



Semana Digestiva
Digital 20 e 21 de novembro
2020

HEPATITE AUTOIMUNE E FIBROSE PULMONAR INDUZIDA POR NITROFURANTOÍNA

Concomitant pulmonary fibrosis and autoimmune hepatitis secondary to nitrofurantoin

Matos, Andreia ^{1,3}; Macedo, Cristiane ¹; Afonso Mendes, Patrícia ^{1,3}; Simão, Adélia ^{1,3}; Cipriano, Augusta ²; Carvalho, Armando ^{1,3}

¹ Serviço de Medicina interna do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ² Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ³ Clínica Universitária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

1. INTRODUÇÃO:

- A **nitrofurantoína** é um antibiótico reconhecido como potencial causador de reações adversas
- Contudo, a toxicidade pulmonar e hepática concomitantes é menos comum: está estimada em **10%-18%** dos casos de hepatotoxicidade associada à nitrofurantoína ¹
- De acordo com dados do *Eudravigilance*, a hepatite autoimune associada à nitrofurantoína predomina em **mulheres** (85,5%), sendo a idade um particular fator de risco nas formas crônicas ³. Cerca de 38,5% dos casos são notificados em idades superiores a 65 anos
- A alteração da enzimologia hepática sugere lesão **hepatocelular** (67%-71%), embora ocasionalmente ocorra colestase. Nos casos de hepatite crônica são frequentes os anticorpos **antinucleares** (ANA) (82%), os **anti-músculo liso** (72%) e as células lúpidas eritematosas (50%) ²⁻⁴

2. RESUMO DO CASO:

Mulher asiática de 68 anos com cistites de repetição, profilaticamente medicada com nitrofurantoína nos últimos 3 anos. Apresentava dispneia, fadiga e tosse progressivamente agravados ao longo de 6 meses. Foi admitida por icterícia com 3 semanas de evolução, associada a lesão hepatocelular, aumento policlonal de **Ig-G (2x)** e **ANA+ (título 1/640)**, sem hepatite viral. Realiza biópsia hepática, que confirma **hepatite auto-imune**, TC-torácica e provas funcionais respiratórias que revelaram fibrose pulmonar e síndrome restritiva moderada. Assim, teve **diagnóstico definitivo** de **hepatite autoimune** e alteração do **interstício pulmonar**, presumivelmente induzidas pela **nitrofurantoína**, e iniciou prednisolona com azatioprina com melhoria da dispneia e fadiga, normalização da função hepatocelular, decréscimo sustentado da enzimologia hepática e normalização de Ig-G.

3. RESULTADOS:

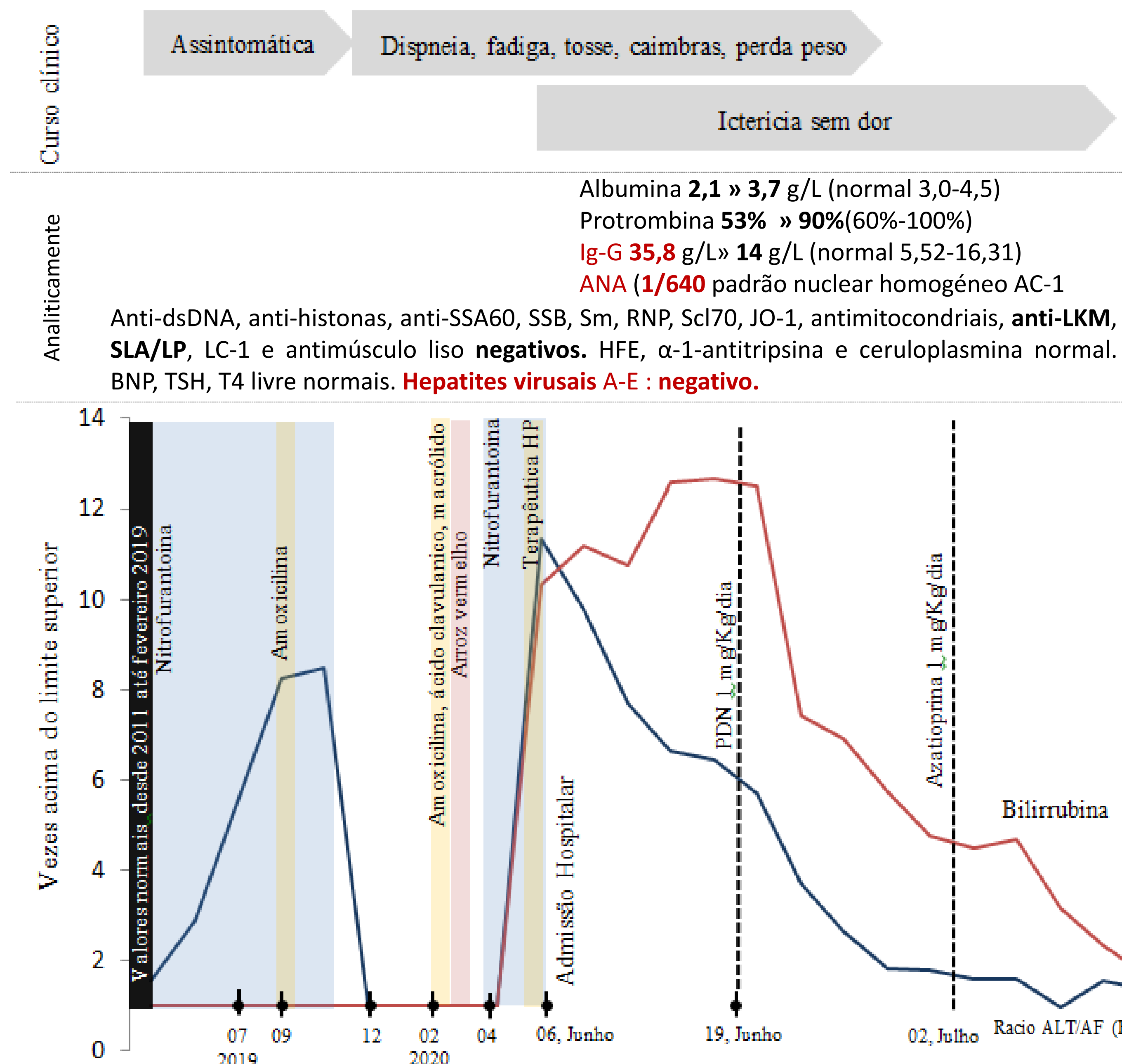


Gráfico 1: relação temporal entre a toma de nitrofurantoína e o incremento da enzimologia hepática R (ALT/FA) e bilirrubina

* Valores normais incluem a função e enzimologia hepática, ANA e Ig-G avaliados em 2016. HP: *Helicobacter pylori* (amoxicilina e macróido)

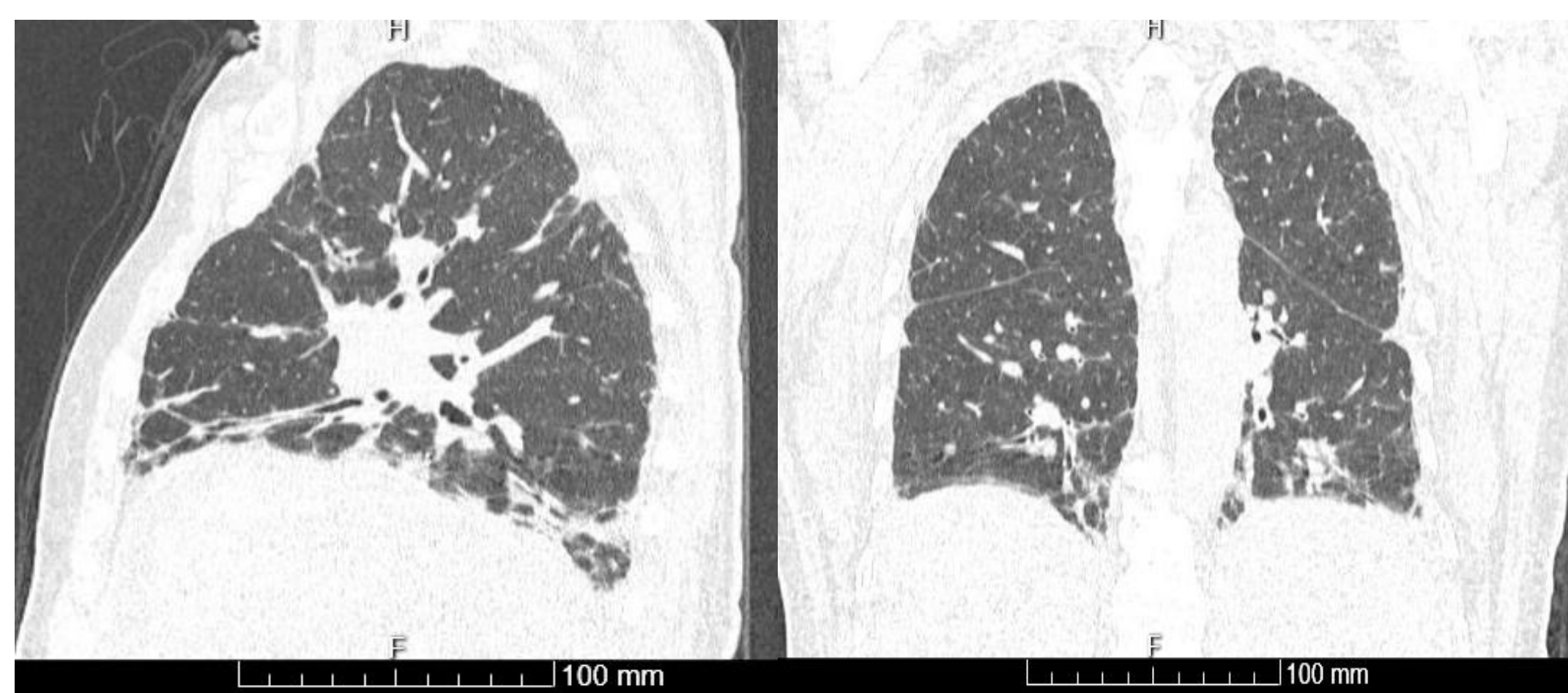


Figura 1: TC-torácica alta resolução: **estrias fibróticas** nas bases pulmonares

As **provas de função ventilatória** e a **broncofibroscopia** evidenciaram **síndrome restritiva moderada**. Excluído processo infeccioso (*pneumocystis*, bactérias, fungos e citomegalovírus)

Biópsia hepática: confirma HAI

- Infiltrado **inflamatório portal** moderado; fibrose portal; **atividade de interface** grave; e reação ductular. Hepatócitos periportais (...) e disposição **rosetóide** com **emperipoleses focais**. Estase panlobular grave e atividade necroinflamatória lobular focal. Depósito de cobre periportal
- Ausente** esteatose, depósitos de ferro e inclusões hialinas

Teste de estimulação linfocitária:

↑ expressão células T-CD4 e da subunidade α do recetor IL-2

3. CONCLUSÃO:

- Salienta-se um caso **incomum** de hepatite autoimune e fibrose pulmonar concomitantes com um fármaco de uso comum
- A inespecificidade dos sintomas contribuem para o atraso diagnóstico

4. REFERÊNCIAS:

- (1) Bruno H. Ch. Stricker, A P. Roelandt, Frans h. J. Claas, Geert e. Van Parys, e Valeer J. Desme; Hepatic Injury Associated with the Use of Nitrofurans: A Clinicopathological Study of 52 Reported Cases. Hepatology. Val. 8, NO. 3, pp. 599-606, 1988.
- (2) De Boer, Y. S., Kosinski, A. S., Urban, T. J., Zhao, Z., Long, N., Chalasani, N., Hoofnagle, J. H. (2017). Features of Autoimmune Hepatitis in Patients With Drug-induced Liver Injury. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 15(1), 103-112.e2.
- (3) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nitrofurantoin. [Updated 2020 May 1].
- (4) de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, Kleiner DE, et al; Drug-Induced Liver Injury Network. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 103-112.e2. 27311619