

Colestase intra-hepática aguda no portador de anemia falciforme

Acute intrahepatic cholestasis in patients with sickle cell anemia

Natacha Domingues, Perla Vicari
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais frequente no mundo. Dentre suas diversas manifestações clínicas, o acometimento hepático é visto em 10% dos casos. **Objetivo:** Descrever o caso de um homem negro adulto que apresentou colestase intra-hepática rara relacionada com elevada mortalidade em pacientes com anemia falciforme. **Relato de Caso:** Paciente apresentou-se com icterícia às custas de elevação importante de bilirrubina direta e dor abdominal. Evoluiu durante a internação com lesão renal, tamponamento cardíaco, coagulopatia e encefalopatia. **Discussão e Conclusão:** Por se tratar de doença grave e de elevada letalidade, sua identificação precoce através da exclusão de causas comuns, como colelitíase, coledocolitíase e hepatites, é essencial. O tratamento suporte com exsanguíneo-transfusão e transfusão de plasma fresco congelado mostraram-se as principais abordagens terapêuticas nesses pacientes, apesar do prognóstico reservado.

Descritores: Anemia falciforme; colestase intra-hepática; hemoglobinopatia.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease is the most common hemoglobinopathy in the world. Among its various clinical manifestations, liver involvement is seen in 10% of cases. **Objective:** To describe the case of an adult black man who presented with rare intrahepatic cholestasis linked to high mortality in patients with sickle cell anemia. **Case Report:** Patient presented with jaundice due to significant elevation of direct bilirubin and abdominal pain. During hospitalization, he developed kidney damage, cardiac tamponade, coagulopathy and encephalopathy. **Discussion and Conclusion:** As it is a serious disease with high lethality, its early identification through the exclusion of common causes such as cholelithiasis, choledocholithiasis and hepatitis is essential. Supportive treatment with exchange transfusion and transfusion of fresh frozen plasma proved to be the main therapeutic approaches in these patients, despite the poor prognosis.

Keywords: Anemia, sickle cell; cholestasis, intrahepatic; hemoglobinopathy.

Correspondência:

Natacha Domingues
E-mail: natasha_domingues@hotmail.com
Data de submissão: 27/06/2021
Data de aceite: 21/03/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia genética e hereditária caracterizada pela formação da hemoglobina S (HbS). Esta afecção pode se apresentar com um conjunto de diferentes genotipos. Quando o indivíduo é portador do gene para HbS em homozigose, apresenta a anemia falciforme (AF).

A doença falciforme apresenta alta prevalência. É mais comum no continente africano, onde estima-se que, por ano, nasçam mais de 500.000 crianças com DF. No Brasil, é considerada uma das doenças hereditárias mais comuns, com estimativa de incidência de 1 a cada 37.400 crianças afro-brasileiras. É prevalente na região nordeste do país ¹.

Esta é uma doença de alta morbidade e mortalidade. Pode acometer múltiplos órgãos e sistemas, o que resulta em manifestações clínicas variadas. A taxa de complicações hepáticas é estimada em 10% ². A icterícia é um sinal comum, a qual pode ser devida à hemólise crônica, frequente na doença falciforme. Quando existe aumento de bilirrubina direta, está associada a outros diagnósticos diferenciais mais graves.

A colestase intra-hepática aguda é uma complicação rara e de extrema gravidade em pacientes portadores de anemia falciforme. Sua fisiopatologia não está totalmente estabelecida. Acredita-se que a isquemia dos sinusoides hepáticos, secundária aos fenômenos vaso-oclusivos desencadeados pelo afoçamento da hemoglobina, leva posteriormente à balonização dos hepatócitos e colestase intracanalicular ³.

Os sintomas incluem desde dor em hipocôndrio direito com febre e icterícia até, em casos mais graves, confusão mental, tamponamento pericárdico, coagulopatia e falência hepática e renal. Laboratorialmente, destaca-se o importante aumento do valor

da bilirrubina, frequentemente maior do que 50 mg/dL com predomínio da direta, e transaminases com valores variáveis ⁴.

Por ser uma complicação rara e sem critérios diagnósticos estabelecidos, seu diagnóstico é de exclusão. É necessário descartar, dentre outras condições, causas obstrutivas das vias biliares relativamente comuns nestes pacientes devido à hemólise crônica e hepatites virais/autoimunes ⁵. O tratamento mais reconhecido até o momento é com suporte e exsanguíneo-transfusão ⁶.

OBJETIVOS

Apresentar o caso de um homem adulto, portador de anemia falciforme, diagnosticado com colestase intra-hepática aguda, com tamponamento cardíaco e disfunção renal secundários, durante internação no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO em São Paulo, que evoluiu com progressiva melhora com transfusões de concentrados de hemácias e plasma, sem a realização de exsanguíneo-transfusão.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de caso único, com uso de dados da equipe médica que assistiu o paciente, além dos dados de prontuário correlacionados com a revisão de literatura.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 46 anos, afrodescendente, procedente de São Paulo, portador de anemia falciforme e sem demais comorbidades. Última internação por crise de falcização há 6 meses da admissão, com antecedente de duas transfusões sanguíneas no último ano. Compareceu ao atendimento no hospital com queixa de dor abdominal difusa, mais intensa em andar superior, com

piora na alimentação, associada a aumento do volume abdominal há 1 semana; náuseas, vômitos e cefaleia. Apresentou-se ao exame físico de entrada em regular estado geral, lícido e orientado, levemente taquipneico, hipocorado, afebril, pressão arterial de 141 x 82 mmHg, sem alterações na ausculta cardíaca e respiratória, com um abdome distendido, timpânico, difusamente doloroso à palpação.

Laboratorialmente, destacava-se hemoglobina de 5,1 g/dL (basal do paciente 5,5 g/dL), leucocitose 16 mil/mm³ sem desvio à esquerda, proteína C reativa (PCR) 1,5 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, ureia 28 mg/dL, TGO 66 U/L, TGP 16 U/L, fosfatase alcalina 261 U/L, gama GT de 273 U/L, bilirrubinas totais (BT) 5,5 mg/dL com predomínio de indireta, INR 1,0, além de uma urina 1 com proteínas +2/+4, bilirrubinas +3/+4 e discreta leucocitúria. Ao ultrassom abdominal realizado na admissão, apresentava hepatomegalia, hepatopatia crônica incipiente, baço não caracterizado, líquido em pequena quantidade no abdome e ausência de cálculos na vesícula biliar. Foi optado então por internação hospitalar para investigação do quadro clínico do paciente.

Nos primeiros dias da internação, evoluiu com melhora do quadro de cefaleia e com o diagnóstico de síndrome álgica afastado. Foi investigado quanto ao quadro de possível obstrução calculosa biliar, que foi descartado, além de pesquisa de hepatites, com resultados negativos para os tipos: A, B e C, hepatite autoimune e hemossiderose.

Quatro dias após a admissão, apresentou piora da dor com distensão abdominal e sinais de ascite, associada a desconforto respiratório e dessaturação. Foi realizada radiografia de tórax que mostrou cardiomegalia com derrame pleural pequeno à esquerda. O paciente foi submetido a toracocentese e paracentese, com resultado de ambos como transudatos. Na

repetição dos exames laboratoriais, notou-se uma piora de creatinina para 1,4 mg/dL, com discreta piora de PCR 3,7 mg/dL, além de aumento de DHL 653 U/L, aumento dos níveis de bilirrubinas com predomínio de direta, melhora da leucocitose (atual 9 mil/mm³). Realizadas hemoculturas que resultaram negativas.

Nove dias após a internação, o paciente mantinha quadro de dessaturação em ar ambiente e dispneia aos moderados esforços, e após realização de nova radiografia de tórax foi evidenciada piora da cardiomegalia, conforme figura 1. Foi então realizado ecocardiograma transtorácico (ECO TT), onde notou-se derrame pericárdico importante com sinais incipientes de restrição diastólica, sendo o paciente submetido a pericardiocentese com retirada de 1450 mL e posterior controle com ecocardiograma.



Figura 1 - Radiografia de tórax. Acentuada cardiomegalia e derrame pleural.

No dia seguinte à pericardiocentese, o paciente apresentou novo desconforto respiratório com dor torácica ventilatório-dependente e piora laboratorial. Foi optado pelo início de antibioticoterapia com piperacilina-tazobactam por suspeita de infecção hospitalar de provável foco pulmonar.

Após três dias (17º dia de internação), devido a não melhora de dispneia e deteriora-

ção do quadro clínico, foi optado por repetição de ECO TT, que mostrou retorno de derrame pericárdico, agora importante com restrição diastólica. No mesmo dia, o paciente foi encaminhado ao centro cirúrgico para drenagem pericárdica. Durante a indução anestésica, apresentou parada cardiorrespiratória em taquicardia ventricular sem pulso que foi revertida, sendo retirado 1000 mL de líquido pericárdico e colocado dreno local, e em seguida encaminhado para a unidade de terapia intensiva (UTI) intubado para monitorização contínua.

No pós operatório imediato evoluiu estável do ponto de vista respiratório, sendo extubado dois dias após a parada cardiorrespiratória. Nos exames admissionais da UTI apresentava, em destaque, Hb 6,2 g/dL, leucocitose 20 mil/mm³, PCR 31,4 mg/dL, creatinina 4,6 mg/dL, uréia 200 mg/dL, bilirrubina totais de 41 mg/dL às custas de direta (35 mg/dL). Foi avaliado pela equipe da nefrologia e optado pelo início de terapia de substituição renal.

Durante o período na UTI, evoluiu com aumento progressivo dos valores de bilirrubina, às custas de bilirrubina direta, atingindo valores de 56 mg/dL de bilirrubina total, com 46 mg/dL de bilirrubina direta. Apresentou também piora das transaminases e enzimas canaliculares.

Clinicamente evoluiu com estado de confusão mental e episódios de sangramentos espontâneos com alteração nas provas de coagu-

lação. Foi investigado novamente com exames de imagem abdominal, sem evidências de dilatação de vias biliares ou de cálculos biliares.

Permaneceu durante 21 dias internado em regime de UTI, com múltiplas transfusões de hemácias e plasmas, fez uso de droga vasoativa durante 13 dias, realizando diálise em dias intercalados, com episódios de confusão mental e resolução do quadro de sangramento. Foi transferido à enfermaria para seguimento.

Quando admitido em enfermaria, foi realizada análise retrospectiva do caso. O diagnóstico do paciente foi compatível com colestase intra-hepática aguda associada à doença falciforme. Paciente apresentou progressiva melhora tanto clínica quanto laboratorial, com melhora da encefalopatia, queda progressiva de bilirrubinas, normalização do coagulograma e melhora da função renal, mantendo-se em tratamento conservador.

Permaneceu por mais 26 dias internado em decorrência de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter, onde recebeu meropenem e vancomicina durante 14 dias. Recebeu alta estável, em terapia renal conservadora e com retorno ambulatorial com as equipes da clínica médica, nefrologia e hematologia.

Os gráficos 1 e 2 ilustram as principais alterações referentes a hemoglobina (Hb), bilirrubinas totais (BT), INR, fosfatase alcalina (FA), gama GT (GGT) e creatinina (Cr) em relação ao tempo de dias decorridos, desde a admissão do paciente até o período da alta hospitalar.

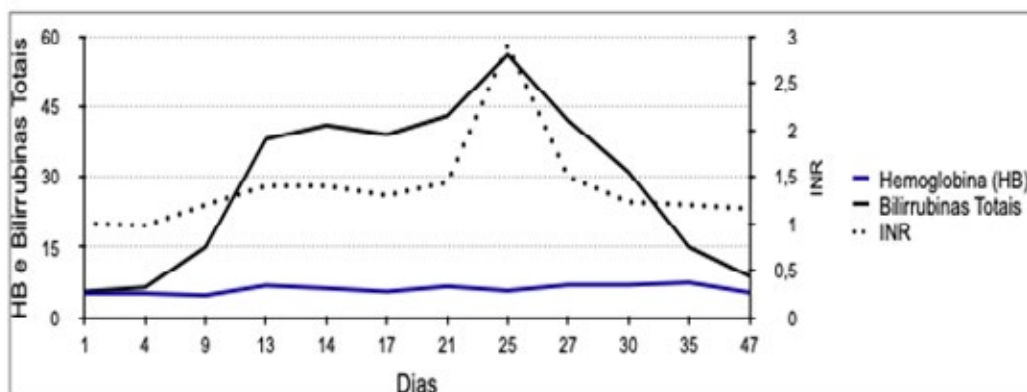


Gráfico 1 - Evolução de parâmetros laboratoriais em dias (hemoglobina, bilirrubinas totais e INR).

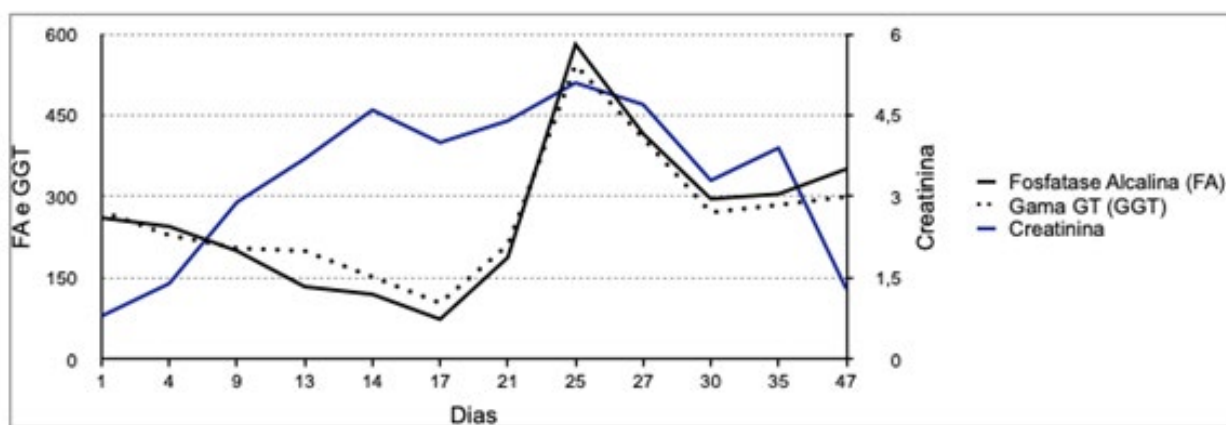


Gráfico 2 - Evolução de parâmetros laboratoriais em dias (fosfatase alcalina, gama GT e creatinina).

DISCUSSÃO

A colestase intra-hepática aguda (CIHA) é a mais grave manifestação hepática da anemia falciforme. É uma complicação rara e é considerada uma emergência médica.

Sua fisiopatologia não é claramente estabelecida, contudo sabe-se que a isquemia dos sinusoides hepáticos, secundária à crise de falcização, leva à balonização do hepatócito devido a hipóxia e colestase intra-canalicular³.

Segundo Adkins et al. (2019)⁴, a colestase intra-hepática aguda é uma doença de apresentações variadas, cujas manifestações são decorrentes de progressiva falência hepática. Os pacientes se apresentam, caracteristicamente com elevação da bilirrubina total, dor em quadrante superior do abdome e hepatomegalia. Além disso, a elevação de fosfatase alcalina, variáveis níveis de transaminases e coagulopatia podem estar presentes.

Os pacientes com essa condição clínica possuem risco elevado para o desenvolvimento de tamponamento cardíaco, falência renal e encefalopatia⁷. O paciente descrito no relato apresentava inicialmente dor abdominal com náuseas e vômitos associados. Durante o período prolongado de internação, evoluiu com parada cardiorrespiratória decorrente de tamponamento cardíaco, além das demais complicações, como disfunção renal,

coagulopatia e encefalopatia na unidade de terapia intensiva.

O desenvolvimento da lesão renal nestes pacientes é incerto, mas acredita-se que é causada por necrose tubular aguda ou infartos renais⁸.

Segundo Ahn et al. (2005)², a colestase intra-hepática pode ser classificada em moderada e grave a depender dos níveis de bilirrubinas e manifestações decorrentes do dano hepático. O paciente em questão inicialmente era um caso moderado, pois apenas apresentava alteração dos valores de bilirrubina, evoluindo para caso grave pelas manifestações que ocorreram ao longo da internação, como a encefalopatia e coagulopatia. Essa progressão da doença aumenta a mortalidade para mais de 64%, comparado a 4% nos casos moderados². Outros fatores que parecem estar associados a pior prognóstico são idade avançada e doença hepática subjacente, como cirrose e hepatites virais⁹.

A colestase intra-hepática aguda até o momento não possui uma lista concreta de critérios diagnósticos⁵. É, portanto, um diagnóstico de exclusão. Na AF, a coledolitíase predomina em cerca de 40% dos adolescentes e em 60% dos indivíduos em idade adulta. A hemólise

crônica é o principal fator de risco desta complicação. Assim, para o diagnóstico de CIHA, se faz necessário descartar doenças mais comuns da prática médica, nas quais ocorre o predomínio de hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina direta, como a coledocolitíase, as hepatites virais e a hepatite autoimune.

O quadro hepático associado ao quadro renal por vezes é confundido com síndrome hepatorenal, porém com fisiopatologias distintas e deterioração progressiva apesar da terapêutica empregada¹⁰. O paciente deste caso foi investigado para causas obstrutivas com USG e TC de abdome em mais de uma oportunidade, assim como causas infecciosas/autoimunes hepáticas, sendo todas descartadas.

A biópsia hepática normalmente não é feita pelo elevado risco de complicações, porém, segundo Im et al. (2015)¹⁰, nos casos realizados há hipertrofia das células de Kupffer, células falcêmicas nos sinusoides hepáticos, eritrofagocitose, colestase intra-canalicular, necrose anóxica e variáveis graus de fibrose. Estes achados não diferem totalmente daqueles encontrados em outras doenças hepáticas do paciente falcêmico¹¹.

O tratamento mais reconhecido até o momento consiste no uso da exsanguíneo-transfusão parcial ou de troca completa (eritrocitoaférese), com diminuição de mortalidade. A importância desta terapêutica na colestase intra-hepática é grande. Foi demonstrado em pesquisas que de 9 pacientes submetidos a esta técnica, 7 melhoraram, enquanto que de 13 pacientes não submetidos, 12 faleceram. Esse tipo de modalidade ajuda a minimizar a falcização a partir da redução da fração HBS (idealmente < 30%)¹². A causa de morte está tipicamente relacionada à falência de múltiplos órgãos-sistemas.

Devido à raridade do quadro de colestase intra-hepática somado ao seu risco de

mortalidade, uma comparação direta através de estudos de controle randomizados para avaliar transfusão simples versus exsanguíneo-transfusão ainda não foram realizados⁴.

A correção da coagulopatia com plasma fresco congelado também mostra-se essencial para evitar a deterioração do quadro, assim como avaliação da necessidade de terapia de substituição renal, que usualmente melhora assim que haja restauração da função hepática¹³.

Segundo Likhtshteyn et al. (2020)¹⁴, o transplante hepático em alguns casos tem sido descrito. No entanto, essa estratégia de tratamento ainda é alvo de questionamentos, devido à alta morbimortalidade e por esses pacientes, geralmente, serem politransfundidos, com complicações pregressas e maus candidatos ao transplante devido à insuficiência de múltiplos órgãos. Os casos reportados de transplante hepático não mostraram resultados promissores, principalmente devido às complicações vasculares no enxerto⁸.

Alguns pacientes, apesar de realizada a terapêutica indicada, não são responsivos ao tratamento, e o desfecho é desfavorável⁶. Outros pacientes, porém, podem evoluir para um quadro de colestase intra-hepática crônica, uma condição ainda mais rara, pouco caracterizada devido à sobreposição de outras condições crônicas hepáticas associadas, como hepatite autoimune/viral e sobrecarga de ferro, sendo esta última comum nos pacientes falcêmicos⁴.

Devido à instabilidade do quadro, o paciente não pode ser submetido a exsanguíneo-transfusão completa (eritrocitoférese). Optou-se então, por regime conservador com suporte transfusional, objetivando redução da hemoglobina S, por meio de transfusão de concentrados de hemácias e correção da coagulopatia com plasma, em UTI, com progressiva melhora tanto da encefalopatia, quanto da função renal e hepática.

CONCLUSÃO

A colestase intra-hepática aguda é uma condição rara nos portadores de anemia falciforme, que deve ser diagnosticada precocemente com a finalidade de evitar uma evolução desfavorável. Para isto, descartar causas obstrutivas/autoimunes é essencial para o diagnóstico. Seu tratamento

atual consiste em suporte, como terapia de substituição renal e transfusões de plasma para disfunção renal e correção da coagulopatia, respectivamente, e realização de exsanguíneo transfusão, a qual, quando não realizada, implica em pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Silva LP, Lucena CV. Sick cell anemia and hearing loss among children and youngsters: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(1):126-31.
2. Ahn H, Li CS, Wang W. Sick cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):184-90.
3. Khan MA, Kerner JA. Reversal of hepatic and renal failure from sickle cell intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1634-36.
4. Adkins BD, Savani BN, Booth GS. Management of Sick Cell Intrahepatic Cholestasis: an argument in favor of automated exchange transfusion. *Clin Hematol Int*. 2019;1(3):127-33.
5. Alkhayyat M, Saleh MA, Zmaili M, Sanghi V, Singh T, Roupheal C, et al. Successful liver transplantation for acute sickle cell intrahepatic cholestasis: a case report and review of the literature. *World J Hepatol*. 2020;12(3):108-15.
6. Guimarães JA, Silva LC. Sick cell intrahepatic cholestasis unresponsive to exchange blood transfusion: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(2):163-66.
7. Khurshid I, Anderson L, Downie GH, Pape GS. Sick cell disease, extreme hyperbilirubinemia, and pericardial tamponade: case report and review of the literature. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2363-67.
8. Malik A, Merchant C, Rao M, Fiore RP. Rare but lethal hepatopathy-sickle cell intrahepatic cholestasis and management strategies. *Am J Case Rep*. 2015;16:840-43.
9. Martí-Carvajal AJ, Martí-Amarista CE. Interventions for treating intrahepatic cholestasis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD010985.
10. IM DD, Essien U, DePasse JW, Chiappa V. Acute on chronic liver failure in a patient with sickle cell anaemia (HbSS). *Bmj Case Rep*. 2015;2015:bcr2015210166.
11. Hosiriluck N, Rassameehiran S, Argueta E, Tijani L. Reversal of liver function without exchange transfusion in sickle cell intrahepatic cholestasis. *Proc (Bayl Univ Med Center)*. 2014;27(4):361-63.
12. Brunetta DM, Silva-Pinto AC, Macedo MC, Bassi SC, Feliciano JV, Ribeiro FB, et al. Intrahepatic Cholestasis in Sick Cell Disease: a case report. *Anemia*. 2011;2011:975731.
13. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: a review. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(3):108-16.
14. Likhtshteyn M, Iqbal S, McFarlane SI, Tor S. Intrahepatic cholestasis in a sickle cell patient unresponsive to exchange blood transfusion. *Am J Med Case Rep*. 2020;7(4):67-70