora adequada, com importantes implicações na sobrevida do doente.