



Relato de Caso/Case Report

Hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo vírus da dengue: relato de caso

Severe hepatitis and jaundice during the evolution of dengue virus infection: case report

Gérson Sobrinho Salvador de Oliveira¹, Antonio Carlos Nicodemo², Vladimir Cordeiro de Carvalho¹, Héverton Zambrini¹, André Machado Siqueira¹, Valdir Sabbaga Amato¹ e Maria Cássia Mendes-Correa¹

RESUMO

Apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, que apresentou quadro de febre hemorrágica da dengue, evoluindo com icterícia e importantes alterações da coagulação. O diagnóstico de dengue foi realizado pela presença de anticorpos IgM antidengue (MAC-ELISA). Esta doença deveria ser considerada no diagnóstico diferencial das icterícias febris agudas.

Palavras-chaves: Dengue. Ícterícia. Hepatite. Fígado.

ABSTRACT

We describe the case of a female patient who presented a condition of dengue hemorrhagic fever that evolved with jaundice and significant coagulation abnormalities. Dengue was diagnosed through the presence of anti-dengue IgM antibodies (MAC-ELISA). This disease needs to be taken into consideration in the differential diagnosis for acute febrile jaundice.

Key-words: Dengue fever. Jaundice. Hepatitis. Liver.

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivam em regiões endêmicas ou áreas de potencial transmissão, dos vírus causadores da dengue, e que anualmente mais de 50 a 100 milhões de infecções por esses vírus ocorram em todo o mundo, levando a cerca de 500.000 casos de febre hemorrágica da dengue (FHD) e 22.000 óbitos, atingindo principalmente crianças^{1,2}. No Brasil, entre janeiro e julho de 2007, foram notificados 438.949 casos de dengue, 926 de FHD e 98 óbitos relacionados a essas infecções³. O Brasil é o país com maior número de casos de dengue, em todo o mundo, com mais de três milhões de casos relatados de entre 2000 e 2005. Esse número representa 61% de todos os casos relatados no mundo^{1,3}.

A dengue pode ser causada por quatro sorotipos diferentes de vírus pertencentes ao gênero *Flavivirus*, família *flaviviridae* (DENV I a IV). Sua transmissão ocorre através de picadas de mosquitos do gênero *Aedes*, majoritariamente *Aedes aegypti*². A febre da dengue, ou dengue clássica, tem entre suas manifestações

clínicas mais comuns: febre, artralgia, mialgia, cefaléia, dor retro-orbitária, prostração e exantema^{2,3}. Infecção assintomática, dengue clássica, FHD e a síndrome do choque da dengue (SCD), são portanto diferentes espectros de uma mesma doença. A FHD e a SCD têm como principal marcador fisiopatológico o *escape de plasma*, derivado do aumento da permeabilidade capilar. A FHD caracteriza-se clinicamente pela presença de plaquetopenia, febre, fenômenos hemorrágicos e evidência de redução do volume plasmático, associado a hemoconcentração, derrames cavitários ou hipoproteinemia sérica¹. O diagnóstico de SCD se faz quando surgem sinais de falência circulatória¹.

Outras manifestações mais raras e potencialmente graves podem ocorrer como encefalite, miocardite ou hepatite^{4,5}.

Neste artigo, relatamos o caso de uma paciente que apresentou quadro icterico agudo, com importante comprometimento da função hepática, relacionado à febre hemorrágica da dengue.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 22 anos, branca, auxiliar administrativa, natural e moradora da Cidade de São Paulo, a qual procurou o Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da FMUSP com queixa de cefaléia e vômitos há cinco dias, tendo sido internada na ocasião. A paciente negava viagens recentes.

Apresentava-se à admissão em regular estado geral, eufórica, contactando bem, afebril, anictérica e acianótica. FC= 80 batimentos/minuto, PA=120x80, FR=18/minuto. Ao exame cardiovascular, a ausculta cardíaca era normal, com bulhas rítmicas normofonéticas sem sopros. Apresentava extremidades sem cianose ou tremores. À inspeção da região cervical apresentava ausência de estase jugular. A inspeção do tórax era normal. Íctus cardíaco palpável e sem frêmitos. À ausculta pulmonar o murmúrio vesicular era presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. O abdomen era plano, flácido com hepatomegalia levemente dolorosa. Apresentava também discreta linfonomegalia cervical, levemente dolorosa à palpação. Os membros inferiores apresentavam-se sem edemas.

Ao exame neurológico apresentava marcha, equilíbrio, força muscular e sensibilidade superficial e profunda preservadas. Apresentava também ausência de tremores de extremidades ou movimentos involuntários. Reflexos profundos e superficiais eram presentes e sem alterações. O exame de fundo de olho era normal e o reflexo pupilar foto-motor preservado.

1. Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 2. Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dra. Maria Cássia Mendes-Correa. Rua Capote Valente 432, Conjunto 145, 05409-001 São Paulo, SP.

Tel: 55 11 3082-0427

e-mail: cassiamc@uol.com.br

Recebido para publicação em 05/05/2009

Aceito em 31/03/2010

No terceiro dia de internação, evoluiu com mialgia difusa, febre, diarreia líquida, hemorragia subconjuntival e exantema petequial difuso, predominante em face, tórax e áreas sob pressão de suas roupas (**Figuras 1 e 2**).

Os exames laboratoriais iniciais demonstravam plaquetopenia, neutrofilia com desvio à esquerda e aumento importante das aminotransferases (**Tabela 1**). Apresentava ainda nessa ocasião, pequeno derrame pleural e ascite, observados à ultrassonografia de abdomen. A partir do quarto dia de internação, evoluiu com aumento progressivo das bilirrubinas, tornando-se icterícia a partir de então. No período em que esteve internada, evoluiu com alterações do coagulograma e presença de epistaxe. Recebeu hidratação endovenosa e plasma fresco congelado, com melhora dos sintomas. A partir do décimo sexto dia de internação, evoluiu com melhora gradual da icterícia e da função hepática.

Durante seguimento ambulatorial, apresentou resolução completa do quadro clínico e laboratorial.

As sorologias para hepatites A, B (anti-Hbc total e IgM) e C, rubéola, sarampo, vírus EB(antiVCA), citomegalovírus, HIV (vírus da imunodeficiência adquirida) e toxoplasmose foram todas negativas.

O diagnóstico de dengue foi realizado pela pesquisa de anticorpos da classe IgM por Mac-ELISA⁶ para dengue, na segunda semana de doença.



FIGURA 1 - Exantema petequial em face e hipofagma.



FIGURA 2 - Exantema petequial em membros inferiores.

DISCUSSÃO

No caso em discussão, a FHD foi associada a quadro de hepatite com importante comprometimento da função hepática. Houve aumento significativo das aminotransferases (AST e ALT, 33 e 17 vezes acima do limite superior da normalidade, respectivamente) e alargamento do coagulograma. A paciente apresentou também, por volta do décimo segundo dia de internação, icterícia importante (bilirrubina total = 10,87) às custas de bilirrubina direta.

De forma geral, elevações discretas a moderadas das aminotransferases, têm sido descritas com relativa frequência, na infecção pelos vírus da dengue. No entanto, elevações superiores a dez vezes o limite superior da normalidade são raramente descritas. Kuo cols⁷ em estudo avaliando 270 pacientes com diagnóstico de dengue, descreveram que 93,3% desses pacientes apresentaram elevação de AST e 82,2% de ALT. Observaram também que dentre esses pacientes, menos de 10% apresentavam níveis de aminotransferases acima de 10 vezes o limite superior da normalidade. Em estudo prospectivo, Souza cols⁸ encontraram elevação das aminotransferases em 65,1% dos pacientes com diagnóstico de dengue; entretanto, somente 1,8% deles apresentaram alterações superiores a dez vezes o limite superior de normalidade.

TABELA 1 - Evolução laboratorial.

Dia Internação	01	04	08	12	16	19	26
Hb (g/dL) - 12 a 16	13,6	10,8	10,4	8,9	9,4	9,9	11,5
Hematócrito (%) - 35 a 47	39,1	30,7	29,1	26,6	28,6	30,5	37,0
Leuc mil/mm ³ - 4 a 11	5,12	7,38	6,12	6,63	3,90	5,02	5,65
Neutrófilos (%)	79	65	46,2	22,4	30,2	17,7	36,9
Meta/Miel/Bast/Seg (%)	0/0/15/64	1/0/15/49	-	-	-	-	-
AST (U/L) - < 31	1029	835	497	426	452	248	137
ALT (U/L) - <31	391	404	298	358	528	369	208
FA (U/L) - 35 a 104	125	315	187	174	225	238	140
GGT (U/L) - 5 a 36	281	486	208	173	298	384	199
BIL. DIr (mg/dl) - <0,3	1,42	4,24	4,68	7,86	6,07	3,54	1,73
BIL. IN (mg/dl) - 0,1 a 0,6	0,92	1,44	1,25	3,01	3,01	2,51	1,25
Plaquetas (U/mm ³) - 140-450.000	47.000	52.000	100.000	164.000	218.000	256.000	397.000
INR	1,2	1,5	3	1,8	1,1	1,0	
TTPA (R)	1,8	1,5	1,8	1,3	1,0	0,9	

Embora, quadros de insuficiência hepática e icterícia sejam eventos mais raros, alguns autores têm descrito casos de hepatite fulminante associados à infecção pelos vírus da dengue⁹. Na maioria desses eventos observa-se predomínio de AST sobre ALT.

Os mecanismos patogênicos envolvidos no surgimento dos quadros de FHD não estão completamente estabelecidos. Além de causas diretamente relacionadas aos vírus, é possível que uma resposta imunológica anormal do hospedeiro após a infecção determine os quadros graves observados¹⁰. Assim, antígenos relacionados a esses vírus já foram identificados em hepatócitos. Acredita-se que esses vírus possam replicar em hepatócitos e células de Kupffer⁵.

Até o momento, não se conhece nenhum medicamento antiviral específico para essa infecção. Medidas de suporte como hidratação com cristalóides, utilização de hemocomponentes, observação e avaliação clínica cuidadosa e controle laboratorial representam ainda o melhor tratamento a ser oferecido a esses pacientes³.

A despeito de possibilidade de hepatite fulminante e óbito, na maioria das vezes a doença é autolimitada, com retorno das aminotransferases e provas de função hepática a valores de referência em duas a três semanas⁸.

Apresentam-se ainda como desafios relacionados à dengue sua prevenção, com controle dos vetores e obtenção da vacina, e o desenvolvimento de terapia antiviral específica, bem como medicamentos que modulem a fuga plasmática e os mecanismos associados à resposta imune nas formas graves da doença.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009; 25: S7-18.
2. World Health Organization. Dengue. www.who.int/topics/dengue/en/ (accessed on 23/março/2007).
3. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle de Dengue. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_dengue2007.pdf (accessed on 23/março/2008).
4. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health* 2007; 12:1087-1095.
5. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:608-614.
6. Kuno G, Gómez I, Gubler DJ. Detecting artificial anti-dengue IgM Immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 153-159.
7. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 265-270.
8. Souza LJ, Nogueira RM, Soares LC, Soares CE, Ribas BF, Alves FP, et al. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. *Braz J Infect Dis* 2007; 11:407-410.
9. Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2007; 38:265-268.
10. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunol* 2006;19:127-132.