

# Reunião Clínica

R2MI Naira Bicudo

17/07/2012

# Identificação

- PSCJ, 29 anos, masculino, branco, solteiro, químico, natural e residente de Pontal-SP.

# Queixa Principal

- Pele amarelada há 1 semana

# História da Doença Atual

- Há 10 dias: **urina escura, disúria** leve e **febre 38°C** por 3 dias.
- UBS: Pyridium + Norfloxacino . ITU?
- 2 dias após: **icterícia, dor abdominal** em hipocôndrio direito, **hipocolia fecal, prurido cutâneo, artralgia.**
- Encaminhado para UE dia 22/05/2012.

# Medicações em uso

- Paracetamol/dipirona se febre
- Cetoprofeno
- Pyridium
- Norfloxacinina 400mg 12/12h (fez uso por 3 dias)

# Investigação de Diversos Aparelhos

- Geral: **icterícia, prurido cutâneo, febre por 3 dias.**
- Cabeça, pescoço, linfonodos: NDN.
- Respiratório: NDN.
- Cardiovascular: NDN
- TGI: **hipocolia fecal.** Hábito intestinal mantido 3-4x/dia. Nega náuseas, vômitos, diarreia.
- TGU: **Colúria.** Nega disúria, polaciúria.
- Osteoarticular: refere **artralgia de mãos, joelhos e tornozelos no início dos sintomas.**
- Neuro: NDN.

# Antecedentes Patológicos

- **Etilismo**: 2 garrafas cerveja/dia por 11 anos.
- Refere episódio de crises convulsivas há 2 anos, sem novos episódios.
- Nega patologias, cirurgias, internações, alergias medicamentosas, transfusões.
- Nega tabagismo, uso de drogas, piercings. Refere tatuagem em dorso há 1 ano.
- **Parceira sexual fixa há 11 meses** sem uso de preservativos. Relações sexuais prévias com preservativo.

# Antecedentes Familiares

- Pai: HAS, AVC prévio.
- Mãe: litíase renal.
- 2 irmãos hígidos.
- Não tem filhos.



# Exame Físico

- BEG, **ictérico 3+/4+**, hidratado, acianótico afebril.
- AR: MVF, sem RA.
- ACV: RCR em 2T, BNF, sem sopros. PA: 130x70 mmHg, FC: 80 bpm.
- ABD: plano, flácido, **dor à palpação de epigástrico e hipocôndrio D**, sem visceromegalias, DB -, Murphy -, Giordano -, RHA +.
- Ext: sem edema ou lesões.
- Linfonodos: impalpáveis.

# Hipóteses diagnósticas

- Icterícia:
  - Coledocolitíase? Colangite?
  - Hepatite: Viral? Medicamentosa? Alcóolica? Auto-imune?
- Etilismo

# Exames

- Hb: 15,6 Hto: 48 GB: 5.900 Seg: 64%  
Linf:29% Plaq: 343.000
- Na: 139 K: 4,4 Cai: 1,21
- Ur: 17 Cr: 0,8
- **TGO:2040 TGP: 4889 FA: 314 GGT:134**
- **BT: 23 BD: 14 BI: 8 Alb: 3,5 Prot: 7,2**

# Exames

- **LDH: 542** Amilase: 61 CPK: 29 Coombs Direto: -
- Glic: 76 Lactato: 2,4
- **TP: 1,49** **TTPa: 1,43**
- **Urina: Bilirrubina: ++,** Nitrito -, Leuco -, Hc: 5-6
- PCR: 0,4 VHS: 21

# USG abdome 22/05/12

- Aorta e veia cava inferior proximal com calibre, contornos e batimentos normais.
- **Fígado com forma, contornos, dimensões e ecogenicidade normais.** Medidas: Lobo Direito LHC: 12,0 cm; Lobo Esquerdo LM: 9,0 cm. Veias supra-hepáticas sem alterações. VP: 1,1 cm de diâmetro, com fluxo hepatopetal.
- No lobo esquerdo hepáticos, identificamos **imagens alongadas anecoicas, (discreta dilatação de vias biliares intrahepáticas? vasos proeminentes?).**
- **Não há sinais de dilatação das vias biliares extra hepáticas.** Vesícula biliar vazia.
- Baço, rins e pâncreas com ecogenicidade, contornos e dimensões normais, exceto por imagens sugetiva de coluna de Bertin em rim esquerdo.
- **Ausência de líquido livre** em cavidade abdominal.

# Sorologias

Anti-HIV	-
VDRL	-
ELISA CMV	IgM -      IgG+
ELISA Toxoplasma	IgM -      IgG -

HBsAg	CUT-OFF: 1,00 Título: : 4302
Anti HBc Ag IgM	+
Anti HBc Ag IgG	+
HBeAg	+
Anti HBeAg	+
Anti HCV:	-
Anti HAV IgM	-
Anti HAV IgG	+

# Sorologias

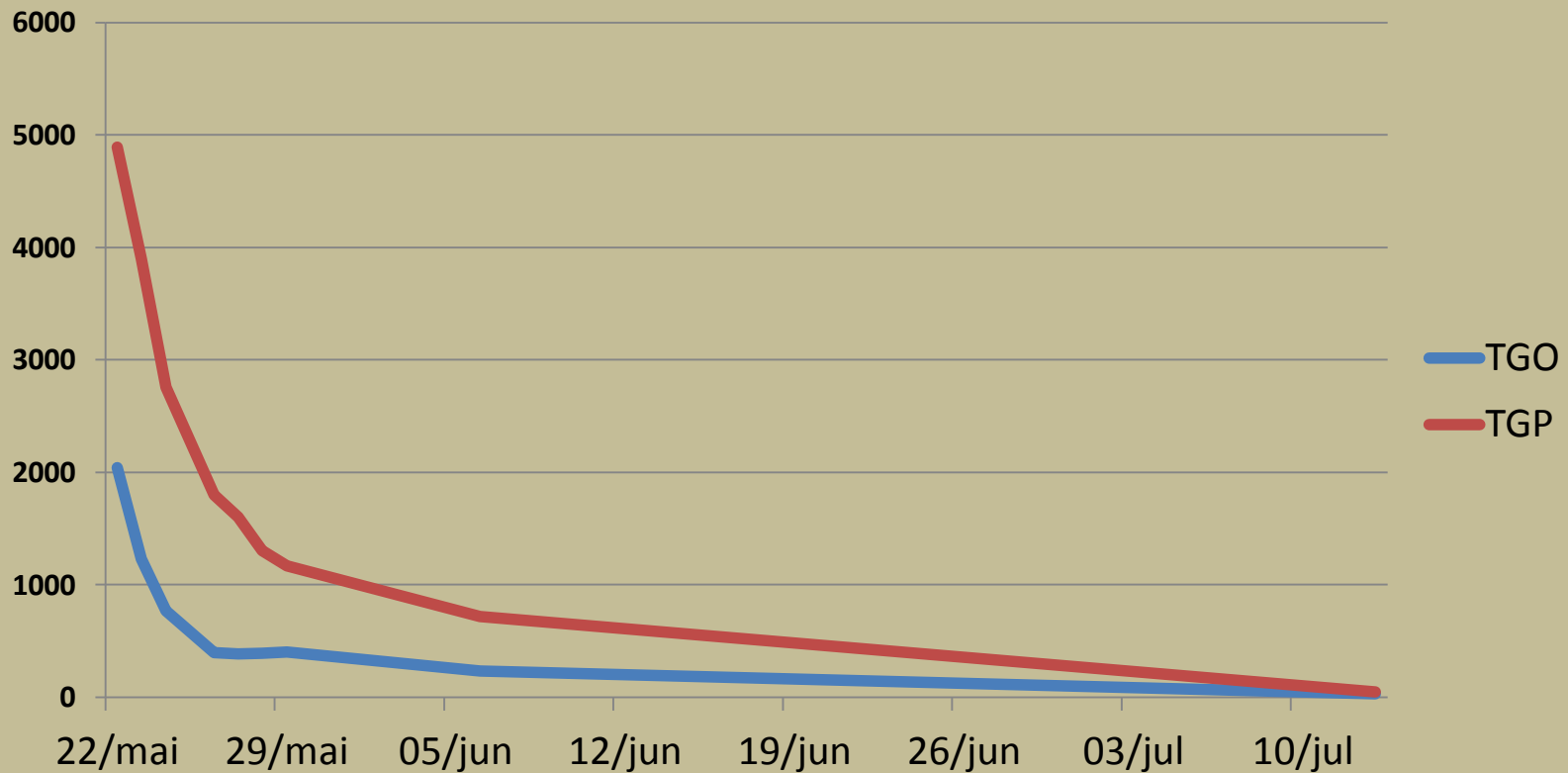
Anti-HIV	-
VDRL	-
ELISA CMV	IgM -      IgG+
ELISA Toxoplasma	IgM -      IgG -

HBsAg	CUT-OFF: 1,00 Título: : 4302
Anti HBc Ag IgM	+
Anti HBc Ag IgG	+
HBeAg	+
Anti HBeAg	+
Anti HCV:	-
Anti HAV IgM	-
Anti HAV IgG	+

<b>HBV DNA</b>	<b>525.399 UI/ml</b>	<b>5,72 log</b>
----------------	----------------------	-----------------

# Evolução

- Melhora progressiva da icterícia e dos sintomas.





# Evolução

	22/05	23/05	24/05	26/05	27/05	28/05	29/05	06/06	13/07
<b>TGO</b>	<b>2040</b>	<b>1230</b>	<b>764</b>	<b>395</b>	<b>386</b>	<b>391</b>	<b>402</b>	<b>230</b>	<b>30</b>
<b>TGP</b>	<b>4889</b>	<b>3900</b>	<b>2758</b>	-	-	<b>1301</b>	<b>1166</b>	<b>717</b>	<b>43</b>
FA	314	-	261	-	-	247	-	212	149
GGT	134	-	170	-	-	171	-	128	63
<b>BT</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>1,4</b>
BD	14	14	11	7	7	6	6	3	0,8
BI	8	5	5	4	3	3	2	1	0,6
TP	1,49	1,34	-	-	-	-	-	1,1	1,0
ALB	3,5	3,8	3,5	-	-	3,8	-	4,3	4,9

# Biópsia Hepática 29/05/12

- **Macroscopia**

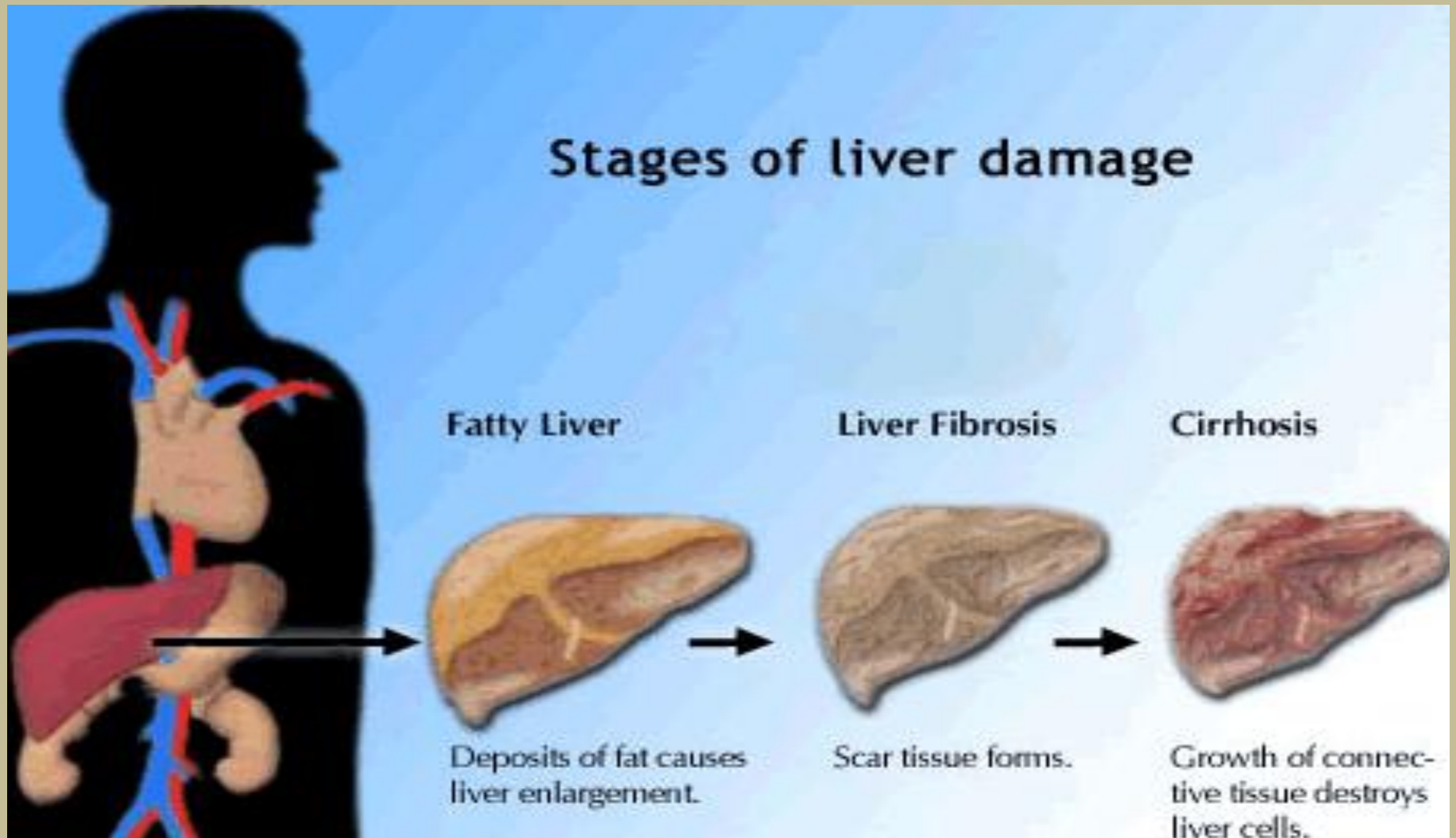
Três fragmentos filiformes de tecido acastanhado e firme, medindo entre 0,5 e 1,1cm nos maiores eixos. A3 FIT

## Exame Microscópico

Os cortes histológicos demonstram parênquima hepático com arquitetura geral parcialmente comprometida, **exibindo moderada fibrose portal**. Há acentuado infiltrado inflamatório misto nos espaços-porta, com predomínio de linfócitos, os quais por vezes formam agregados linfoides, havendo ainda neutrófilos e eosinófilos. Observa-se atividade de interface moderada na maioria dos espaços-porta, sendo que alguns deles apresentam proliferação ductular. O **parênquima possui frequentes área de necrose de hepatócitos e pequenos agregados linfoides associados. Observam-se também focos de colestase intra-hepatocitária e canalicular, bem como degeneração plumosa. As colorações de Masson e reticulina mostram septos fibrosos ligando alguns espaços-porta entre si, bem como fibrose perissinusoidal**. A coloração pelo método de Perl's evidencia depósitos difusos de grânulos finos de ferro em hepatócitos e algumas células de Kupffer.

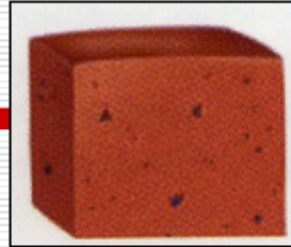
- **Diagnóstico:** Produto de biópsia hepática: - **Hepatite crônica em atividade, com importante acometimento lobular, fibrose moderada do parênquima e sinais de colestase associada. - Metavir A3F2.** - Infecção pelo vírus B, segundo dados clínicos. - Hemossiderose grau II. -

# Diagnóstico



# Diagnóstico

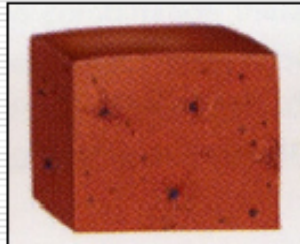
**F0**



Normal

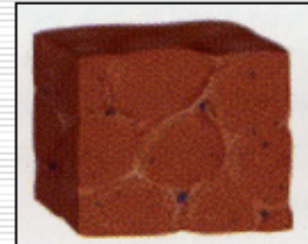
**F1**

Fibrosis  
Tracto  
Portal



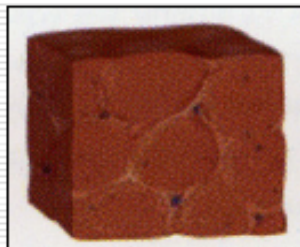
**F2**

Septos  
Escasos



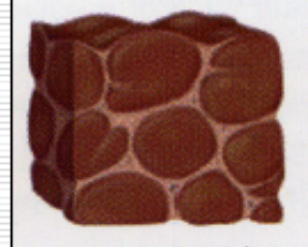
**F3**

Septos  
Numerosos



**F4**

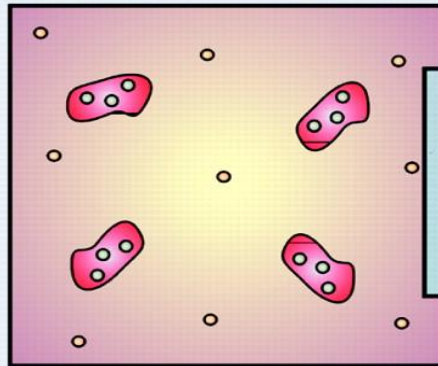
Cirrosis



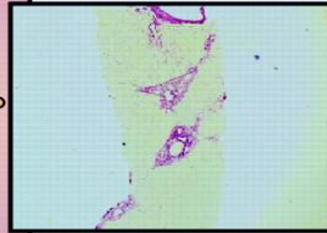
# Fisiopatogenia

Staging according to Metavir Score

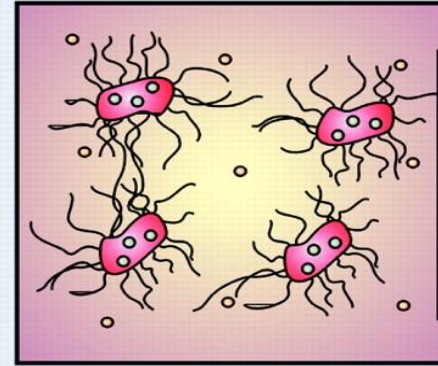
F1



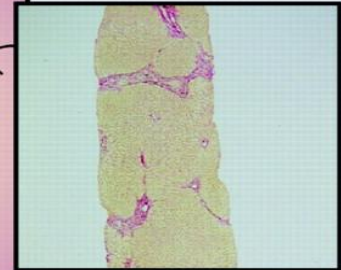
Portal fibrosis



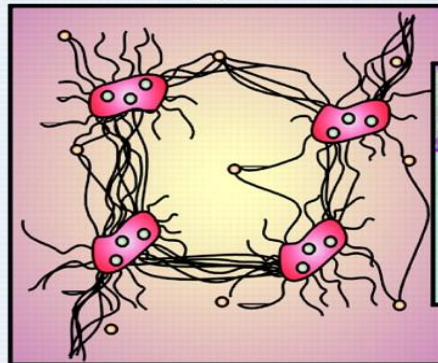
F2



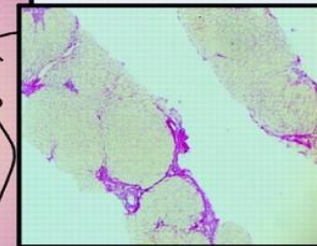
Portal fibrosis with few septa



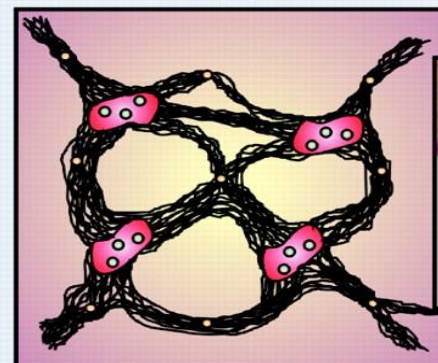
F3



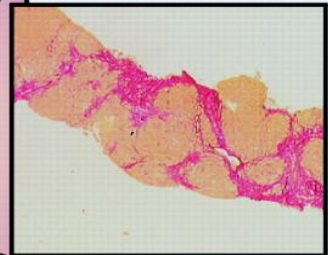
Septal fibrosis



F4



Cirrhosis



# Diagnóstico

## BIÓPSIA HEPÁTICA CLASSIFICAÇÃO METAVIR

ATIVIDADE HISTOLÓGICA	ATIVIDADE HISTOLÓGICA	FIBROSE	FIBROSE
A0	AUSENTE	F0	AUSENTE
A1	ATIVIDADE LEVE	F1	FIBROSE PORTAL SEM SEPTOS
A2	ATIVIDADE MODERADA	F2	FIBROSE PORTAL COM RAROS SEPTOS
A3	ATIVIDADE INTENSA	F3	NUMEROSOS SEPTOS SEM CIRROSE
		F4	CIRROSE

# Evolução – (Parâmetros)

## Classificação de Child-Pugh

Encefalopatia hepática	ausente	1 a 2	3 a 4
Ascite	ausente	leve	moderada/severa
Albumina	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Bilirrubina total	< 2	2 a 3	> 3,0
Tempo de protrombina	1 a 4	4 a 6	> 6
Pontos:	1	2	3

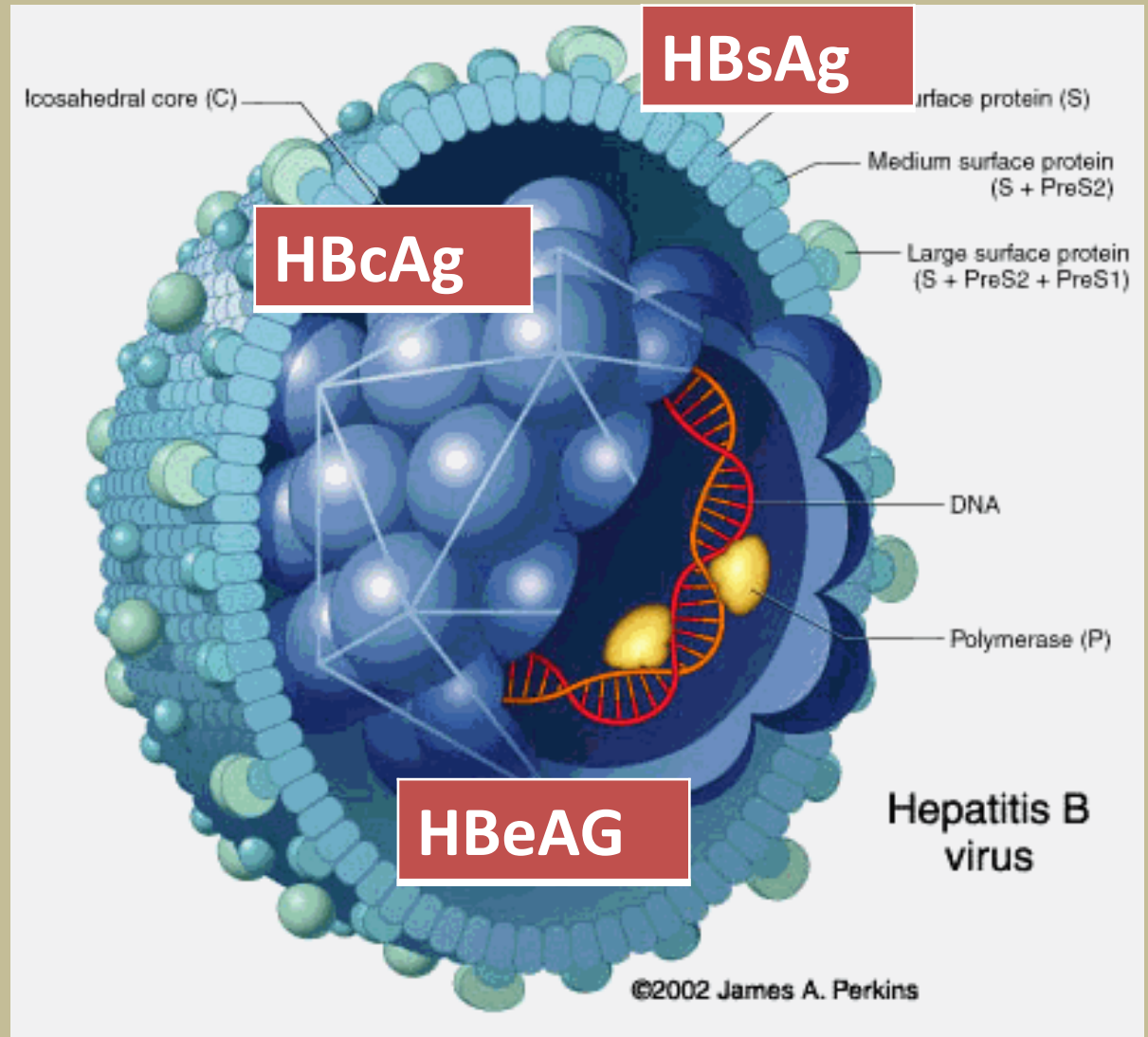
Classificação → **A** = 5-6 pontos    **B** = 7-9 pontos    **C** = 10-15 pontos

# HEPATITE VIRAL B



# Introdução

- Vírus DNA dupla hélice
- Família *Hepadnaviridae*

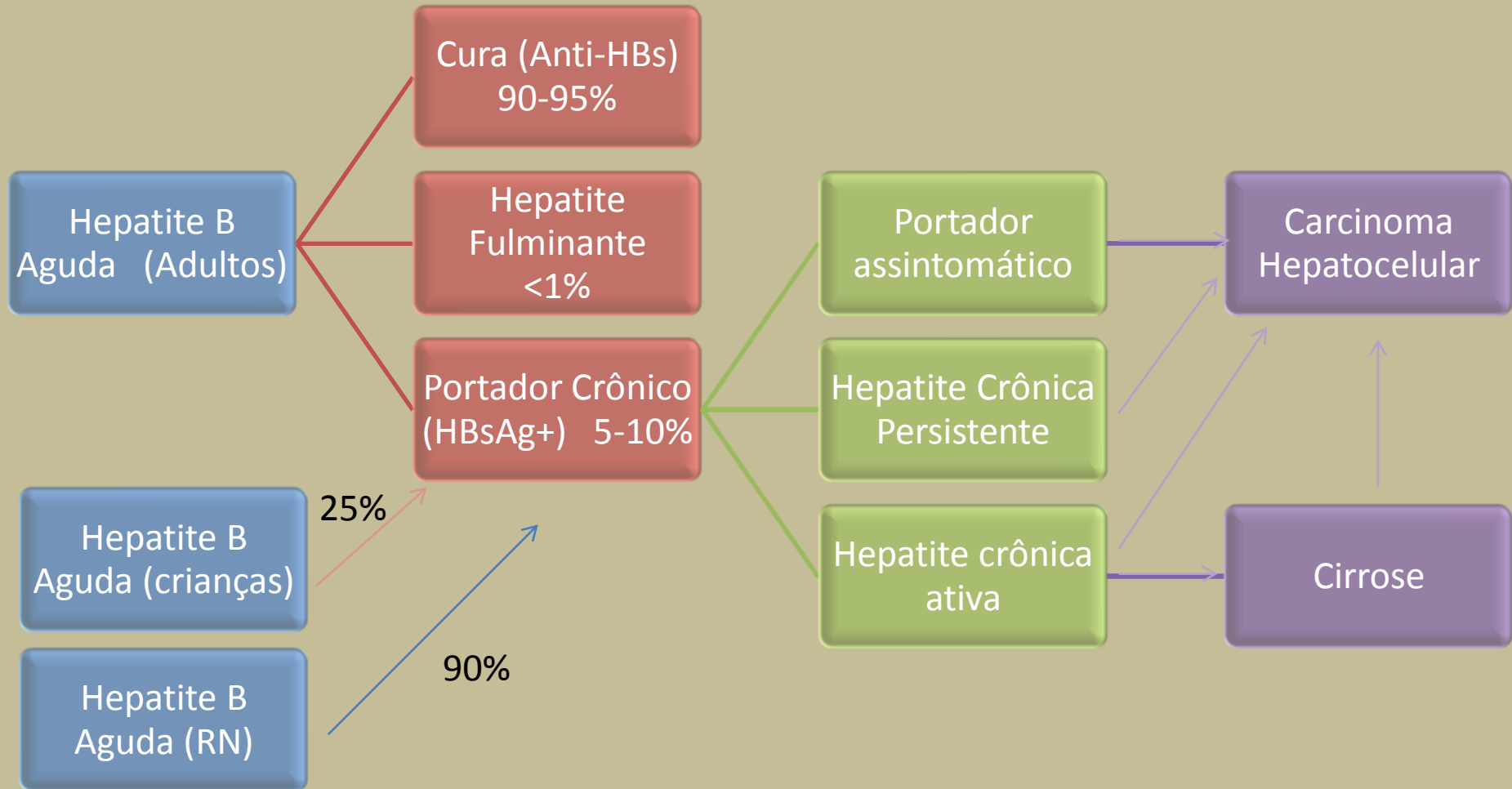


# Transmissão

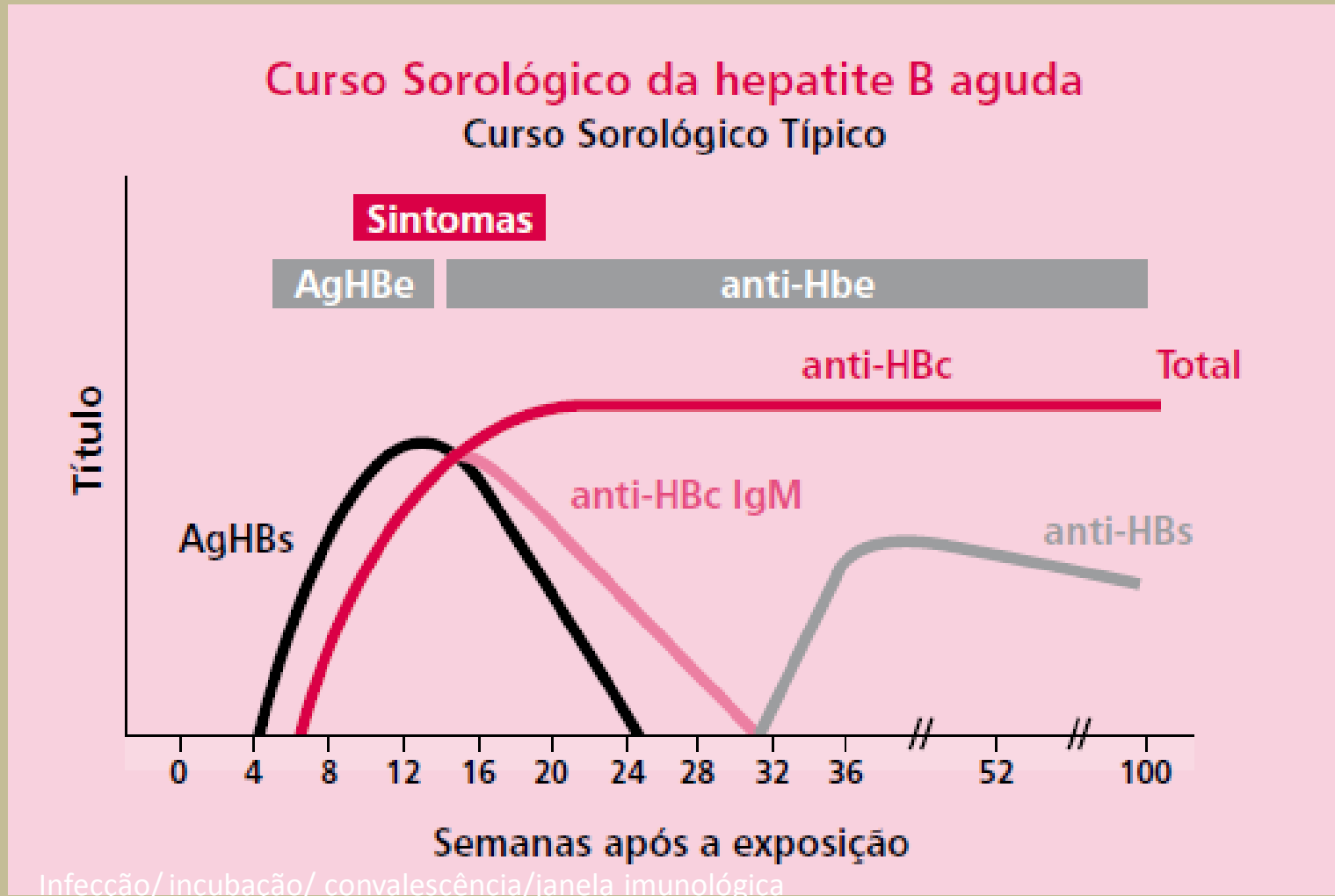
- Perinatal (vertical)
- Horizontal
- Sexual
- Percutânea
- Hemotransfusão
- Transplante de órgãos
  
- HBV 30%,
- HCV 3%,
- HIV 0,3%



# Evolução



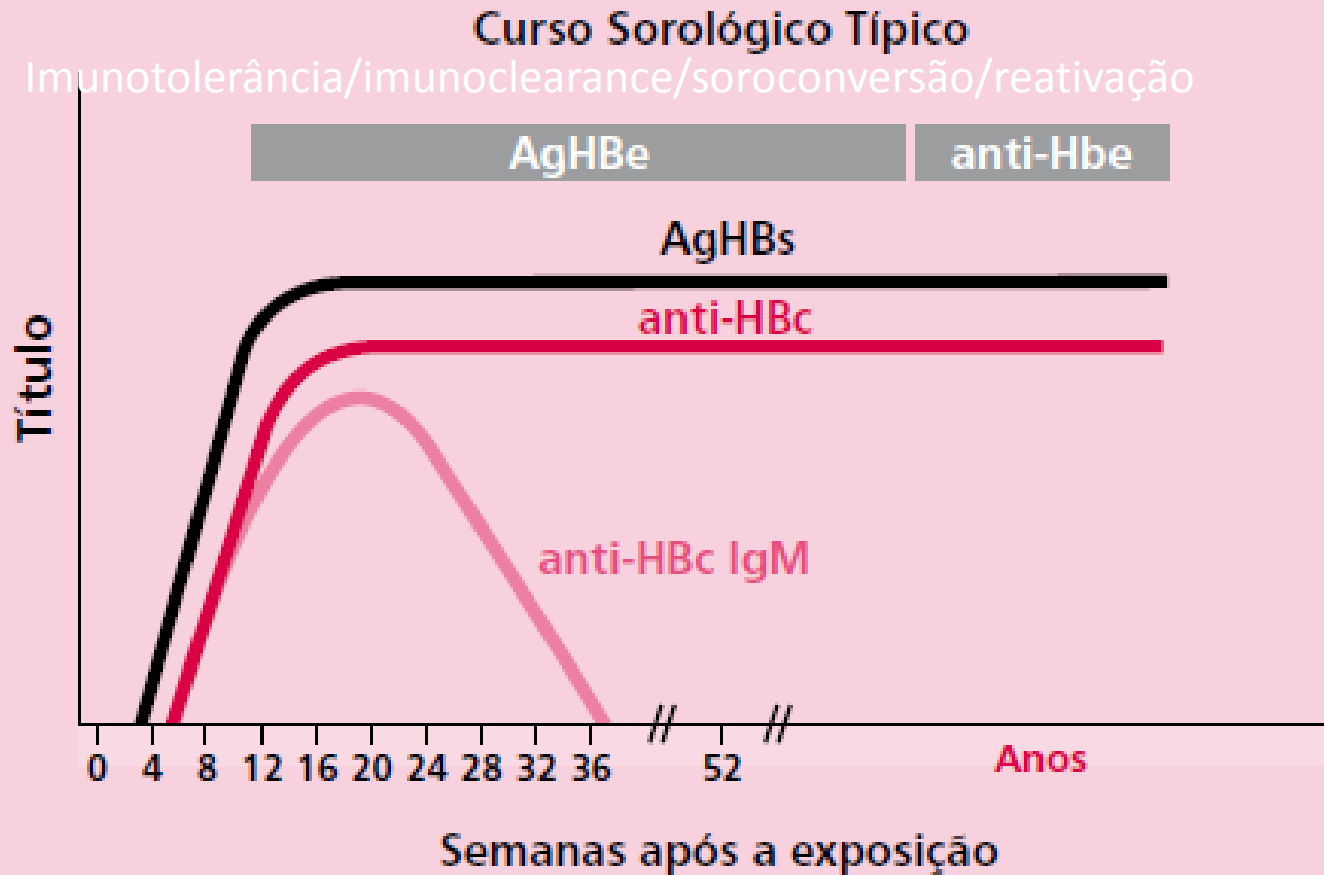
# História Natural da Doença



\* Ministério da Saúde. Hepatites Virais: o Brasil está

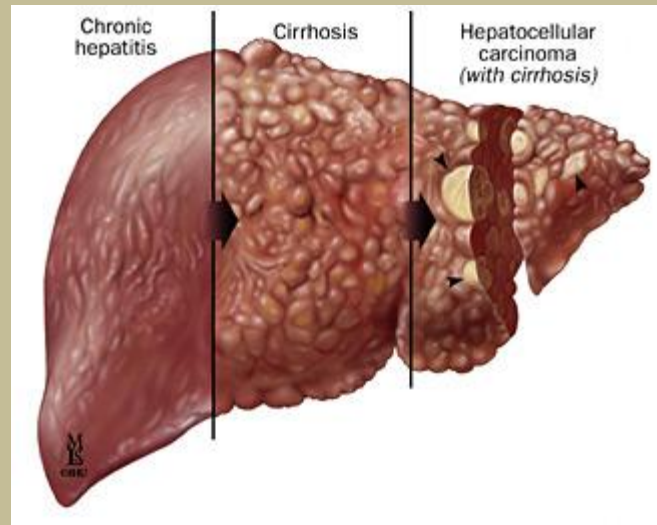
# História Natural da Doença

## Curso Sorológico Típico da Infecção Crônica pelo HBV



# Lesão Hepática

- A resposta imune celular contra os antígenos virais específicos expressados na superfície dos hepatócitos causam a lesão hepática (hepatite).
- Resposta imune por linf T CD8 e citocinas como o TNF-alfa.
- Resposta imune exacerbada: lesão hepática grave, até fulminante.
- Resposta imune insuficiente: cronificação.



# Quadro clínico

- Assintomático (70%)
- Fadiga
- Febre
- Icterícia
- Colestase
- Rash
- Poliartrite
- Hepatite Fulminante: encefalopatia, flapping.
- Reações por imunocomplexos, vasculite
- Poliarterite Nodosa (PAN)
- GNDA, sd. nefrótica
- Sintomas de hepatopatia crônica



# Diagnóstico

- TGO/TGP
- Bilirrubinas
- Fosfatase Alcalina/ Gama-GT
- Hemograma
  
- **Detecção do DNA viral:**
- Qualitativo: PCR
- Quantitativo: hibridização ou DNA-ramificado (*branched-DNA*)
  
- **Sorologias**
  
- **Biópsia hepática**



## Hepatite B aguda: Interpretação dos marcadores sorológicos

Marcador	Significado
HBsAg	É o primeiro marcador que aparece no curso da infecção pelo HBV. Na hepatite aguda, ele declina a níveis indetectáveis em até 24 semanas.
Anti-HBc IgM	É marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção.
Anti-HBc Total	É marcador presente nas infecções agudas pela presença de IgM e crônicas pela presença de IgG. Representa contato prévio com o vírus.
HBeAg	É marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade.
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg, indica o fim da fase replicativa.
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas.

\* Ministério da Saúde. Hepatites Virais: o Brasil está atento. 2008

## Hepatite B crônica: Interpretação dos marcadores sorológicos

Marcador	Significado
HBsAg	Sua presença por mais de 24 semanas é indicativa de hepatite crônica.
HBeAg	Na infecção crônica está presente enquanto ocorrer alta replicação viral.
Anti-HBe	Sua presença sugere redução ou ausência de replicação viral, exceto nas cepas com mutação pré-core (não produtoras da proteína "e").

\* Ministério da Saúde. Hepatites Virais:  
o Brasil está atento. 2008

## Hepatite B: Interpretação dos resultados sorológicos\*

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG**	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda final ou hepatite crônica	(+) (+) (+)	(+) (-) (-)	(-) (-) (-)	(+) (+) (+)	(-) (+) (-)	(-) (-) (-)
Início fase convalescente	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infecção passada recente	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-) <sup>***</sup>
Imunidade, resposta vacinal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

# Diagnóstico

Mutação na região Pré-core do DNA-HBV:

- Durante a replicação, na transcrição reversa.
- Falha na expressão do antígeno 'e' (HBeAg).
- Hepatite fulminante, exacerbações de hepatites crônicas. Maior morbimortalidade
- HBsAg +, HBeAg -, anti-Hbe +, transaminases elevadas.

Mutantes por escape:

- Alteração no HBsAg, impedindo a atividade neutralizante do Anti-HBs.
- Altos títulos de Anti-HBs, HBsAg +, ou hepatite B sem HBsAg + (só anti-HBc IgM ou IgG).

# Profilaxia

Vacina:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA													
CALENDÁRIO VACINAL 2011/2012													
	Ao Nascer	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	12m	15m	18m	4 a 6 anos	14 a 16 anos
ID BCG	●												
Hep B	●	●					●						

- Vacina: HBsAg recombinante
- No RN, tomar a primeira dose até 12h do nascimento.
- Todas as crianças e adultos considerados sob risco.
- HIV: 4 doses, 2ml. CD4>200.

## Imunoglobulina Hiperimune (HBIG)

- RN de mães HBsAg+.
- 0,06 ml/Kg IM até 12h do nascimento, em grupo muscular diferente da vacina.
- Acidente perfurocortante.

# Trata

ATIVIDADE HISTOLÓGICA	ATIVIDADE HISTOLÓGICA	FIBROSE	FIBROSE
A0	AUSENTE	F0	AUSENTE
A1	ATIVIDADE LEVE	F1	FIBROSE PORTAL SEM SEPTOS
A2	ATIVIDADE MODERADA	F2	FIBROSE PORTAL COM RAROS SEPTOS
A3	ATIVIDADE INTENSA	F3	NUMEROSOS SEPTOS SEM CIRROSE
		F4	CIRROSE

- Agudo: sintomáticos
- Escore de Metavir
- Hepatite B crônica
- Fase replicativa
- Doença em atividade: transar biópsia hepática Metavir  $\geq$  F2 e/ou A2
- Interferon alfa e peguilado
- Lamivudina
- Adefovir
- Tenofovir
- Entecavir

# Obrigada



# Bibliografia

- Ministério da Saúde. ***Guia de Hepatites Virais***. 3ª edição. 2008
- Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Cônica B e coinfeções**. 2009.
- ***FOCACCIA, R. Veronesi***: Tratado de Infectologia. 4ª edição. São Paulo: Atheneu, 2005.
- Goldman, D Ausiello (eds.) ***Cecil Tratado de Medicina Interna***. Tradução da 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.