

Hepatotoxicidade induzida por azatioprina em portadora da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Azathioprine-induced hepatotoxicity in a Vogt-Koyanagi-Harada syndrome patient

Marina Siqueira Teixeira¹, Amanda Magnago Faccini¹, Letícia Martins Soares²,
Maria Eduarda Videira Macedo da Costa Lopes¹, Anny de Sousa Azevedo³

RESUMO

Este relato teve como objetivo apresentar um caso de hepatotoxicidade colestatia induzida por azatioprina em portadora da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. À admissão, apresentava icterícia +3/+4, acolia fecal e colúria, além de aumento de marcadores hepáticos, sendo compatível com síndrome colestatia, cuja etiologia foi confirmada após exclusão de outras causas possíveis e retirada da azatioprina. A paciente evoluiu, após 1 semana de retirada do fármaco, com diurese livre de coloração menos escura e evacuação presente, sem acolia. Além disso, houve melhora nos exames que precederam a alta hospitalar.

Descritores: Síndrome uveomeningoencefálica; Doença hepática induzida por substâncias e drogas; Azatioprina

ABSTRACT

This report aimed at presenting a case of azathioprine-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. On admission, she presented with jaundice +3/+4, acholic feces, and choloria, as well as increased hepatic markers, all consistent with cholestatic syndrome, the etiology of which was confirmed after other possible causes were ruled out and azathioprine was discontinued. After 1 week of the drug discontinuation, the patient progressed with free diuresis of lighter color and defecation, with no acholia. In addition, tests performed before discharge were improved.

Keywords: Uveomeningoencephalitic syndrome; Chemical and drug induced liver injury, chronic; Azathioprine

INTRODUÇÃO

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) é uma patologia rara, autoimune e multissistêmica, que tem predileção por tecidos que possuem melanina, como olhos, sistema nervoso central, meninges, pele, membranas mucosas e ouvido interno. É mais comum em asiáticos, indianos, latino-americanos, no sexo feminino e entre a terceira e a quarta décadas de vida.^{1,2}

As manifestações clínicas da SVKH podem ser divididas em quatro fases: prodrômica, em que os pacientes podem permanecer assintomáticos ou apresentar febre baixa, cefaleia, fotofobia, fraqueza muscular, irritação meníngea, hemiparesia, mielite transversa, afasia e disartria; uveíte, na qual pode haver turvação visual bilateral, hiperemia conjuntival, dor ocular, fotofobia, diminuição da acuidade visual ou amaurose bilateral;

¹ Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

² Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, Brasil.

³ Especialista em Clínica Médica, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Data de submissão: 31/7/2020. **Data de aceite:** 14/8/2020.

Autor correspondente: Marina Siqueira Teixeira. Faculdade de Medicina de Campos – Avenida Alberto Torres, 217, Centro – CEP: 28035-581 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil – Tel.: 55 (22) 2101-2929 – E-mail: marina.siqueira.teixeira@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: CAAE 31081420.2.0000.5244.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: ASA.

Coleta, análise e interpretação de dados: MST e MEVMCL.

Redação e revisão crítica do manuscrito: MST, AMF, LMS e MEVMCL.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MST, AMF, LMS, MEVMCL e ASA.

crônica, com duração de meses a anos, na qual ocorre despigmentação dos olhos e da pele, levando a cicatrizes coriorretinianas despigmentadas de Dalen-Fuchs, fundo de olho em pôr do sol e migração ou acúmulo de epitélio pigmentar da retina, e recorrência, que apenas compromete aqueles que tiveram surtos de inflamação ocular.^{1,2}

O tratamento principal da síndrome é realizado com corticoesteroides e/ou com drogas imunossupressoras, como a azatioprina. O início precoce é fundamental para diminuir a morbidade que a doença pode causar, de maneira especial, associada às complicações oftalmológicas.¹

O objetivo deste manuscrito foi relatar um caso de hepatotoxicidade colestática induzida por azatioprina em portadora da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, parda, casada, ilustradora, natural e residente de Campos dos Goytacazes (RJ), foi encaminhada à internação pelo Ambulatório de Reumatologia. Paciente G1PIA0, com colecistectomia prévia, sem comorbidades, nem antecedentes familiares dignos de nota. Na admissão, acordada, orientada, interativa com examinador, eupneica em ar ambiente, hidratada, acianótica, normocorada, icterica +3/+4, pressão arterial de 120x70mmHg, frequência cardíaca de 104bpm e saturação de oxigênio de 92%. Apresentava tosse intensa, colúria e acolia fecal. À ausculta cardíaca, ritmo cardíaco regular, em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros. A ausculta respiratória estava prejudicada por tosse intensa, com murmúrios vesiculares universalmente audíveis, com discretos roncocal bibasais. Abdome flácido, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, com peristalse reduzida. Membros inferiores com panturrilhas livres e sem edema. Foram requisitados exames laboratoriais admissionais (Tabela 1), radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdome e colangiorrressonância.

Durante a internação, observaram-se bócio cervical difuso, sinusite e pneumonia. Foram requisitados exames de hormônio tireoestimulante, T3, T4L e ultrassonografia (USG) da tireoide, para investigação da etiologia do bócio, e iniciou-se o uso de levofloxacino 500mg, uma vez ao dia, por 10 dias.

Dos exames de imagem requisitados, a radiografia de tórax apresentou infiltrado alveolar na região perihilar esquerda; USG de tireoide mostrou glândula com morfologia e contornos normais, ecogenicidade preservada, textura heterogênea, dimensões dos lobos direito

(35mmx12mmx15mm) e esquerdo (33mmx9mmx 10mm) e lesão nodular em um terço médio do lobo esquerdo medindo 0,5cmx0,4cm. A USG de abdome e a colangiorrressonância apresentaram resultados normais, com ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, favorecendo à hipótese de síndrome icterica colestática induzida por azatioprina.

Nos exames laboratoriais que precederam a alta (Tabela 2), houve redução de leucócitos, bilirrubina, gama GT e fosfatase alcalina e aumento de proteínas.

A paciente recebeu alta hospitalar assintomática, com diurese livre de coloração menos escura e evacuação presente, sem acolia, após cerca de 1 semana após suspensão da azatioprina. Ao exame físico, acordada, orientada, interativa com examinador, eupneica em ar ambiente, hidratada, acianótica, normocorada, icterica +1/+4, com presença de bócio difuso cervical, pressão arterial de 130x80mmHg, frequência cardíaca de 88bpm, saturação de oxigênio de 97%. Exame físico cardíaco, pulmonar, abdominal e dos membros inferiores se encontrava normal.

Ela obteve alta com prescrição de término de antibioticoterapia oral, com laudo da hepatologia, orientando imunossupressão subsequente e encaminhamento para retorno ao ambulatório de reumatologia, para controle de tratamento com fármaco alternativo à azatioprina.

DISCUSSÃO

A colestase consiste na diminuição do fluxo biliar e na falência da secreção de compostos colefilicos na bile. Normalmente, seu quadro inclui icterícia, colúria, acolia fecal e prurido. O paciente também pode apresentar astenia, xantomas, osteopenia, esteatorreia e deficiências de vitaminas. Entre as alterações laboratoriais, pode haver elevação das bilirrubinas, da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltranspeptidase (GGT).³

A colestase é causada por um processo inflamatório, infeccioso ou obstrutivo, sendo classicamente dividida em extra-hepática e intra-hepática. Na extra-hepática, há obstrução dos principais ductos biliares localizados fora do fígado ou ao nível de seu hilo, ocorrendo essa obstrução nos tumores pancreáticos e na pancreatite. Na intra-hepática, há obstrução do fluxo de bile nos ramos da árvore biliar intra-hepática, que está presente na litíase intra-hepática e nos tumores compressivos. A colestase intra-hepática, que compromete o sistema biliar de pequenos ductos, está associada a doenças alo ou autoimunes ou à idiossincrasia a drogas, e suas causas incluem a doença hepática alcoólica, hepatite aguda, cirrose biliar primária e medicamentos. A colestase

intra-hepática é classificada em hepatocanicular, ductular e ductal. Na hepatocanicular por drogas, a hepatite colestática é o tipo mais comum de colestase por

drogas. Além da clorpromazina classicamente descrita, azatioprina e outros fármacos têm sido relacionados como agentes causais.³

Tabela 1. Exames laboratoriais admissionais

Teste	Resultado	Referência	Observações
Eritrograma			
Hemácias, milhões/mm ³	3,23	4,0-5,5	
Hemoglobina, g/dL	10,73	12,0-17,0	
Hematócrito, %	31,8	37-50	Anemia hipocrômica
VCM, fL	98,45	82,0-94,0	e anisocitose
HCM, pg	33,13	27,0-33,0	
CHCM, g/dL	33,65	32,0-37,0	
Leucograma			
Leucócitos mm ³	12.800	4.000-11.000	
Metamielócitos, %/mm ³	2/256	0-1 (0-110)	
Bastões, %/mm ³	15/1.920	3-5 (120-550)	
Segmentados, %/mm ³	46/5.888	58-70 (2.320-7.700)	Leucocitose
Eosinófilos, %/mm ³	1/128	0-4 (0-440)	
Basófilos, %/mm ³	0/0	0-2 (0-220)	
Linfócitos típicos, %/mm ³	34/4.352	21-31 (840-3.410)	
Monócitos, %/mm ³	2/256	4-12 (160-1.320)	
Plaquetas, mcL	187.700	150.000-350.000	---
Coagulograma			
Tempo de protrombina, segundos	15,2	12	
Atividade de protrombina, %	78,4	100	
Relação paciente/normal	1,26	---	---
RNI	1,29		
PTT, segundos	31		
Hepatograma			
Bilirrubina total, mg/dL	14,7	Até 1,2	
Bilirrubina indireta, mg/dL	9,2	Até 0,8	
Bilirrubina direta, mg/dL	5,5	Até 0,4	
GGT, U/L	1.486	Até 38	---
Fosfatase alcalina, U/L	294	Até 105	
TGO/AST, U/L	18	7-41	
TGP/ALT, U/L	48	11-45	
Proteínas			
Proteínas totais, mg/dL	4,7	6,0-8,3	
Albumina, mg/dL	3,0	3,5-5,5	---
Globulina, mg/dL	1,7	2,5-3,5	
Eletrólitos			
Magnésio, mg/dL	1,9	1,5-2,4	
Cálcio, mg/dL	9,9	9-10,5	---
Potássio, mg/dL	3,2	3,7-5,1	
Sódio, mg/dL	141	136-145	
Outros			
Creatinina, mg/dL	0,3	0,4-1,2	
Ureia, mg/dL	31,0	8-20	---
PCR, mg/dL	384	Até 6,0	

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; RNI: Razão Normalizada Internacional; PTT: tempo de tromblastina parcial; GGT: gamaglutamiltranspeptidase; TGO: transaminase oxalacética; AST: aspartato aminotransferase; TGP: transaminase pirúvica; ALT: alanina aminotransferase; PCR: proteína C-reativa.

Para compreender a causa da síndrome colestática, foram requisitados exames laboratoriais admissionais, que revelaram aumento da bilirrubina total pela elevação das bilirrubinas direta e indireta, além do aumento de GGT e fosfatase alcalina, que evidenciam doença de vias biliares. Foram solicitados também USG de abdome, para investigação das vias biliares intra-hepáticas, e colangiressonância, padrão-ouro para a investigação de possíveis patologias do colédoco. Ambas não demonstraram anormalidades, dilatações ou mesmo falhas de

enchimento, no caso do segundo exame. Pela exclusão de causas mais comuns de síndrome colestática, outros possíveis e raros fatores causais devem ser levados em consideração, como a colestase induzida pelo uso da azatioprina.^{3,4}

A azatioprina é um antimetabólito imunossupressor utilizado isoladamente ou em associação com corticoides. Sua ação farmacológica está relacionada à inibição de vias da biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo proliferação de células envolvidas na fisiopatologia da

Tabela 2. Exames laboratoriais precedentes à alta

Teste	Resultado	Referência	Observações
Eritrograma			
Hemácias, milhões/mm ³	3,18	4,0-5,5	
Hemoglobina, g/dL	10,3	12,0-17,0	
Hematócrito, %	31,7	37-50	Anemia hipocrômica
VCM, fL	99,69	82,0-94,0	e anisocitose
HCM, pg	32,39	27,0-33,0	
CHCM, g/dL	32,49	32,0-37,0	
Leucograma			
Leucócitos, mm ³	13.300	4.000-11.000	
Metamielócitos, %/mm ³	0/0	0-1 (0-110)	
Bastões, %/mm ³	8/1.064	3-5 (120-550)	
Segmentados, %/mm ³	70/9.310	58-70 (2.320-7.700)	
Eosinófilos, %/mm ³	1/133	0-4 (0-440)	Leucocitose
Basófilos, %/mm ³	0/0	0-2 (0-220)	
Linfócitos típicos, %/mm ³	18/2.394	21-31 (840-3.410)	
Linfócitos atípicos, %/mm ³	2/266		
Monócitos, %/mm ³	1/133	4-12 (160-1.320)	
Plaquetas, mL	230.000	150.000-350.000	---
Hepatograma			
Bilirrubina total, mg/dL	12,9	Até 1,2	
Bilirrubina indireta, mg/dL	8,3	Até 0,8	
Bilirrubina direta, mg/dL	4,6	Até 0,4	
GGT, U/L	768	Até 38	---
Fosfatase alcalina, U/L	238	Até 105	
TGO/AST, U/L	51	7-41	
TGP/ALT, U/L	12	11-45	
Eletrólitos			
Magnésio, mg/dL	1,3	1,5-2,4	
Cálcio, mg/dL	8,8	9-10,5	---
Potássio, mg/dL	4,3	3,7-5,1	
Sódio, mg/dL	141	136-145	
Outros			
Creatinina, mg/dL	0,6	0,4-1,2	
Ureia, mg/dL	28,0	8-20	
T3 total, ng/mL	0,79	70-195	---
T4 livre, ng/mL	1,15	0,9-2,4	
TSH, microUI/mL	0,68	0,5- 5,0	

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; GGT: gamaglutamiltranspeptidase; TGO: transaminase oxalacética; AST: aspartato aminotransferase; TGP: transaminase pirúvica; ALT: alanina aminotransferase; TSH: hormônio tireostimulante.

doença. Séries de casos e estudos não controlados colaboram para a evidência de benefício no uso da azatioprina em pacientes com SVKH, sugerindo seu uso em monoterapia ou associada à ciclosporina ou a corticosteroide.⁵⁻⁷

Em coorte comparativa com imunossuppressores antimetabólitos, a azatioprina tem maior incidência de efeitos adversos. Seu efeito tóxico mais comum é a depressão da medula óssea, mas também pode causar hepatotoxicidade, caracterizada quando há elevação de 1,5 vez o valor normal máximo de transaminases hepáticas.⁸

A paciente do relato, após o início do tratamento com o imunomodulador azatioprina, apresentou quadro clínico de colestase e deterioração das provas de função hepática, mesmo sendo esta uma reação adversa incomum ao medicamento.⁵

Estudo já demonstrou que 30% dos pacientes em uso de azatioprina para tratamento da doença de Crohn interromperam a droga em decorrência de efeitos adversos. Entre os sintomas relatados, não foi observada hepatotoxicidade clínica. Já em análise retrospectiva com 293 pacientes tratados com azatioprina, 2,7% foram diagnosticados com hepatotoxicidade induzida pelo fármaco, efeito mais comumente observado em mulheres em torno de 45 anos. A colestase severa induzida por azatioprina também foi relatada por paciente com uveíte por doença de Behçet.⁹⁻¹¹

A paciente do presente relato apresentou sintomatologia compatível com síndrome colestática. Após exclusão de outras causas possíveis, concluiu-se que a etiologia foi a azatioprina, já que a paciente evoluiu com diurese livre de coloração menos escura e evacuação presente, sem acolia, após 1 semana da retirada do fármaco. Além disso, houve melhora nos exames que precederam a alta hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Carneiro SG, Silva DL, Palheta AC, Palheta Neto FX, Nunes CT, Ferreira TO, et al. Vogt-Koyanagi-Harada's Disease: Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2008;12(3):419-25.
2. Mota LA, Dos Santos A. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e o seu acometimento multissistêmico. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(5):590-5.
3. Liu HM, Lin HC, Lee TY. Pathogenesis of cholestasis. SMGroup; 2016 [cited 2021 Mar 25]. Available from: <https://smjournals.com/ebooks/cholestasis/chapters/CHOL-16-04.pdf>
4. Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Programa de Educação Médica Continuada. Colestase. São Paulo: SBH; 2012 [citado 2021 Mar 25]. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/3.pdf>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica. Advocacia Geral da União. Nota Técnica n. 242/2013. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013 [citado 2021 Mar 25]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/agosto/13/Azatioprina.pdf>
6. Fang W, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Curr Eye Res*. 2008;33(7):517-23. <http://dx.doi.org/10.1080/02713680802233968>. Erratum in: *Curr Eye Res*. 2008;33(9):812.
7. Pacheco Neto M, Alves AN, Fortini AS, Burattini MN, Sumita NM, Srougi M, et al. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2008; 44(3):161-7.
8. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1826-32. doi: 10.1016/j.optha.2008.04.026
9. de Jong DJ, Goullet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(2):207-12. doi: 10.1097/00042737-200402000-00014
10. Siramolpiwat S, Sakonlaya D. Clinical and histologic features of Azathioprine-induced hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(8):876-80. doi: 10.1080/00365521.2017.1311936
11. Gisi K, Ispiroglu M, Kantarceken B, Sayar H. Severe cholestasis due to azathioprine in Behçet's disease. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(3):e226340. doi: 10.1136/bcr-2018-226340