

Alterações hepáticas após transplante hepático em pacientes previamente infectados pelo novo coronavírus: relatos de casos

Autores: Bárbara Buitrago Pereira, Ana Flávia Passos Ramos, Agnaldo Soares Lima
Transplante de Fígado – Santa Casa de Belo Horizonte-MG

A infecção pelo novo coronavírus foi primeiramente identificada em dezembro de 2019, na China, e posteriormente intitulada como pandemia pela OMS. Desde o início, diversos estudos foram realizados no intuito de melhor compreender essa nova infecção, seja na busca por fatores de risco para maior gravidade, por tratamentos eficazes, seja identificando as diferentes alterações clínicas nos diversos pacientes.

Nesse período, foi possível perceber a associação da COVID 19 com alterações de testes hepáticos. A elevação de enzimas hepáticas em pacientes hospitalizados devido a infecção pelo coronavírus, por exemplo, foi identificada em uma frequência que varia de 6,4 a 58% dos pacientes (1, 2). Na maioria das vezes, a principal associação encontrada diz respeito à injúria hepatocelular, com elevação de transaminases e relação com a gravidade da doença viral (2). Além da injúria hepatocelular, no entanto, foi identificada também a ocorrência de síndrome colestática em pacientes em período de recuperação da infecção, caracterizada por elevação predominantemente de fosfatase alcalina, além de sinais radiológicos de inflamação biliar, semelhante a colangite esclerosante secundária típica de pacientes criticamente doentes (3).

Nesse trabalho apresentamos os relatos de caso de dois pacientes acompanhados na Santa Casa de Belo Horizonte e que apresentaram quadro colestático sugestivo de rejeição, de rápida evolução e importante gravidade, após o transplante, sem resposta ao tratamento habitualmente prescrito, ambos infectados previamente pelo coronavírus.

A. P. S., 53 anos, gênero masculino, portador de cirrose etanólica e esquistossomose; apresentou COVID oligossintomática em junho de 2020, sem complicações, e foi submetido a transplante hepático em agosto de 2020. Ultrassonografias com Doppler de controle inicialmente inalteradas. No 7º DPO, apresentou elevação de enzimas e bilirrubinas, com predomínio de canalculares. Biópsia inicial indicava sinais de rejeição celular aguda discreta. Foi submetido à pulsoterapia, sem resposta. Nova biópsia realizada em outubro, identificou ductopenia, fibrose e colestase intra-hepática, alterações compatíveis com quadro de rejeição crônica. Propedêutica para rejeição humoral – reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA (PRA) – cursou negativa. O paciente apresentou piora rápida e progressiva, evoluindo a óbito ainda no mês de outubro por choque séptico.

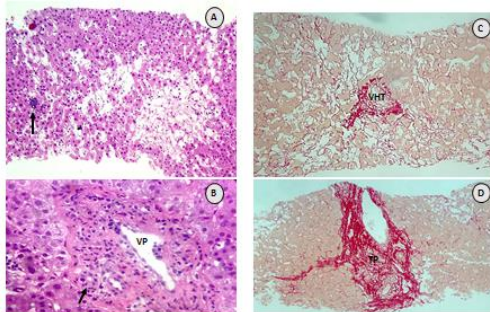


Figura 1. Biópsia do paciente A. P. S.

A. Área central com congestão e dilatação sinusoidais. Setas: foco de eritropoiese. Coloração HE. B. Trato portal com discreto infiltrado inflamatório misto (linfócitos, plasmócitos e raros eosinófilos). Setas= ducto biliar com alterações reacionais do epitélio e alguns linfócitos de permeio. VP= vênula portal com endotelite leve (linfócitos ocupando a camada subendotelial). C. Fibrose discreta perivênula hepática terminal (coloração Sirius Red). Fibrose em vermelho escuro. D. Fibrose periportal discreta com emissão de septo fino e incompleto. Coloração Sirius Red.

A. S. S., 62 anos, gênero feminino, portadora de cirrose por NASH. Apresentou infecção oligossintomática pelo novo coronavírus em julho de 2020. Foi submetida a transplante hepático em outubro do mesmo ano. Apresentou, no 2º mês pós operatório, quadro

colestático, com dor abdominal, icterícia, colúria e acolia fecal, elevação de enzimas hepáticas com predomínio de canalculares. Foi submetida à pulsoterapia, também sem resposta. Apresenta biópsia de janeiro de 2021, com alterações sugestivas de rejeição aguda rica em plasmócitos. Apresentou disfunção hepática de rápida evolução, foi a óbito por choque séptico em 22/01/2021.

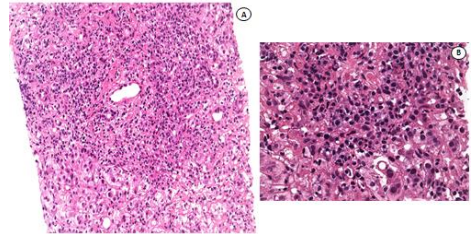


Figura 2. Biópsia referente ao paciente A. S. S.

A. Trato portal com moderado infiltrado inflamatório predominantemente de mononucleares, com numerosos plasmócitos, que rompem a lâmina limitante de hepatócitos, com necrose hepatocelular (hepatite de interface). Observar a balonização dos hepatócitos periporais. B. Detalhe da figura A. Hepatite de interface com infiltrado inflamatório rico em plasmócitos.

Faruqui et al. estudaram a ocorrência de síndrome colestática em pacientes na fase de recuperação da COVID 19. Critérios para considerar tal alteração foram a elevação de fosfatase alcalina acima de três vezes o valor de referência e alterações biliares à colangiorrressonância. A ocorrência da síndrome se deu em 0,59% dos pacientes gravemente enfermos por COVID estudados e ocorreu com intervalo médio de 118 dias após a infecção (3). Foram demonstradas nesse estudo alterações histológicas em amostras de 4 biópsias hepáticas, que identificaram sinais de obstrução ductal aguda ou crônica, sem perda ductal definitiva; fibrose moderada e sinais imunohistoquímicos compatíveis com doença colestática crônica.

Atualmente se discute as possíveis etiopatogênias para as alterações identificadas. A semelhança da colangite esclerosante secundária previamente conhecida relacionada a pacientes críticos, levanta-se a hipótese de relação entre injúria isquêmica e coagulopatia microvascular, secundárias a hipotensão e resposta inflamatória grave em resposta à infecção viral (4). Outra hipótese diz respeito à alta expressão de enzima conversora de angiotensina em região biliar, o que justificaria uma lesão local direta do vírus (5).

De forma análoga, surgem suspeitas sobre a relação entre a infecção viral prévia e complicações pós transplante, devido ao conhecimento incompleto atual sobre as alterações causadas pelo coronavírus. É necessário que mais estudos sejam realizados a fim de acompanhar tais pacientes a longo prazo e tentar identificar possíveis relações entre a infecção viral e as complicações hepáticas pós transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) FERM, S. et al. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v. 18, n. 10, p. 2378-2379.e1, 09 2020. ISSN 1542-7714.
- (2) PHIPPS, M. M. et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*, v. 72, n. 3, p. 807-817, 09 2020. ISSN 1527-3350.
- (3) FARUQUI, S. et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol*, v. 116, n. 7, p. 1414-1425, 07 01 2021. ISSN 1572-0241.
- (4) LAURENT, L. et al. Cholangiopathy in critically ill patients surviving beyond the intensive care period: a multicenter survey in liver units. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 46, n. 11-12, p. 1070-1076, 12 2017. ISSN 1365-2036.
- (5) CHAI, X. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020:2020.