

## Hepatite C aguda sintomática - a importância do diagnóstico

Carlos Fernandes,<sup>1,2</sup> Margarida Mota,<sup>1</sup> Ricardo Veloso,<sup>2</sup> Rolando Pinho,<sup>2</sup> Vitor Dias<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Serviço de Gastreenterologia, Centro hospitalar de Vila Nova de Gaia/espinho E.P.E., Portugal.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:308-311

### Resumo

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática crónica, com uma prevalência mundial superior a 200 milhões de pessoas. A infecção aguda pelo vírus da hepatite C é habitualmente assintomática, e por isso raramente identificada, evoluindo para cronicidade em cerca de 80% dos casos. No entanto, quando sintomática a infecção aguda evolui para cronicidade em apenas 50% dos casos. A identificação da infecção aguda por VHC constitui uma oportunidade única de tratamento uma vez que a probabilidade de resposta virológica sustentada é cerca de 90%, muito distante dos 30%-80% de resposta virológica sustentada do tratamento da infecção crónica pelo VHC. Expõem-se quatro casos clínicos de infecção aguda por VHC. Verificou-se a resolução espontânea da infecção às 12 semanas em dois indivíduos. Num dos casos, após permanência de RNA viral positivo às 12 semanas de vigilância, verificou-se resposta virológica sustentada após tratamento com interferão peguilado  $\alpha 2a$  em monoterapia.

**Palabras claves.** Hepatite C, hepacivirus.

### Hepatitis C aguda sintomática: La importancia del diagnóstico

#### Resumen

La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, con una prevalencia mundial superior a 200 millones de personas. Normalmente la infección aguda por el virus de la

Hepatitis C es asintomática, y por ese motivo, raramente es identificada, evolucionando a la cronicidad en el 80% de los casos. Aún así, cuando se trata de una infección aguda sintomática, apenas el 50% de los casos desencadena una enfermedad hepática crónica. La detección de la infección aguda por el VHC representa una oportunidad única de tratamiento, ya que la probabilidad de respuesta virológica sostenida es de aproximadamente un 90%, lejos de los 30% a 80% en el supuesto de tratamiento de la infección crónica. Se exponen cuatro casos clínicos de infección aguda por el VHC. A las 12 semanas, dos de los individuos verificaron resolución espontánea de la infección. En uno de los casos, con RNA viral positivo a las 12 semanas de vigilancia, mostró respuesta virológica sostenida después del tratamiento con monoterapia de interferón pegilado  $\alpha 2a$ .

**Palabras claves.** Hepatitis C, hepacivirus.

### Symptomatic acute Hepatitis C: the importance of diagnosis

#### Summary

Chronic infection by the hepatitis C virus (HCV) is one of the leading causes of chronic liver disease with an estimate worldwide prevalence of over 200 million people. Acute hepatitis C infection is usually asymptomatic and rarely identified in clinical practice, leading to chronic infection in about 80% of all cases. However, when symptomatic, only about 50% of acute infections progress to chronicity. Correctly identifying acute HCV infection is of paramount importance once it presents itself as an unique treatment opportunity with sustained virological response of about 90%, which is very distant from the 30% to 80% of sustained virological response achieved with standard chronic HCV treatment. The authors present four cases of acute HCV infection. There was spontaneous viral clearance in two pa-

**Correspondencia:** Carlos Fernandes  
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho EPE, Serviço de Gastreenterologia,  
Rua Conceição Fernandes 4434-502 Vila Nova de Gaia, PORTUGAL.  
Tel.: 00351919966269  
E-mail: carlosdpfernandes@gmail.com

*tients at week 12 of follow-up. In one case viral RNA was positive at week 12 but sustained virological response was eventually achieved after peginterferon  $\alpha$ 2a monotherapy.*

**Key words.** *Hepatitis C, hepaticivirus.*

### Lista de abreviaturas

VHC: *Virus da Hepatite C.*

Ac: *Anticorpos.*

RVS: *Resposta Viral Sustentada.*

VIH: *Virus da Imunodeficiência Humana.*

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) afecta cerca de 3% da população mundial sendo responsável por uma significativa percentagem de casos de doença hepática crónica. A infecção aguda pelo vírus da hepatite C é habitualmente assintomática e por isso raramente identificada. No entanto, o reconhecimento da infecção aguda constitui uma oportunidade única no tratamento destes doentes, diminuindo a taxa de evolução para cronicidade.

### Casos clínicos

Os autores apresentam quatro casos clínicos de hepatite C aguda sintomática. Estes correspondem aos casos diagnosticados pela Unidade de Doenças Infecciosas do Serviço de Medicina Interna do hospital nos últimos 6 anos:

**Caso 1.** Uma mulher, 42 anos, com história de promiscuidade sexual, recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de astenia, anorexia, náuseas, colúria e acolia com 3 dias de evolução. Analiticamente a destacar: TGO 1.064 U/l, TGP 1.419 U/l, BT 14,6 mg/dl, gama-GT 102 U/l, FA 95 U/L. Serologicamente apresentava anticorpos (ac) anti-VHC positivo, PCR VHC 74.200 UI/ml, genótipo VHC 3a. Assumiu-se postura expectante em relação ao início do tratamento. A evolução foi favorável com cura às 12 semanas sem qualquer terapêutica etiológica.

**Caso 2.** Um homem, 25 anos, toxicodependente, foi referenciado ao Serviço de Urgência pelo médico assistente por quadro de mal-estar geral, vômitos, enjoos, acolia e colúria com 10 dias de evolução, associado a citólise hepática e ac anti-VHC positivos *de novo* (negativos cerca de 10 meses antes). À admissão a destacar TGO 391 U/l, TGP 1.374 U/l, gama-GT 173 U/l, FA 118 U/l, com ac anti-VHC positivos, PCR VHC 93.900 UI/ml com genótipo VHC 3a. A ecografia abdominal revelava

apenas ligeira infiltração esteatósica hepática. Adoptou-se atitude expectante em relação ao início de terapêutica. No entanto, por RNA viral positivo às 12 semanas, iniciou tratamento etiológico com interferão peguilado  $\alpha$ 2a. Teve boa adesão e tolerância ao tratamento com resposta virológica sustentada (RVS) no final do mesmo.

**Caso 3.** Uma mulher, 38 anos, recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de astenia, dor abdominal, vômitos, icterícia e colúria com 8 dias de evolução. Analiticamente a destacar: TGO 2.668 U/l, TGP 3.268 U/l, gama-GT 79 U/l, FA 125 U/l, BT 15,17 mg/dl. Apresentava ainda ac anti-VHC positivo, PCR VHC 5.260 UI/ml com genótipo indeterminado. Assumiu-se atitude expectante com resolução espontânea da infecção sem qualquer tratamento etiológico.

**Caso 4.** Uma mulher, 38 anos, com história de toxicodependência e doença bipolar com episódios de ideação suicida, recorreu ao Serviço de Urgência por mal estar, astenia, náuseas e vômitos com 5 dias de evolução. Serologias foram negativas para VHC cerca de 5 meses antes. À admissão a destacar: TGO 345 U/l, TGP 516 U/l, ANA 1/160 mosqueado, ac anti-VHC positivo; PCR VHC >700.000 UI/l e genótipo VCH 1a. Novamente atitude foi expectante com persistência de RNA viral 12 semanas após. No entanto, neste caso consequente terapêutica etiológica foi evitada dada a patologia psiquiátrica, bem como desejo de ser mãe.

### Discussão

A infecção pelo VHC é a causa mais frequente de doença hepática crónica em todo o mundo. A prevalência mundial ronda os 3%,<sup>1</sup> existindo um pico na faixa etária entre os 40 e 50 anos. Factores individuais e sociais têm conduzido a uma diminuição da incidência e prevalência nas últimas décadas. Actualmente estima-se uma incidência de 19.000 casos/ano nos Estados Unidos.

A principal via de transmissão é percutânea. Neste contexto utilizadores de drogas endovenosas constituem, actualmente, o maior grupo de risco. Indivíduos com história de transfusões de componentes sanguíneos até 1992 e hemodialisados constituem igualmente grupos de risco. Outras formas de transmissão percutânea já foram igualmente reportadas como colocação de piercings, realização de tatuagens ou até o consumo de cocaína intranasal.<sup>2</sup> A transmissão vertical é rara, ocorrendo em apenas 5% do total de recém-nascidos, independentemente do tipo de parto. A co-infecção com o vírus VIH

umenta o risco de transmissão para cerca de 20%. Não existem actualmente recomendações para prevenção da transmissão vertical. A transmissão sexual é possível mas igualmente pouco provável. O risco de transmissão entre casais monogâmicos heterossexuais tem sido difícil de estabelecer, mas assume-se como residual. Neste contexto, não existem recomendações firmes para o uso de protecção de barreira nestes casos. No entanto, a promiscuidade sexual, a homossexualidade masculina ou a concomitância de doenças sexualmente transmissíveis (incluindo o VIH)<sup>3</sup> aumentam a taxa de transmissão para cerca de 10% - 15%. Em cerca de 10% dos doentes infectados por VHC, e apesar de exaustiva avaliação e investigação, não é possível esclarecer fonte de contágio.

A infecção aguda por VHC é habitualmente assintomática. No entanto, em cerca de 10% - 15% dos casos manifesta-se por sintomas inespecíficos.<sup>4</sup> A sintomatologia é diversa e habitualmente frustra sendo por isso necessário um elevado nível de suspeição para a realização do diagnóstico. Sintomas como náuseas, vômitos, anorexia, astenia, mal-estar geral e/ou desconforto no hipocôndrio direito são os mais frequentes.<sup>5</sup> Icterícia surge em apenas 10%-20% dos casos enquanto colúria e fezes acólicas são achados raros.<sup>6</sup> A sintomatologia surge cerca de 2 a 12 semanas após inoculação e persiste durante 2 a 12 semanas com posterior resolução espontânea.<sup>7</sup>

O diagnóstico de infecção por VHC depende da determinação do RNA viral sérico. A presença de ac anti-VHC séricos revela-se útil na prática clínica. A detecção de RNA viral por PCR é possível a partir de 7 - 21 dias após inoculação, constituindo o mais precoce marcador de doença.<sup>8</sup> No entanto, este período pode-se estender até aos 6 meses de acordo com o tamanho do inóculo. A sensibilidade deste teste tem sido optimizada, permitindo actualmente a determinação dum limite inferior de 50 UI/ml. Os ac anti-VHC positivam cerca de 8 semanas após infecção. O intervalo pode atingir até 42 semanas em doentes com infecção aguda assintomática.<sup>9</sup> A presença de ac anti-VHC não significa infecção activa, podendo corresponder a um contacto prévio com vírus VHC, sem doença activa. Por outro lado, a determinação de IgM ac anti-VHC não é útil na distinção entre infecção aguda ou crónica, uma vez que nem sempre são produzidos na fase aguda,<sup>10</sup> assim como podem ser produzidos, intermitentemente, na fase crónica. A especificidade e sensibilidade da determinação de ac anti-VHC são prejudicadas pela presença de falsos positivos (ex. factor reumatóide, dados de sangue) e falsos negativos (ex. imunocomprometidos, hemodialisados).

A distinção entre infecção aguda e crónica nem sem-

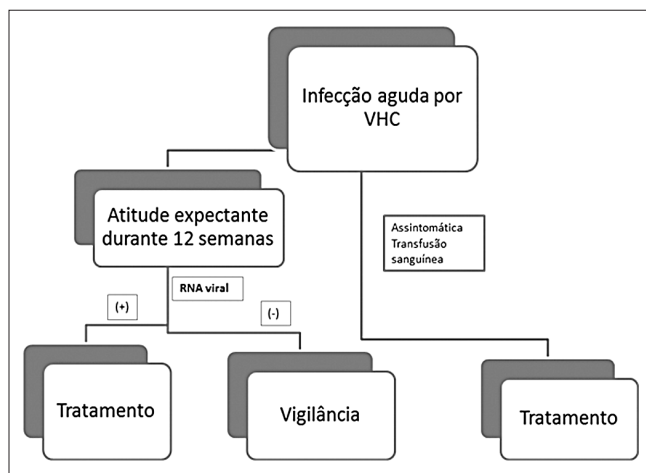
pre é possível utilizando os métodos de diagnóstico disponíveis. O paradigma do diagnóstico de infecção aguda é a detecção de RNA viral isoladamente e *de novo*, com posterior detecção de ac anti-VHC. No entanto, esta situação é raríssima na prática clínica. Neste sentido, tem-se procurado a identificação de alterações que tornem o diagnóstico de infecção aguda por VHC mais provável. Assim, o contacto recente com fonte de contágio, elevação dos valores das transaminases *de novo*, sintomatologia compatível, níveis baixos de RNA viral (< 10.000 cópias/uL) e/ou flutuação marcada dos níveis de RNA viral sugerem infecção aguda.

Após infecção por VHC a evolução para a cronicidade ocorre em cerca de 80% dos casos. No entanto, parecem existir factores que alteram a taxa de evolução para cronicidade, nomeadamente o sexo e idade, a via de transmissão, a resposta imunitária e inflamatória do hospedeiro e/ou o tratamento na fase aguda. Dados recentes sugerem que doentes com hepatite aguda sintomática por VHC evoluem para a cronicidade em apenas 50% dos casos.<sup>11</sup> Apesar de ainda não totalmente esclarecido, considera-se que a forte reacção inflamatória desencadeada pelo hospedeiro assuma papel nesta evolução.

O tratamento na fase aguda resulta em RVS em cerca de 90% dos casos.<sup>12</sup> Este valor é significativamente superior ao obtido em doentes com infecção aguda sem tratamento ou em doentes com infecção crónica submetidos a tratamento. Neste contexto, o tratamento da infecção aguda constitui uma oportunidade única para a cura. Não existe ainda consenso em relação ao *timing*, à duração e ao regime do tratamento. Após infecção aguda por VHC a resolução espontânea ocorre, habitualmente, até à 12ª semana, sendo extremamente rara após a 20ª semana. Neste sentido, e de forma a evitar custos e efeitos adversos relacionados com a terapêutica, estudos procuraram avaliar a RVS em indivíduos com RNA viral detectável após 12 semanas de inoculação. Nestes, verificou-se que os resultados eram semelhantes aos obtidos quando se instituíam terapêuticas imediatamente após diagnóstico de infecção aguda.<sup>13</sup> Neste sentido, é actualmente aceite protelar o início do tratamento na hepatite C aguda sintomática para após 12 semanas do diagnóstico. Na hepatite C aguda assintomática (e nos casos de transmissão por transfusão de componentes sanguíneos) está preconizado o tratamento imediato, visto a menor probabilidade de resolução espontânea (Figura 1).

Não existem ainda dados suficientes para esclarecer qual o esquema terapêutico ideal. No entanto, o tratamento com interferão peguilado associado à ribavarina é globalmente aceite por transposição da evidência obtida

**Figura 1.** Esquema de orientação de infecção aguda por vírus da hepatite C (VHC)..



para a infecção crónica por VHC.<sup>14</sup> Um período de tratamento entre às 12<sup>ª</sup> as 24 semanas é considerado óptimo.<sup>15</sup> No entanto, são ainda necessários estudos randomizados e controlados para o esclarecimento da abordagem terapêutica destes doentes.

*Apoio financeiro. Nada a declarar.*

## Referências

- Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321-332.
- Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, Tortu S, Mildvan D, Simm M. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. *Clin Infect Dis* 2008;47:931-934.
- Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497-1505.
- Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-398.
- Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, Kauffmann W, Kallinowski B, Cornberg M, Jaeckel E, Wedemeyer H, Manns MP, German HEP-NET Acute HCV Study Group. Early monotherapy with pegylated Interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET Acute-HCV-II Study. *Hepatology* 2006;43:250-256.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-1905.
- Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31:9-16.
- Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98-104.
- Beld M, Penning M, van Putten M, van den Hoek A, Damen M, Klein MR, Goudsmit J. Low levels of hepatitis C virus RNA in serum, plasma, and peripheral blood mononuclear cells of injecting drug users during long antibody-undetectable periods before seroconversion. *Blood* 1999;94:1183-1191.
- Lange C, Sarrazin C. Acute and chronic hepatitis C- diagnostic tests. In: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, eds. *Hepatology* 2009. Clinical Text Book. 1st ed. Dusseldorf: Flying Publisher 2009:171-182.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechter M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
- Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, He Q, Koziel MJ, El Naggar KM, Rasenack J, Afdhal NH. Peginterferon alpha-2b therapy in acute hepatitis C: Impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130:632-638.
- Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 2008;47:321-331.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology* 2009;49:1335-1374.