

Cirrose hepática induzida por mesalazina: relato de caso

Mesalazine-induced hepatic cirrhosis: case report

DOI:10.34119/bjhrv4n2-446

Recebimento dos originais: 29/03/2021

Aceitação para publicação: 29/04/2021

Filipe Mateus Costa Teixeira

Superior completo (Médico, especialista em clinica geral)
Hospital Alberto Cavalcanti – FHEMIG; IPSEMG MG
Rua Camilo de Brito, 636, Padre Eustáquio, Belo Horizonte, Minas Gerais
E-mail: fmcostateixeira@gmail.com

Leandro de Oliveira Costa

mestrado
Hospital Alberto Cavalcanti – FHEMIG
Rua Camilo de Brito, 636, Padre Eustáquio, Belo Horizonte, Minas Gerais
E-mail: leandro3415@gmail.com

Hulie Martins Ferreira

Superior completo (Médico, especialista em clinica geral)
Hospital Luxemburgo
Rua Gentios, 1350, Bairro Luxemburgo
E-mail: huliemf@gmail.com

Luíza Oliveira Teixeira

Superior completo (Médico, especialista em clinica geral)
Hospital Santa Rita
Rua Itaúna, 105, bairro Colégio Batista
E-mail: teixeira.o.luiza@gmail.com

Lucy Ana Santos Fonseca

Mestrando (em andamento)
Hospital das Clínicas UFMG
Rua Doutor Teles, 154, Bairro Liberdade
E-mail: lucysfonseca@gmail.com

Bernardo Ferreira de Paula Ricardo

patologia
anatomia patologia diagnóstica
Rua Gustavo pena 44, 7º andar - horto – Belo Horizonte
E-mail: Bfpricardo@hormail.com

RESUMO

G.H.P.S, 24 anos, sexo masculino, etilista social, estava em acompanhamento ambulatorial de Doença de Crohn desde dezembro de 2017, quando foi iniciado tratamento com mesalazina oral e corticóide com boa resposta clínica. Em consulta de rotina, cinco meses após início do tratamento, enzimas hepáticas encontravam-se

elevadas. A partir de então, foi iniciada propedêutica a fim de investigar a causa para tal alteração. Dois meses depois, paciente evoluiu com icterícia e persistia com níveis séricos aumentados de enzimas hepáticas. Logo, suspeitou-se de lesão hepática induzida por drogas e optou-se por suspender a mesalazina até melhora clínica e laboratorial. Porém, após suspensão da droga, paciente evoluiu com piora dos sintomas da doença inflamatória intestinal e voltou a fazer uso, por conta própria, da medicação em questão. Depois de quinze dias iniciou hiporexia, prostração e náuseas associados a piora da icterícia, colúria, acolia fecal e manutenção de enzimas hepáticas alteradas. Suspeitado de hepatite, porém, propedêutica diagnóstica inicial não identificou etiologia. Optado por realizar biópsia hepática que evidenciou fibrose e colestase moderadas, possivelmente associados à injúria por medicamento. Diante disso, a hipótese de hepatopatia crônica secundária a mesalazina foi confirmada.

Palavras-chave: Doença de Crohn, fibrose, cirrose hepática, 5 ácido aminosalicilato (5 ASA)

ABSTRACT

G.H.P.S, a 24-year-old male, social drinker, was in outpatient follow-up for Crohn's Disease since December 2017, when treatment with oral mesalazine and corticoid was initiated with good clinical response. At a routine visit, five months after treatment initiation, liver enzymes were elevated. From then on, propaedeutics was initiated in order to investigate the cause for such alteration. Two months later, the patient developed jaundice and persisted with increased serum levels of liver enzymes. Therefore, a drug-induced liver injury was suspected and mesalazine was discontinued until clinical and laboratory improvement. However, after discontinuing the drug, the patient's symptoms of inflammatory bowel disease worsened and she resumed use of the medication on her own. After fifteen days, he began to experience hyporexia, prostration, and nausea associated with worsening jaundice, choluria, fecal acholia, and maintenance of altered liver enzymes. He suspected hepatitis, but the initial diagnostic workup did not identify the etiology. He opted for a liver biopsy that showed moderate fibrosis and cholestasis, possibly associated with drug injury. In view of this, the hypothesis of chronic hepatopathy secondary to mesalazine was confirmed.

Keywords: Crohn's disease, fibrosis, liver cirrhosis, 5 aminosalicyl acid (5 ASA)

1 INTRODUÇÃO

A incidência e prevalência da Doença de Crohn (DC) têm aumentado em todo mundo, bem como as opções terapêuticas. Desde 1990, a incidência no Brasil de DC aumentou em 11.1% e em 14.9% para retocolite ulcerativa. Para selecionar o melhor agente farmacológico, deve-se levar em consideração a apresentação clínica e o risco de progressão de doença. [1]

Uma classe medicamentosa amplamente utilizada – mesmo com recomendações recentes destacando sua baixa eficácia, sobretudo em quadros mais graves – são os ácidos 5 aminosalicilatos, como por exemplo sulfasalazina e mesalazina. [2]

A sulfasalazina é clivada pelas bactérias colônicas em ácido 5 aminosalicilato e sulfapiridina. Acreditava-se que esta última fosse a principal responsável pelas reações indesejadas e que o primeiro seria o responsável por ação terapêutica anti inflamatória tópica no lúmen intestinal. [2,3]

Porém, estudos posteriores mostraram que a mesalazina, ácido 5 aminosalicilato, também é responsável por um considerável número de reações adversas. Dentre essas, vale destacar a lesão hepática induzida por drogas, uma entidade de baixa incidência com manifestações clínicas variadas e de diagnóstico de exclusão, fatores que dificultam seu reconhecimento. [3]

O presente relato de caso descreve o desenvolvimento de cirrose hepática, secundária ao uso de mesalazina, em um paciente jovem com DC sem nenhuma outra comorbidade.

2 RELATO DE CASO

G.H.P.S, 24 anos, sexo masculino, etilista social, estava em acompanhamento ambulatorial de DC desde dezembro de 2017, quando foi iniciado tratamento com mesalazina oral 4 gramas/dia e corticoide com boa resposta clínica. Em consulta de rotina, em maio de 2018, enzimas hepáticas encontravam-se elevadas: aspartato aminotransferase (AST):675, gama glutamil transferase (GGT):125, fosfatase alcalina (FA):185. Associado a isso, sumário de urina evidenciou bilirrubinúria e presença de urobilinogênio. Na ocasião, optou-se por observação clínica e monitorização hepática.

Em julho de 2018, paciente apresentava-se icterico e nova revisão laboratorial evidenciou hepatograma ainda alterado: bilirrubina total (BT):4.2, bilirrubina direta (BD):2.1, bilirrubina indireta (BI):2.1, razão normalizada internacional (RNI):1.09, FA:116 AST:537, ALT:500 e GGT:89. Suspeitou-se de lesão hepatocelular induzida por uso de mesalazina, tendo a mesma sido suspensa. Paciente evoluiu, após suspensão da medicação, com quadro de dor abdominal e diarreia aquosa sem sangue. Diante disso retomou o uso de mesalazina, 800mg de 8/8 horas, sem orientação médica. Evoluiu, ainda em julho de 2018, com hiporexia, prostração, náuseas e adinamia. Em agosto de 2018, houve piora de icterícia bem como surgimento de colúria, acolia fecal e perda de peso, o que motivou procura de atendimento médico no pronto atendimento onde foi encaminhado internado em enfermaria.

À admissão, apresentava-se emagrecido, icterico, lúcido e orientado, estável hemodinamicamente, eupneico em ar ambiente, com abdome doloroso à palpação em

andar superior. Sem sinais de peritonite. Revisão laboratorial evidenciou elevação de transaminases (AST:140, ALT:510) e hiperbilirrubinemia BT: 13.9 (BI:7.7 e BD:6.2). Sorologias para hepatite A (anti HVA IgG:0.55 NR / IgM:0.13 NR), hepatite B (anti HBs:486.3 positivo / HbsAg: negativo / anti Hbc total: negativo / anti HBc IgM 1.21), hepatite C (anti HCV: negativo), HIV (anti HIV negativo), Epstein Baar (IgG:25.31 reagente / IgM:0.04 negativo), IgM Citomegalovirus (IgG 250 reagente / IgM: negativo), herpes vírus (IgM Herpes vírus (IgG:26.9 reagente / IgM:1 indeterminado) e ,leishmaniose (IgG negativo), não reagentes. Além disso, dosagem de alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina, marcadores de doença reumatológica e autoimune, tais como FAN, Anti músculo liso, anti LKM, alfa 1 antitripsina, P Anca e C Anca também não foram diagnósticas. Tais exames também não esclareceram o quadro apresentado pelo paciente. Como método de imagem, a princípio, foi realizado uma ultrassonografia (USG) abdominal que evidenciou um espessamento parietal circunferencial da vesícula biliar, sem sinais de colecistite aguda litiásica. Diante de tais achados, optou-se por realizar colangiressonância que evidenciou fígado com dimensões aumentadas, com presença de edema acompanhando os espaços periportais, sem alterações vasculares intra e extra hepáticas e ausência de dilatação de vias biliares intra hepáticas. Realizada biópsia hepática, em agosto de 2018, que evidenciou escassos espaços porta alargados por fibrose, esboçando septos fibróticos que comunicam os tratos portais entre si com fibrose peri-veia centrolobular, além de moderado infiltrado inflamatório, congestão e edema. Notado também moderado infiltrado inflamatório intraparenquimatoso e colestase intracelular moderada, podendo estar associadas à injúria por medicamento.

Paciente recebeu alta hospitalar após estabilização do quadro e manteve seguimento ambulatorial. Perfil hepático permaneceu alterado com elevação enzimática significativa, (TGO:693 TGP:500) e comprometimento funcional (RNI: 1,51). Nova USG abdominal, realizado três meses após internação, apresentava achados ecográficos sugestivos de hepatopatia crônica fibrosante. Mantido em corticoterapia para controle de DC, em remissão clínica.

3 DISCUSSÃO

Diante do quadro relatado, a suspeita diagnóstica de lesão hepática induzida por drogas (LHID) foi confirmada após exclusão de outras causas de injúria hepática, bem como por meio de biópsia que sugeriu lesão relacionada à injúria por medicamento. Como o paciente não apresentava outras comorbidades além de DC ou fazia uso de outros

medicamentos, além do que foi relatado, a principal hipótese aventada durante o manejo do quadro foi de lesão hepática decorrente do uso de mesalazina.

O acometimento hepático secundário à mesalazina pode ser justificado sobretudo pela biotransformação das drogas que ocorrem nesse órgão. Trata-se de um processo oxidativo, mediado sobretudo pela via do citocromo p450 que torna o fármaco mais hidrossolúvel. Tal reação demanda alta energia e compromete a homeostase do cálcio, o que promove ruptura de fibrilas intracelulares e lise de hepatócitos.^[4,5] Algumas variáveis podem influenciar no surgimento dessa lesão e contribuir para a suspeita da doença. Destaca-se a susceptibilidade individual, classe e dose medicamentosa recebida. [5,6,7,8]

Por sua vez, a toxicidade hepática pode ocorrer por reações intrínsecas ou idiossincrásicas. Na primeira, geralmente são lesões precoces e provocadas por drogas que são capazes de causar danos ao fígado de forma previsível, desde que sejam administradas em doses suficientemente elevadas. Já as reações idiossincrásicas, no geral, têm acometimento mais tardio, relação menos consistente com a dose e afeta indivíduos susceptíveis. [5,6,8]

De acordo com as manifestações laboratoriais podemos classificar as lesões hepáticas em hepatocelulares, colestatias e mistas. [5,9] No presente relato, observou-se tanto aumento de transaminases hepáticas como aumento de bilirrubinas e sinais de colestase na biópsia realizada indicando uma lesão hepática de caráter misto.

O diagnóstico de LHID permanece um desafio, mesmo para os gastroenterologistas. A ausência de um teste diagnóstico objetivo que possa confirmar a doença contribui para esse contexto. Além disso, o fato de se tratar de uma afecção de baixa incidência na população, com apresentações clínicas variadas bem como o elevado número de medicações que podem causá-la também tornam o diagnóstico da LHID desafiador. [5,9,10]

Dessa forma, é interessante que médicos considerem esse diagnóstico diante de pacientes que apresentem injúria hepática aguda ou crônica de etiologia inexplicada. O medicamento deve ser interrompido o quanto antes. Outras causas de lesão hepática também devem ser investigadas uma vez que LHID é um diagnóstico de exclusão. [4,5,9]

É documentado que inúmeras medicações podem induzir lesão hepática, sobretudo antibióticos, drogas antiepiléticas, analgésicos, imunomoduladores, entre outras. No presente caso, descreve-se um quadro de lesão hepática induzida por uso de mesalazina. [6,7,10] Um fator importante para a suspeita diagnóstica foi a relação

temporal entre a introdução da medicação no esquema terapêutico e o surgimento de quadro clínico sugestivo de injúria hepática.

Como relatado, o paciente apresentou elevação de enzimas hepáticas bem como icterícia após uso do ácido 5 aminosalicilato e evoluiu com piora dos sintomas durante manutenção da medicação. Além disso, a melhora de transaminases com a suspensão da droga, bem como a piora da lesão hepática, vista por meio de elevação de transaminases, com a reintrodução da mesalazina também reforçaram a suspeita etiológica.

Em artigo de 2002 publicado na GUT ^[3], Ransford et al avaliam se o perfil de efeitos adversos decorrentes do uso de mesalazina e de sulfasalazina diferem entre si. Ambas são medicações utilizadas no tratamento da DC e drogas potencialmente associadas a LHID. No artigo, observou-se maior ocorrência de nefrite intersticial e pancreatite associadas ao uso de mesalazina. Porém, em relação à injúria hepática as medicações apresentaram perfil de comportamento similar. [3]

4 CONCLUSÃO

O paciente em questão evoluiu com cirrose hepática devido ao uso de mesalazina. LHID já haviam sido relatadas em outros estudos, porém não há descrição na literatura sobre a disfunção hepática supracitada.

Dessa forma, é importante que médicos estejam atentos ao diagnóstico de lesão hepática induzida por drogas diante de um paciente apresentando-se com lesão hepática aguda ou crônica sem diagnóstico etiológico esclarecido após extensa investigação propedêutica. A suspeita diagnóstica possibilitará o reconhecimento precoce da lesão, bem como a suspensão da medicação possivelmente associada ao quadro, evitando desfechos irreversíveis, como por exemplo, a evolução para cirrose hepática, como no caso relatado.

REFERÊNCIAS

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-78. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10256):e56. Review.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
3. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536-9.
4. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349(5):474-85. Review.
5. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66; quiz 967.
6. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):95-106. Review
7. Deltenre P, Berson A, Marcellin P, Degott C, Biour M, Pessayre D. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut*. 1999;44(6):886-8.
8. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002; 36: 451-455
9. Chalasani N, Fontana R.J, Bonkovsky H.L, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008; 135 (1934.e1-4): 1924-1934
10. Lucena M.I, Andrade R.J, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009; 49: 2001-2009