
Caso Clínico / Clinical Case

DIABETES MELLITUS APÓS TERAPÊUTICA COM PEGINTERFERÃO-ALFA 2A PARA HEPATITE VIRAL C CRÓNICA

M. J. OSÓRIO, L. IURESCU, L. BAGULHO, C. MARQUES, J. ESTEVES, J. ALMEIDA, T. MATIAS

Resumo

Tem sido descrita na literatura a existência de uma relação entre Hepatite Viral C Crónica e Diabetes *mellitus* tipo II, devido à hepatopatia crónica ou uma sua manifestação extra-hepática. O aparecimento de Diabetes *mellitus* tipo 1 em doentes medicados com interferão-alfa tem sido recentemente relacionado com o aparecimento de anticorpos anti-pancreáticos ou com o aumento da sua titulação.

Este artigo ilustra um caso de diabetes *mellitus* tipo 1 inaugural, grave, 5 meses após ter sido iniciada te-rapêutica combinada com peginterferão-alfa e ri-bavirina.

O nosso objectivo é interrogar a importância da avaliação prévia do risco da ocorrência de diabetes *mellitus* durante o tratamento da hepatite viral.

Summary

It has been reported the existence of an association between Chronic Viral Hepatitis C and type 2 Diabetes *mellitus*, probably as a manifestation of the chronic hepatic disease and/or one of its extra-hepatic manifestations. Recently, it has been reported the appearance of type 1 Diabetes *mellitus* after treatment with interferon-alpha, associated with the appearance of anti-pancreatic antibodies or with an increase in their titration.

We pretend to illustrate a severe case of new-onset type 1 diabetes *mellitus*, 5 months after combined treatment with interferon-alpha and ribavirin.

Our objective is to enhance the importance of evaluate the risk of developing diabetes *mellitus* with the treatment.

GE - J Port Gastreterol 2007, 14: 147-149

INTRODUÇÃO

A Hepatite Viral C Crónica (HVCC) é uma doença potencialmente grave. Embora cerca de 70 a 80% dos casos tenham uma evolução indolente e um prognóstico relativamente favorável, 20 a 30% possuem um prognóstico mais reservado, com evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (1).

As opções de tratamento dependem da existência de alterações das aminotransferases, do genótipo, da carga viral e do estágio de fibrose detectado por histologia hepática. Os doentes infectados com genótipos virais (2, 3) têm geralmente indicação terapêutica porque se associam a maior probabilidade de resposta. No caso dos genótipos 1 ou 4, com resposta menos favorável, é importante para a decisão terapêutica o estadiamento da doença obtido através da biopsia hepática. Torna-se especialmente importante considerar, neste último caso, a relação risco/benefício do tratamento, sobretudo em doentes com aminotransferases normais.

A combinação do peginterferão-alfa (IFN- α) com a ribavirina favoreceu substancialmente o resultado do tratamento da HVCC, sendo actualmente a eficácia global de 50 a 60% (1). No entanto, vários efeitos adversos

têm sido descritos. Dos mais frequentemente associados ao interferão-alfa salientam-se o síndrome pseudo-gripal, as alterações hematológicas, neuropsiquiátricas e auto-ímmunes (2, 3), a reacção cutânea no local da injeção, a alopecia e o rash cutâneo, entre outros. Este artigo aborda um dos efeitos auto-ímmunes desencadeados pelo uso deste fármaco.

O IFN- α tem actividade antiviral, anti-proliferativa, anti-fibrótica e imunomoduladora, estando esta última implicada nas reacções auto-ímmunes despoletadas pelo seu uso. De entre estas, as mais frequentemente descritas relacionam-se com a disfunção tiroideia (3,4) mas têm também sido descritos casos de diabetes *mellitus* (DM) tipo (1,5-9), de doença celíaca e de hepatite auto-ímmune, em doentes sem patologia previamente conhecida.

Existe uma associação conhecida entre DM tipo 2 e HVCC (6,10,11). Há evidência de que a HVCC induz esteatose hepática e elevação do factor de necrose tumoral alfa, resultando num aumento da resistência à insulina e subsequente DM tipo 2 (11). A dismetabolia glicídica que se pode apresentar após tratamento com interferão-alfa, a DM tipo 1, é uma manifestação auto-ímmune rara dirigida às células beta pancreáticas, com aparecimento de novo de anticorpos anti-pancreáticos

ou aumento da sua titulação no caso destes serem pré-existentes. A prevalência de, pelo menos, um anticorpo anti-pancreático é de cerca de 3% em doentes com HVCC sem terapêutica antiviral com interferão-alfa e 7% após o seu início (6).

Torna-se importante distinguir os dois fenómenos patológicos (DM tipo 1 e tipo 2) em doentes com HVCC em tratamento anti-viral, com vista à selecção de uma terapêutica dirigida, predominantemente com antidiabéticos orais ou insulina, respectivamente. A DM tipo 1 associada ao tratamento da HVCC é grave e irreversível na maioria dos casos 6.

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de um doente do sexo feminino, raça negra, natural de Angola, residente em Portugal desde os 8 anos, nascida em Abril de 1972, casada, administrativa de profissão. Tinha história pessoal e familiar de hipercolesterolemia, medicada com simvastatina (20 mg/dia). Sem história pessoal ou familiar de DM, hábitos toxicofílicos ou sexuais promíscuos, bem como transfusões de sangue e seus derivados.

Em Maio de 2005, encontrando-se assintomática e na sequência de exames laboratoriais de rotina, foi identificado um aumento das aminotransferases: AST 43 U/L (<37) e ALT 67 U/L (<37), sem alteração das restantes provas de função hepáticas ou da glicémia. A serologia para o vírus da Hepatite C (VHC) foi positiva (ELISA e RIBA). A carga viral confirmou infecção activa (carga viral 412000 UI/ml, log 5,6), genótipo 4a. A ecografia abdominal não mostrou alterações. Não realizou biopsia hepática por opção médica. Índice de massa corporal (IMC) 21 kg/m². Iniciou tratamento combinado com peginterferão-alfa 2a (180 µg/semana) e ribavirina (1000 mg/dia).

À 20ª semana interrompeu o tratamento voluntariamente na sequência do aparecimento de síndrome depressivo grave e anorexia, com perda ponderal de 10kg. Um mês depois teve uma crise tónico-clónica generalizada, tendo sido admitida numa instituição hospitalar, onde se detectou hiperglicémia de 400mg/dl. Não se conhecem os valores de glicémia durante o tratamento. A tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) não revelou alterações. Teve alta clínica medicada com insulina Monotard®, fenitoína e lorazepam. Duas semanas depois recorreu ao serviço de urgência do nosso hospital por novo episódio convulsivo, altura em que iniciámos o seguimento da doente. Apresentava humor deprimido, labilidade emocional e índice de massa corporal de 17 kg/m². Restante exame objectivo sem alterações, nomeadamente o exame neurológico, sem alterações. Dos exames analíticos salientava-se: hiperglicémia 478

mg/dl, aminotransferases e restantes provas hepáticas com valores normais, carga viral para o VHC indetectável (<15 UI/ml) e doseamento de fenitoína em dose infra-terapêutica.

Para estudo dos episódios convulsivos foi realizado durante o internamento ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) e electroencefalograma (EEG), ambos sem alterações.

O estudo da dismetabolia glicídica revelou doseamento de péptido C inferior ao normal <0,50ng/ml (1,1-5,0) e positividade para os anticorpos anti-ilhéus de *Langerhans* (ICA), resultados estes compatíveis com uma DM tipo 1. Não se verificou positividade para os anticorpos anti-insulina. Não se registaram alterações da função tiroideia nem positividade para anticorpos anti-tiroideus. Fez TC-abdominal que não revelou alterações morfológicas hepáticas ou pancreáticas. Apesar do cumprimento da dieta prescrita e de diversos esquemas de insulino-terapia durante o internamento, houve dificuldade no controlo metabólico, alternando episódios de hiperglicémia com outros de hipoglicémia.

Apesar dos níveis infra-terapêuticos de fenitoína, não se registaram mais crises convulsivas e optou-se por suspender o tratamento anti-epiléptico. Até à data não ocorreram mais episódios.

Do ponto de vista neuropsiquiátrico, foi iniciado tratamento com fluoxetina 20 mg/dia e diazepam 10 mg/dia, com melhoria dos sintomas.

Seis meses após a interrupção do tratamento para HVCC foi feita uma reavaliação analítica que revelou: carga viral 32300 UI/ml, log 4.51, evidenciando recidiva da HVCC. A doente mantém DM de difícil controlo e é actualmente seguida na Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. Houve normalização do IMC.

DISCUSSÃO

O caso que apresentamos ilustra a ocorrência de uma reacção adversa rara associada à terapêutica com IFN- α , DM tipo 1, numa doente jovem com HVCC, sem outros sem antecedentes patológicos relevantes, Realça-se a gravidade da perturbação metabólica, o seu difícil controlo e aparente irreversibilidade após suspensão do tratamento.

Conforme é sugerido na literatura, consideram-se factores de risco para o aparecimento de DM associado à HVCC ou ao seu tratamento: idade avançada, obesidade, fibrose hepática grave, história familiar de DM (11, 12), presença de anticorpos anti-ilhéus de *Langerhans*, anti-insulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GADA), anti-fosfatase *tirosina-like* (IA2) e fenotipo HLA que confira susceptibilidade para desenvolver esta doença (alelos DRB1 04/08, DQ A1 52 Arg+/Arg+ e

DRB1 57 N-Asp/Asp) (6,8). Nesta doente não foi estudada a auto-imunidade pancreática ou o fenotipo HLA antes de iniciar o tratamento. Após o tratamento verificou-se positividade para os anticorpos anti-ilhéus de *Langerhans*. Não foi identificado nenhum dos restantes factores de risco para DM anteriormente descritos. A gravidade desta perturbação metabólica vem reforçar a sugestão de alguns investigadores que preconizam o estudo da auto-imunidade pancreática antes do início do tratamento, com o objectivo de definir a susceptibilidade individual para o aparecimento de complicações (6, 8), mas há a considerar a sua relação custo/benefício. Não há ainda recomendações internacionais neste sentido. Durante o tratamento é sugerida a monitorização dos valores de glicémia (13) e a valorização de sintomas de DM tais como polifagia, poliúria, polidipsia, perda ponderal e fadiga.

A perda ponderal foi provavelmente causada pela DM não controlada e pela síndrome depressivo causado pelo tratamento anti-viral. A normalização do IMC após melhoria de ambos os quadros suporta a nossa hipótese.

As crises convulsivas poderão estar associadas ao tratamento com interferão-alfa, havendo casos descritos na literatura que sugerem tal relação (14,15), mesmo após suspensão da terapêutica (16). Também a hiperglicémia pode ter tido um papel desencadeante do quadro convulsivo. Pretendemos com este caso clínico realçar a importância de uma anamnese cuidada e exaustiva previamente ao início do tratamento de doentes com HVCC, com vista a detectar factores que possam indiciar susceptibilidade para determinados efeitos adversos graves, assim como proceder-se ao controlo das glicemias durante e após a terapêutica com peginterferão-alfa.

Correspondência

Maria Joana Osório
Alameda D. Afonso Henriques, 44
1900-181 Lisboa
Tel.: 218487307
Tlm.: 965368852

BIBLIOGRAFIA

1. Relatório de Consenso e Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Hepatites B e C. GE vol. 11.
2. Selmi C, Lleo A, Zuin M, Podda M, Rossaro L, Gershwin ME. Interferon alpha and its contribution to autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006 May; 7(5): 451-6.
3. Pellicano R, Smedile A, Peyre S, Astegiano M, Saracco G, Bonardi R, et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005 Mar; 51(1): 55-61. Março/Abril 2004 - suplemento.
4. Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, Buffet C, Francois M, Bernard-Chabert B, et al. Interferon-(alpha)-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006 March; 154(3): 367-372.
5. Cozzolongo R, Betterle C, Fabris P, Paola Albergoni M, Lanzilotta E, Mangbisi OG. Onset of type 1 diabetes *mellitus* during peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;18(6): 689-92.
6. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. Review article: type 1 diabetes in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 549-558.
7. Ahmed F, Jacobson I, Hargrave T, Lawitz E, Terrault N, Migicovsky B, et al. Diabetes *mellitus* of new onset during pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: Observations from the WIN-R Trial. *Hepatology* 2003 October. 38(4 Suppl.1); 730A-731A.
8. Fabris P, Betterle C, Greggio N, Zanchetta R, Bosi E, Biansin M, et al. Insulin-dependent diabetes *mellitus* during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology* 1998; 28: 514-517.
9. Eibi N, Gschwantler M, Fererci P, Eibi MM, Weiss W, Schernthaner G. Development of insulin-dependent diabetes *mellitus* in a patient with chronic hepatitis C during therapy with interferon-alpha. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Mar; 13(3): 295-8.
10. Yazicioglu G, Isitan F, Altunbas H, Suleymanlar I, Ozdogan M, Balci MK, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C. *Int J Clin Pract* 2004 November; 58,11: 1020-1022.
11. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006 Mar-Apr; 20(2): 113-20.
12. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes *mellitus* and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; Aug; 35 (2): 272-83.
13. Nemesansky E, Puzstay M, Csepregi A. Effects of interferon treatment on the glucose metabolism of patients with chronic hepatitis C. *Eur J Med* 2000 Jun; 11(3): 151-155.
14. Anton C, Trifan A, Stanciu GO, Malgarinos G. Seizures during the treatment with interferon for chronic C hepatitis. *Cleve Clin Med*. 2005 Nov;72(11): 1005-8,1010-4,1016.
15. Camassa, Casella G, Somma A, Perego D, Baldini V. Seizure during alfa-interferon therapy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2004 Dec; 50(4): 351-2.
16. Seno H, Inagaki T, Itoga M, Miyaoka T, Ishino H. A case of seizures 1 week after the cessation of interferon-alfa therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999 Jun; 53(3): 417-20.