



<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

*Autor correspondente:
Silvio Charles da Silva Canale. Hospital
Universitário Maria
Aparecida Pedrossian –
Universidade Federal do
Mato Grosso do Sul –
HUMAP.
E-mail do autor:
percore.laudos@gmail.com

Palavras-chave:
Hepatite Autoimune.
Infecções por
Coronavírus. SARS-
CoV-2.

Key-words:
Autoimmune
Hepatitis.
Coronavirus
infections. SARS-
CoV-2.

Hepatite Autoimune Tipo 2 em Criança Após Infecção por SARS-CoV-2

Autoimmune Hepatitis Type 2 in Child After SARS-CoV-2 Infections

Silvio Charles da Silva Canale¹, Ayla Ludmila Ferreira Zorzi², Leonardo Rodrigues Resende³.

¹Residente de Pediatria do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

²Médica Graduada do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

³Preceptor Do Serviço do Residência de Pediatria do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Resumo

A presente pesquisa tem como objetivo relatar dois casos referentes à Hepatite Autoimune (HAI) desencadeada por mimetismo molecular após estresse celular devido infecção por coronavírus (SARS-CoV-2). No caso 1, a Paciente A.L.L.P., 1 ano e 6 meses, com história clínica de icterícia extensa, associada a eventos de acolia fecal intermitente, apresentou exames com alterações sugestivas de Hepatite, teste positivo para Covid-19. No caso 2, a Paciente G.F.L.D.S., 3 anos e 9 meses, com icterícia colestática, COVID-19 reagente e confirmação de Hepatite Autoimune tipo 2. O relato será desenvolvido através de extensa revisão dos prontuários médicos dos pacientes e da literatura.

Abstract

This paper aims to report two cases of autoimmune hepatitis (AIH) triggered by molecular mimicry after cellular stress response due to coronavirus-2 infection (SARS-CoV-2). Case 1: Patient A.L.L.P., one year and six months old, with a clinical history of extensive jaundice associated with intermittent fecal acholia, presented laboratory tests suggesting hepatitis and a positive test for coronavirus disease-19 (COVID-19). Case 2: Patient G.F.L.D.S., three years and nine months old, with cholestatic jaundice, a positive test for COVID-19, and a confirmed diagnosis of type 2 AIH. This case report was developed through an extensive review of medical records and literature research.

1. Introdução

A população mundial tem vivenciado uma pandemia pelo Covid-19 há mais de um ano. A maioria das pessoas desenvolvem sintomas leves e até 15% sintomas graves com necessidade de internação hospitalar. As crianças geralmente apresentam manifestações clínicas leves da doença. Entretanto, cada vez mais tem sido identificadas diversas complicações desencadeadas pela infecção por Covid 19, como a Síndromes Inflamatória Multissistêmica Pediátrica que pode levar a falência múltipla de órgãos e choque; e, até doenças autoimunes, como lúpus, artrite, púrpura trombocitopênica e hepatite autoimune ¹.

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença grave causada por síndrome inflamatória de patogênese não totalmente esclarecida. Na faixa pediátrica, apesar de ser relativamente rara, é devastadora e progride rapidamente, devendo ser considerada por parte dos médicos especialmente em crianças assintomáticas com níveis elevados de transaminases hepáticas, aqueles com doença hepática de curso insidioso, hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia inexplicada, quando outras condições estão excluídas ².

A reação imunológica contra antígenos do hospedeiro pode ser categorizada em duas formas distintas, hepatite autoimune tipo 1 e 2, conforme a presença de determinados tipos de autoanticorpos não-órgão específicos^{2,3}. Sendo que o tipo 2 ocorre mais frequentemente em idades mais precoces do que o tipo 1³. A resposta terapêutica a corticosteroides ocorre em mais de 80% dos casos, havendo remissão clínica, laboratorial e terapêutica ³.

2. Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional do tipo descritivo, cujos dados serão obtidos por meio de revisão do prontuário e entrevista com os responsáveis de duas pacientes previamente hospitalizadas nesse serviço.

Este relato obteve aprovação ética CAAE: 5875322.0.0000.0021.

3. Relato de caso

3.1 Caso 1:

Paciente 1, A.L.L.P., 1 ano e 6 meses, sexo feminino, admitida em serviço hospitalar pediátrico de Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, com história clínica de icterícia cutânea extensa, que atingia extremidades de membros superiores e inferiores e mucosa ocular, associada a eventos de acolia fecal intermitente e sem queixas de outros aparelhos e sistemas. Na admissão, apresentou exames laboratoriais solicitados em outros serviços, com alterações sugestivas de hepatite: piora progressiva das transaminases, chegando a valores de TGO/AST de 2144 U/L (valor de referência para mulheres até 32 U/L) e TGP/ALT de 1356 U/L (valor de referência para mulheres até 31 U/L); Fosfatase Alcalina de 713,6 U/L; Gama Glutamil transferase (GGT) de 224 e também alteração de Bilirrubinas (bilirrubina total 18,30; bilirrubina direta 15,78 e indireta 2,52). Somado a isso, foi relatado que a mãe da paciente em questão havia recentemente se infectado pelo SARS-CoV-2 (covid- 19). Covid-19 positivo, sendo IgM com baixa titulação. Após apresentar a hipótese diagnóstica de HAI-2, foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona 10mg/kg dose única e depois mantido prednisona 2mg/kg/dia. A paciente apresentou regressão parcial da icterícia e melhora importante de parâmetros laboratoriais, recebendo alta hospitalar após 3 dias de internação para acompanhamento ambulatorial com gastropediatria, com prescrição de prednisolona 2mg/kg/dia e azatioprina 1 mg/kg/dia. A paciente está em seguimento há 3 meses com normalização laboratorial, e já em diminuição deste corticóide.

3.2 Caso 2:

Paciente 2, G.F.L.D.S., 3 anos e 9 meses, sexo feminino, admitida em serviço hospitalar pediátrico de Hospital Universitário Mária Aparecida Pedrossian - HUMAP devido a icterícia colestatia com uma semana de evolução, tendo no início de quadro, ascensão dos valores de transaminases, chegando a valores de TGO/AST de 1394 e

TGP/ALT de 1657 U/L. Foram feitos exames que descartaram outras causas e após Anti-KLM1 positivo e biópsia por ultrassom, concluído diagnóstico de HAI 2 iniciado o tratamento com prednisolona 1 mg/kg/dia e azatioprina 1 mg/kg/dia. Retornou uma semana após alta hospitalar com melhora importante das transaminases e bilirrubinas. Optado por manter dose tratamento inicial e após quinze dias retornou com normalização das transaminases e iniciado retirada progressiva corticoterapia. Notou-se também intensa queda capilar, sendo diagnosticada como alopecia areata total e com seguimento em conjunto dermatologia.

4. Discussão

A hepatite autoimune (HAI) é uma hepatopatia inflamatória progressiva que, se não tratada, evolui para doença hepática em estágio terminal. Dois tipos de HAI pediátrico são reconhecidos de acordo com o perfil sorológico: HAI tipo 1 (AIH-1) é positivo para anticorpo antinuclear (ANA) e / ou anticorpo anti-músculo liso (SMA), e HAI tipo 2, soropositivas para anticorpos microssômicos de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM-1) e / ou anticorpos anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1) ⁴. As características mais típicas da HAI são prevalência no sexo feminino, hipergamaglobulinemia / aumento da imunoglobulina G (IgG), soropositividade para autoanticorpos circulantes e um quadro de hepatite na histologia ⁴. Sua apresentação clínica em metade dos pacientes tem sido de episódio prévio de icterícia, sendo que em 30-40%, principalmente em pacientes mais jovens, a doença se apresenta de forma aguda, mimetizando hepatite viral ou tóxico-medicamentosa, com sintomas inespecíficos de mal-estar, náuseas, vômitos, anorexia, dor nas articulações e abdominais, seguida por icterícia, urina escura e fezes claras (40% –50% dos pacientes com HAI-1 ou HAI-2) ^{4,5}.

Como observado em diversos estudos, os achados laboratoriais mais característicos da HAI são aumentos das transaminases, podendo chegar a níveis de uma hepatite aguda (>1.000U/L) e hipergamaglobulinemia. Os níveis de gama-glutamiltanspeptidase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) podem estar também aumentados, porém, os níveis são

menores do que as transaminases. Ainda, leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer, em geral, associadas ao hiperesplenismo³. Desde 1999 há um sistema de escore para sistematização e caracterização da doença de uma forma mais objetiva, desenvolvidos pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (IAIHG) ^{2,4}. Conforme relatado por Mieli et al ⁴ tal escore também tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade para avaliação da população pediátrica.

O quadro hepático das 2 pacientes descritas, foi semelhante à epidemiologia descrita na literatura e o sistema de score foi fundamental para decisão terapêutica.

Apesar dos agentes desencadeantes para HAI ainda não estarem estabelecidos, acredita-se que sua fisiopatogenia seja decorrente do conjunto entre predisposição genética, falha em mecanismos de tolerância imunológica e fatores ambientais que induzem uma resposta celular contra antígenos hepáticos ⁶.

Fatores desencadeantes, como vírus, conduzem a ativação de uma resposta imune inata e adquirida aberrante, com síntese aumentada de citocinas, principalmente TNF- α , IL-6 e IL-1 β , IL-17, IL-18 ⁶. Como explanado por Mehta et al., um acúmulo de evidências sugere que um subgrupo de pacientes com COVID-19 pode ter uma síndrome de tempestade de citocinas (CSS) semelhante a linfocitose hemofagocítica secundária (sHLH), uma síndrome hiper inflamatória subreconhecida caracterizada por uma hiper cetonemia fulminante e fatal com falência de múltiplos órgãos ^{7,8}.

O mimetismo molecular tem sido implicado na patogênese de muitas doenças autoimunes (DA) e é uma das hipóteses de mecanismo que desencadeia a HAI. As células hepáticas apresentam epítomos em sua superfície que o HLA II reconhece como antígeno tecidual e não desencadeia uma resposta imune. Sendo assim, uma infecção viral ou toxina ambiental poderia alterar os epítomos de superfície dos hepatócitos, fazendo com que o HLA II desencadeia uma resposta imune celular ^{10,11}.

De acordo com os resultados da observação de

estudos clínicos existentes, a CSS está intimamente relacionada à patogenicidade de doenças infecciosas e também à letalidade de infecções virais, incluindo a SARS. A sua ocorrência poderá implicar em danos não só aos pulmões, mas também a órgãos e tecidos como fígado, rins e miocárdio. Os níveis de ALT e AST são frequentemente elevados durante a infecção por SARS-CoV¹², mas associados a quadros graves com comprometimento sistêmicos. No presente caso como não houve autoanticorpos, é provável a contaminação COVID, como já havia, com a como hipótese de doença auto imune após positividade dos autoanticorpos comprovando a hipótese mais provável de HAI.

Nos dois casos apresentados a sintomatologia do COVID foi muito frusta ou ausente, sendo feita a investigação principalmente pela epidemiologia da família afetada, apesar do quadro leve de COVID, apresentaram repercussão hepática importante, tendo sido necessária afastar outras causas de hepatites mais comuns, antes de aventar a possibilidade da epidemiologia do COVID ter relação com o quadro. Após confirmação da HAI tipo 2 e devido a proximidade temporal dos casos, aventada hipótese de COVID como fator precursor.

Em relação ao tratamento, já está bem consolidado a remissão da HAI por meio do uso de imunossupressores, com objetivo de eliminar ou reduzir a inflamação do fígado, o que melhora os sintomas e conseqüentemente aumenta a sobrevida². Atualmente a taxa de sobrevida em pacientes pediátricos tratados é superior a 90% após 10 anos do diagnóstico, e a taxa de remissão induzida por terapia com imunossupressores é de aproximadamente 80%^{3,4}. Nesse sentido, tornou-se padrão o uso pediátrico de prednisolona ou prednisona 2mg/kg/dia, com o máximo de 60mg/kg/dia e redução gradual da dose ao longo de 4-8 semanas, conforme declínio de transaminases. Ainda, sobre a associação de azatioprina ao tratamento, esta por sua vez é empregada a fim de reduzir a dose e o uso dos corticóides, principalmente se os níveis de transaminases pararem de cair com o uso isolado de corticosteróides, ou na presença de efeitos colaterais graves aos mesmos²⁻⁴.

Na HAI2 não há evidências ou indicação de Perspectivas Experimentais Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde

supressão no tratamento do paciente, mantendo-se o seguimento periódico com avaliação clínica e laboratorial com redução progressiva da corticoterapia para se manter a imunossupressão com mínima dosagem corticoide possível. Embora os pacientes ainda estejam sendo acompanhados com controle laboratorial frequente devido ao diagnóstico recente, eles têm demonstrado uma excelente resposta ao tratamento.

Agradecimentos

Ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, ao Leonardo Rodrigues Resende, Médico Gastroenterologista Pediátrico, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP/UFMS), Campo Grande – MS.

Declaração

Os autores declaram não haver conflito de interesse, financeiro ou outros, relacionada à publicação desse estudo.

5. Referências

1. Brasil. Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Ministério da Saúde. Brasília – DF. 2020.
2. Braga, LO, Cardoso CO, Garcia MM, Simão, DM, Silva, BB. Hepatite autoimune tipo II em criança. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2019; 9:151-155
3. Porta, G. Hepatite auto-imune. Jornal de Pediatria. 2000;76(2).
4. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018; 66(2):345-360.
5. Terrabuio, DR. Definição e aspectos clínicos: hepatite auto-imune. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Atha Comunicação e Editora. 2012:1- 6
6. Correia, L; Monteiro, Rita; Simão, Adélia; Louro, Emília; Santos, Arsênio; Carvalho, Armando. Hepatite autoimune: os critérios simplificados são menos sensíveis?. JPortGastroenterol. 2013:20(4).

7. Caso, F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, Scarpa R. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmunity and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?. Elsevier. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(5): 102-524.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. On behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020.
9. Capello F, Gammazza AM, Dieli F, Macario E, MACARIO AJ. Does SARS-CoV-2 Trigger Stress-Induced Autoimmunity by Molecular Mimicry?. *A Hypothesis. J Clin Med*. 2020; 9(7).
10. U. Christen and E. Hintermann. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2018; 195: 35-51,
11. Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve D, Chang C, Gershwin ME, Anaya J. Bystander activation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2019;103.
12. Guiwen G, Lin G, Wang J, Wen X, Mao T, Peng S et al. Study on the mechanism of abnormal liver enzymes in patients with pneumonia infected by new coronavirus. *Chinese Journal of Hepatology*, 2020;28 (02).