



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**

**KATHLEEN RIOS ZANON**

**MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS NO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO**

**RIO DE JANEIRO**

**2024**

Kathleen Rios Zanon

MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS NO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização)  
apresentado ao Programa de Residência Médica  
em Clínica Médica do Hospital Universitário  
Clementino Fraga Filho da Universidade Federal  
do Rio de Janeiro, como requisito parcial para  
obtenção do título de Especialista em Clínica  
Médica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Nathalie Carvalho Leite

Rio de Janeiro

2024

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Kathleen Rios Zanon

### **MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS NO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovada em:

---

Nathalie Carvalho Leite, Doutorado UFRJ

---

Gloria Maria Teixeira Benamor, Mestrado UFRJ

---

Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

---

Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os meus pacientes, que me proporcionaram experiências e ensinamentos fundamentais para o meu aprendizado durante o período da especialização.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a minha família e aos meus amigos, cujo apoio incondicional, amor e compreensão foram fundamentais em todas as etapas da minha formação.

Agradeço também a minha orientadora Dra Nathalie e aos meus preceptores de Clínica Médica, que com seu vasto conhecimento, orientação e dedicação, foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana,  
seja apenas outra alma humana.

*Carl Gustav Jung*

## RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença autoimune multissistêmica que afeta predominantemente mulheres. O diagnóstico é baseado nos critérios da European League Union Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) de 2019. As manifestações clínicas incluem inicialmente sintomas constitucionais, mucocutâneos e musculoesqueléticos, apesar de também poder acometer órgãos específicos, como os rins. O acometimento hepático no LES é observado em 25-50% dos pacientes, geralmente caracterizado por alterações leves e transitórias das enzimas hepáticas. A lesão hepática pode ser causada primariamente pelo LES, representada pela hepatite lúpica, assim como explicada pela sobreposição com outras doenças autoimunes do fígado e por outras causas secundárias não autoimunes. A hepatite lúpica é caracterizada por aumento assintomático das transaminases, frequentemente associado à atividade da doença. A fisiopatologia envolve ativação do complemento e vasculite. Além disso, o anticorpo antiproteína P ribossomal é comumente encontrado, embora também esteja presente em doenças como a hepatite autoimune (HAI). Outra forma de envolvimento hepático inclui a sobreposição com outras doenças autoimunes, como a HAI, colangite biliar primária e a colangite esclerosante primária. O LES e a HAI compartilham muitas características em comum, sendo o diagnóstico histopatológico fundamental para diferenciá-las. Por outro lado, a coexistência do LES com a Colangite biliar primária (CBP) é rara e confere pior resposta ao tratamento da CBP. Há poucos relatos da coexistência do LES com a Colangite esclerosante primária. Quanto às causas secundárias não autoimunes, a lesão hepática induzida por medicamentos é comum nessa população, com medicamentos como AINEs e imunossupressores sendo os principais causadores. As infecções pelos vírus das hepatites B e C também podem interagir com o LES, complicando o manejo da doença. Por fim, as doenças hepáticas vasculares também podem ter relação com o LES sobretudo no contexto pró-trombótico associado à inflamação crônica e à maior incidência de doenças como a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF). O prognóstico do acometimento hepático no LES varia conforme a causa específica da lesão hepática e a resposta ao tratamento, destacando a importância de um diagnóstico e monitoramento cuidadosos.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Hepatite Lúpica; Manifestações hepáticas.

## ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease that predominantly affects women. The diagnosis is based on the 2019 criteria from the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR). Clinical manifestations initially include constitutional, mucocutaneous, and musculoskeletal symptoms, although it can also affect specific organs such as the kidneys. Liver involvement in SLE is observed in 25-50% of patients, typically characterized by mild and transient alterations in liver enzymes. Hepatic injury can be primarily caused by SLE, represented by lupus hepatitis, as well as explained by overlap with other autoimmune liver diseases and other secondary non-autoimmune causes. Lupus hepatitis is characterized by asymptomatic elevation of transaminases, often associated with disease activity. The pathophysiology involves complement activation and vasculitis. Additionally, antiprotein P ribosomal antibody is commonly found, though it is also present in diseases such as autoimmune hepatitis (AIH). Another form of hepatic involvement includes overlap with other autoimmune diseases, such as AIH, primary biliary cholangitis, and primary sclerosing cholangitis. SLE and AIH share many common features, with histopathological diagnosis being crucial for differentiation. On the other hand, the coexistence of SLE with primary biliary cholangitis (PBC) is rare and confers a worse response to PBC treatment. There are few reports of SLE coexisting with primary sclerosing cholangitis. As for secondary non-autoimmune causes, drug-induced liver injury is common in this population, with medications like NSAIDs and immunosuppressants being the main culprits. Hepatitis B and C virus infections can also interact with SLE, complicating disease management. Finally, vascular liver diseases may also be related to SLE, particularly in the prothrombotic context associated with chronic inflammation and the increased incidence of conditions like Antiphospholipid Syndrome (APS). The prognosis of hepatic involvement in SLE varies depending on the specific cause of liver injury and the response to treatment, highlighting the importance of careful diagnosis and monitoring.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Lupus Hepatitis; Hepatic manifestations.



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Anti-gp 210	Anti-glicoproteína 210
AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
ALT	Alanina aminotransferase
AMA	Anticorpo antimitocôndria
AST	Aspartato aminotransferase
CBP	Colangite Biliar Primária
CEP	Colangite Esclerosante Primária
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LSN	Limite superior da normalidade
HAI	Hepatite Autoimune
HNR	Hiperplasia Nodular Regenerativa
SAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	10
2	<b>METODOLOGIA.....</b>	11
3	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	11
3.1	VISÃO GERAL SOBRE ACOMETIMENTO HEPÁTICO NO LES .....	11
3.2	HEPATITELÚPICA.....	12
3.3	SOBREPOSIÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES DO FÍGADO.....	13
3.3.1	<b>Hepatite Autoimune.....</b>	13
3.3.2	<b>Colangite Biliar Primária.....</b>	13
3.3.3	<b>Colangite Esclerosante Primária.....</b>	13
3.4	CAUSAS SECUNDÁRIAS NÃO AUTOIMUNES.....	14
3.4.1	<b>Lesão hepática induzida por drogas.....</b>	14
3.4.2	<b>Infecções virais.....</b>	14
3.4.3	<b>Doença vascular do fígado.....</b>	14
4	<b>CONCLUSÃO.....</b>	15
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	

.

## 1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica, caracterizada pela produção de autoanticorpos contra antígenos nucleares, deposição de imunocomplexos e inflamação crônica em órgãos clássicos. (HOI et al., 2024)

A epidemiologia da doença varia conforme as diferentes regiões geográficas, etnias e gêneros. A prevalência global corresponde a cerca de 43.7 por 100.000 pessoas, sendo mulheres cerca de nove vezes mais acometidas do que os homens. O Brasil destaca-se como um dos países com uma das maiores prevalências, com aproximadamente 147.37 por 100.000 pessoas. (TIAN et al., 2023)

O diagnóstico é baseado nos Critérios de Classificação da European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) de 2019, que envolvem um critério obrigatório de entrada, o fator antinuclear (FAN) positivo pelo menos uma vez, associado a critérios divididos em sete domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, acometimento de serosas, musculoesquelético e renal) e três imunológicos (presença de anticorpos antifosfolipídeos, proteínas do complemento e anticorpos específicos). (ARINGER et al., 2019)

As manifestações clínicas iniciais mais comuns incluem sintomas constitucionais, principalmente a fadiga, mucocutâneos e musculoesqueléticos, apesar do acometimento de um órgão específico poder representar o primeiro sinal da doença, a exemplo da nefrite lúpica (HOI et al., 2024).

Embora a doença hepática clinicamente significativa seja rara, cerca de 25-50% dos pacientes com LES apresentam alteração nas enzimas hepáticas em algum momento da evolução da doença. Apesar disso, tanto os Critérios de Classificação da EULAR/ACR de 2019, quanto os índices de atividade de doença, não consideram o acometimento hepático relevante. Isso ocorre, provavelmente, devido ao caráter benigno e transitório dessas alterações. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Sabe-se que o LES pode acometer primariamente o fígado, porém, antes de considerar essa possibilidade, é fundamental afastar as causas secundárias de envolvimento hepático frequentemente presentes nessa população. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020) No entanto, há uma escassez na literatura recente sobre esse tema. O objetivo desse trabalho é revisar as características distintivas das diferentes formas de lesão hepática nos pacientes com LES, abordando as manifestações clínicas, a fisiopatologia subjacente e os diagnósticos diferenciais relacionados, de forma a facilitar a investigação e o manejo dessa condição.

## 2 METODOLOGIA

A metodologia adotada para este trabalho consiste em uma revisão de literatura abrangente, com foco nas características do acometimento hepático em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A busca por artigos relevantes foi realizada em bases de dados científicas como PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando palavras-chave como "Lúpus Eritematoso Sistêmico", "acometimento hepático", "hepatite lúpica", "doenças autoimunes do fígado" e "lesão hepática induzida por medicamentos". Os critérios de inclusão englobaram estudos publicados entre 2010 e 2024, priorizando artigos revisados por pares, estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Excluíram-se trabalhos não relacionados diretamente ao tema, artigos de opinião, relatos de caso isolados e estudos com amostras pequenas (<30 pacientes).

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 VISÃO GERAL SOBRE ACOMETIMENTO HEPÁTICO NO PACIENTE COM LES

O padrão mais comum de alteração das enzimas hepáticas no paciente com LES é o hepatocelular. No entanto, também podem ocorrer padrões colestáticos ou mistos. Ao exame físico, os achados mais comuns incluem hepatomegalia em 12-55%, esplenomegalia em 20-30%, ascite em 5-10% e icterícia em 1-4% dos pacientes. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Em cerca de 4-5% desses pacientes, pode-se encontrar uma hepatopatia crônica (hepatite crônica ativa e cirrose), geralmente relacionada a causas secundárias de envolvimento hepático. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Dentre as complicações, a ruptura hepática representa o quadro mais grave, geralmente como consequência da arterite, com poucos casos relatados. Além disso, a insuficiência hepática fulminante também pode ocorrer, mas habitualmente associada a causas secundárias. Fatores de mau prognóstico incluem valores de aspartato aminotransferase (AST) de 5 a 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN), assim como a hipergamaglobulinemia pelo menos o dobro do LSN. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

O envolvimento do fígado no paciente com LES pode ser dividido em três principais grupos: injúria hepática primariamente ocasionada pelo LES, também chamada de Hepatite Lúpica; síndrome de sobreposição com outras doenças autoimunes do fígado frequentes nessa população; lesão hepática por outras causas secundárias não autoimunes. (BESSONE, 2014)

### 3.2 HEPATITE LÚPICA

Apesar de ainda controverso, muitos estudos corroboram a existência de uma hepatopatia induzida primariamente pelo LES, entidade clínica denominada Hepatite Lúpica. Parte do confundimento surgiu nos anos 1950, quando a Hepatite Autoimune (HAI) era chamada de “Hepatite Lupoide” e não havia sorologias para hepatites virais disponíveis para afastar outras hepatopatias crônicas sobrepostas (BESSONE, 2014)

Na maioria dos casos, a doença envolve um aumento assintomático de transaminases, geralmente leve ( $< 5$  vezes o LSN) a moderado (5-10 vezes o LSN), frequentemente sincronizado com os períodos de atividade do LES. (AFZAL et al., 2020; BESSONE, 2014) Um estudo retrospectivo avaliou, no período de 2006 a 2009, 504 portadores de LES internados em um hospital na China. Foi identificado que 43 pacientes (9,3%) eram portadores de Hepatite Lúpica, sendo que essa prevalência foi maior em pacientes com LES ativo (11,8%), do que naqueles com LES inativo (3,2%), com P valor  $< 0,05$ , sugerindo que a hepatite lúpica pode ser um marcador de atividade de doença. (ZHENG et al., 2013)

A fisiopatologia envolve principalmente a ativação do complemento e vasculite, sendo comuns os depósitos de proteína do complemento C1q e imunoglobulinas G e A na região periportal, assim como na parede dos sinusoides hepáticos. (AFZAL et al., 2020) O estudo chinês de Zheng et al identificou que 7 de 10 pacientes portadores de Hepatite Lúpica apresentaram depósitos intensos de proteína do complemento C1q no fígado, contrastando com a ausência desse depósito em todos os pacientes portadores de outras doenças hepáticas. Isso sugere que a presença desses depósitos pode diferenciar a Hepatite Lúpica de outras etiologias que acometem o fígado. (ZHENG et al., 2013)

Além disso, a presença de anticorpos antiproteína P ribossomal é frequente e muitos estudos associam que esse anticorpo pode ocasionar lise dos hepatócitos, gerando elevação de transaminases, além de estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos periféricos, o que corrobora para o desenvolvimento da inflamação hepática. Apesar da especificidade desse autoanticorpo no LES, ainda não há uma metodologia padrão para sua detecção e titulação, assim como pode estar presente na hepatite autoimune, o que dificulta ainda mais o uso desse marcador para o diagnóstico da hepatite lúpica. (BESSONE, 2014)

Os achados histopatológicos são inespecíficos e heterogêneos, mas geralmente incluem acometimento lobular e portal. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

No geral, as alterações hepáticas costumam apresentar boa resposta ao tratamento com corticosteroides. (BESSONE, 2014)

### 3.3 SOBREPOSIÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES DO FÍGADO

#### 3.3.1 Hepatite Autoimune

A HAI é uma condição autoimune que acomete predominantemente mulheres e apresenta manifestações clínicas variáveis, desde pacientes assintomáticos até insuficiência hepática aguda e/ou fulminante. Cerca de 75% dos pacientes apresenta uma evolução com início mais insidioso, cujo quadro clínico pode ser oligossintomático ou com sintomas inespecíficos, como fadiga, dor abdominal em quadrante superior, perda ponderal, náusea, prurido, icterícia flutuante e poliartralgia. Já 25% dos pacientes apresenta um quadro súbito, que engloba tanto um quadro de fato com início agudo (sem alterações histopatológicas compatíveis com hepatopatia crônica), quanto um quadro de exacerbação aguda de uma hepatopatia crônica. (EASL, 2018)

Há evidências na literatura sugerindo que LES e HAI são doenças diferentes, apesar de compartilharem características clínicas e sorológicas sobrepostas, como a presença de poliartralgia, hipergamaglobulinemia e autoanticorpos positivos, como o FAN e anticorpos antiproteína P ribossomal. (BESSONE, 2014)

Dada a similaridade entre as duas doenças, o diagnóstico histopatológico é fundamental. Apesar de não existirem as alterações histopatológicas patognomônicas, a presença de hepatite de interface, necrose periportal, emperipolese e formação de rosetas de hepatócitos são sugestivas de HAI. Além disso, a necrose pericentral pode estar presente no início agudo da HAI. (EASL, 2018) Em contrapartida, a presença de inflamação sobretudo lobular e ocasionalmente portal, com escassez de infiltrados linfocitários é mais compatível com LES. (BESSONE, 2014)

Por fim, espera-se um padrão histológico misto na síndrome LES-HAI, definido por uma hepatite crônica com intensa atividade inflamatória, caracterizada por necrose focal de hepatócitos, erosão da placa limitante lobular, hepatite periportal, infiltração por linfócitos e plasmócitos, presença de fibrose nas áreas portais e, eventualmente, cirrose. Nesse contexto, a positividade para anticorpos anti-smith, que são altamente específicos ao LES, auxilia na determinação dessa síndrome de sobreposição. Além disso, descobriu-se que a presença de anticorpos anti-DNA dupla hélice, também mais específicos do LES, está associada a uma pior resposta imediata ao tratamento com corticosteroides na HAI. (BESSONE, 2014)

#### 3.3.2 Colangite Biliar Primária

A Colangite Biliar Primária (CBP) é uma doença autoimune do fígado, que acomete predominantemente mulheres entre 40 e 70 anos, caracterizada por inflamação e destruição dos ductos biliares intra-hepáticos, que leva à colestase progressiva, fibrose e, ocasionalmente, à

cirrose. Laboratorialmente, apresenta alteração de enzimas hepáticas com padrão colestático, além de anticorpos positivos como o antimitocôndria (AMA) e antinucleares, como anti-glicoproteína 210 (anti-gp 210) e/ou anti-sp 100 (LINDOR et al., 2019; POLPICHAH et al., 2024; TANAKA et al., 2024) A alteração histopatológica clássica é caracterizada por infiltração linfocítica e destruição do epitélio dos ductos biliares interlobulares e septais, levando em última análise à ductopenia e colestase. (TANAKA et al., 2024)

O diagnóstico é baseado em pelo menos dois dos três seguintes critérios: evidência bioquímica de colestase baseada na elevação da fosfatase alcalina; presença de AMA ou outros autoanticorpos específicos de CBP, como anti-sp100 e anti-gp210 se AMA for negativo; evidência histológica de colangite destrutiva não supurativa e com acometimento dos ductos biliares interlobulares. (LINDOR et al., 2019) Apesar de não ser fundamental para o diagnóstico, o histopatológico é útil para diferenciar de outras condições autoimunes que acometem o fígado. (TANAKA et al., 2024)

Uma revisão sistemática com metanálise recente buscou avaliar a coexistência entre a CBP e o LES. Foi identificado que aproximadamente 1,1% dos pacientes com LES apresentam CBP concomitante. Apesar da baixa prevalência, observou-se que essa coexistência impacta negativamente no tratamento e prognóstico da CBP. (POLPICHAH et al., 2024)

### 2.3.3 Colangite Esclerosante Primária

A Colangite Esclerosante Primária (CEP) é outra doença autoimune do fígado rara caracterizada por colestase crônica devido à lesão dos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos, que leva à fibrose progressiva dessas estruturas. Os pacientes apresentam alteração das enzimas hepáticas canaliculares e podem evoluir com disfunção hepática ao longo da evolução da doença. (DYSON et al., 2018)

O diagnóstico é dado a partir da bioquímica com padrão colestático associada a alterações colangiográficas caracterizadas por estenoses intra e/ou extra-hepáticas de ductos biliares alternando com segmentos normais ou levemente dilatados. Em pacientes com avaliação por ColangioRessonância normal, o diagnóstico pode ser estabelecido por biópsia hepática. (BOWLUS et al., 2023; DYSON et al., 2018)

Cerca de 70% dos pacientes apresentam coexistência com uma doença inflamatória intestinal. (DYSON et al., 2018). Embora a associação de CEP com o LES seja muito rara, há pelo menos quatro relatos de caso que mencionam essa coexistência. Apesar disso, mais estudos são necessários para elucidar essa relação. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)



### 3.4 CAUSAS SECUNDÁRIAS NÃO AUTOIMUNES

#### 3.4.1 Lesão hepática induzida por drogas

Sabe-se que os pacientes portadores de LES apresentam um nível maior de estresse oxidativo sistêmico, inclusive no fígado, tornando o órgão mais suscetível à lesão quando exposto a drogas com potencial hepatotóxico. Nesse contexto, a lesão hepática induzida por drogas representa cerca de 31% dos casos de alteração de hepatograma nessa população. (BESSONE, 2014; GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Entre os anos 1950 e 1980, antes do surgimento de novas terapias mais eficazes para o LES, o ácido acetilsalicílico representou a principal causa de toxicidade hepática, cujo mecanismo de lesão é dose-dependente. Laboratorialmente, é esperado um aumento de transaminases menor que 10 vezes o LSN, sendo a aspartato aminotransferase maior que a alanina aminotransferase, com níveis normais de fosfatase alcalina. No geral, essas alterações resolvem-se após a suspensão da droga. No entanto, cerca de 3% dos casos podem evoluir com insuficiência hepática fulminante (BESSONE, 2014; GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Após avanço da terapia medicamentosa no LES, novas drogas representam o grupo de medicações com maior risco de lesão hepática: outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como sulindaco e nimesulida, além da azatioprina e o metotrexato (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Os AINEs apresentam mecanismo de lesão idiossincrática, que leva raramente à clínica de hepatite aguda dentro de 1 a 3 meses do início da medicação, mas também pode levar a aumento leve e transitório de transaminases hepáticas. A histologia é variada. (LIVERTOX, 2012)

Os análogos de tiopurinas, como a azatioprina, estão associados a várias formas de lesão hepática. Mais frequentemente, ocorre aumento leve e assintomático de transaminases, que geralmente ocorre dentro das primeiras 12 semanas de tratamento e responde bem à redução da dose ou interrupção da droga. Além disso, também pode levar à lesão colestática aguda, que ocorre no primeiro ano de tratamento e se manifesta clinicamente com icterícia e fadiga. Histologicamente, ocorre colestase intra-hepática associada à necrose hepatocelular focal e inflamação escassa, sugestiva de hepatite colestática. Em sua maioria, evolui com melhora completa após a suspensão da medicação, apesar de casos relatados de colestase prolongada associada a síndrome do esvanecimento de ductos biliares. Por fim, existe uma forma crônica de lesão hepática, que ocorre cerca de 6 meses a vários anos após o início da terapia com as tiopurinas, caracterizada por fadiga associada a sinais e sintomas relacionados à hipertensão portal não cirrótica. No geral, há alterações mínimas no hepatograma, resultado de histologia compatível com hiperplasia nodular regenerativa (HNR) ou doença veno-oclusiva, na qual há

uma obstrução dos sinusoides hepáticos. Evolui na maior parte dos casos com melhora após a suspensão da droga, mas também pode progredir com insuficiência hepática se for continuada. (BESSONE, 2014; LIVERTOX 2012)

No caso do metotrexato, é amplamente conhecido o risco de aumento das transaminases associado ao seu uso, mas ainda existem muitas divergências na literatura sobre a gravidade das alterações laboratoriais e na histologia hepática, variando conforme as diferentes posologias, doses e duração da terapia. O tratamento de longo prazo tem sido associado ao desenvolvimento de doença hepática gordurosa, fibrose e até mesmo cirrose. Normalmente, o paciente é assintomático, até que seja desenvolvida cirrose hepática. (LIVERTOX, 2012)

Os corticosteroides, amplamente utilizados no paciente com LES, são associados com menor frequência a lesões hepáticas, geralmente quando administrados em doses suprafisiológicas e/ou a longo prazo. O acometimento do fígado varia desde hepatomegalia e esteatose hepática até agravamento de hepatite viral crônica subjacente. Na hepatite B crônica, o uso de doses elevadas dessa medicação pode levar ao aumento da replicação viral e dos níveis séricos de DNA do vírus, assim como pode levar à reativação viral em portadores crônicos inativos. Outra forma de hepatotoxicidade inclui uma lesão hepatocelular aguda que ocorre 1 a 6 semanas após um ciclo curto e de altas doses de metilprednisolona intravenosa. Seu mecanismo é desconhecido, mas pode representar hepatite autoimune grave desencadeada pela imunossupressão intensa repentina e subsequente reconstituição imunológica. (LIVERTOX, 2012)

A hidroxicloroquina, por sua vez, não foi associada a anormalidades da função hepática e é uma causa extremamente rara de lesão hepática aguda clinicamente aparente. Uma exceção a isso é o uso em pacientes com porfiria cutânea tardia. Quando usada em doses relativamente altas, essa droga pode desencadear uma lesão hepática aguda com início súbito de febre e elevações acentuadas das enzimas hepáticas com aumento da excreção de porfirinas. (LIVERTOX, 2012)

Novas terapias biológicas, como o belimumabe, não estão relacionadas à lesão hepática clinicamente significativa. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020; LIVERTOX, 2012)

### **3.4.2 Infecções virais**

Outra etiologia importante é o acometimento hepático por vírus hepatotrópicos. Há uma estreita relação entre os vírus e doenças autoimunes, incluindo o LES. Sabe-se que infecções virais podem ser gatilhos para o surgimento dessas doenças, assim como os imunossupressores utilizados para o tratamento das mesmas podem levar a reativação viral ou aumentar a suscetibilidade a infecções virais, como pelos vírus Varicela Zoster, Citomegalovírus, Epstein-

Barr, Herpes simplex, além do vírus da Hepatite B (VHB) e do vírus da da Hepatite C (VHC). (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

Apesar de ainda não ter uma explicação clara, muitos estudos descreveram uma maior prevalência da infecção pelo VHC em pacientes com LES, comparado a voluntários saudáveis. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020). No entanto, antes de considerar a presença concomitante das duas doenças, devem ser consideradas duas situações. Primeiro, existe uma possibilidade de a presença do anticorpo contra o VHC representar um resultado falso positivo, haja vista um contexto de altos títulos de autoanticorpos presentes no paciente com LES. Além disso, é comum ocorrer baixos títulos de FAN e/ou anti-DNA no contexto de crioglobulinemia associada à infecção pelo VHC, mesmo sem alterações cutâneas típicas. Nesse contexto, a presença do LES é considerada quando há altos títulos de FAN ou anti-DNA associados ao anticorpo anti-Smith, enquanto que a infecção pelo VHC é confirmada pela detecção do RNA viral no sangue. (BESSONE, 2014; GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

O uso de interferon, medicação anteriormente usada para o tratamento dessa infecção, pode exacerbar o LES. Já as novas drogas antivirais de ação direta reduzem o risco de exacerbação dessa doença. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020). Também foram descritos casos de maiores taxas de nefrite lúpica no paciente portador de LES com infecção pelo VHC. Isso provavelmente ocorre devido à formação de imunocomplexos nos rins, assim como a maior ativação de linfócitos B periféricos que contribuem para a produção de autoanticorpos. (BESSONE, 2014)

Em contrapartida, a infecção pelo VHB no paciente com LES é menos comum em comparação à população geral, com alguns estudos sugerindo que existe um papel protetor do ambiente imunológico do LES contra essa infecção, embora o mecanismo ainda não seja elucidado. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020). Uma revisão sistemática com metanálise de 2017 buscou avaliar a prevalência da infecção pelos VHB e VHC em pacientes com LES. Esse estudo reforça o conhecimento de uma prevalência menor do VHB quando comparado ao VHC no paciente com LES. (WANG et al., 2017)

### **3.4.3 Doenças vasculares do fígado**

Pacientes com LES também podem ter doenças vasculares do fígado devido tanto devido ao estado pró-trombótico relacionado à inflamação crônica, atividade de doença e uso de drogas, quanto pela maior incidência de doenças como Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), a qual está presente em cerca de 30% desses pacientes. Sabe-se que a presença do anticorpo antifosfolípide confere uma probabilidade de cerca de 50% de ter um evento trombótico. A trombose secundária à SAF pode afetar qualquer parte do sistema vascular, incluindo vasos esplâncnicos arteriais e venosos que podem causar trombose portal, síndrome de Budd-Chiari e

trombose da artéria hepática. Hipertensão portal não cirrótica pode ocorrer como resultado desses eventos trombóticos na vasculatura portal ou pelo uso de drogas imunossupressoras, como a azatioprina. A HNR também pode estar relacionada ao LES, cuja patogênese se deve à vasculite das artérias intra-hepáticas, que leva à obliteração secundária e à trombose da veia porta. Acredita-se que a perda de vasos intra-hepáticos seja causada pela presença de coagulopatia provocada por anticorpos antifosfolípidos ou pelo depósito de imunocomplexos, ambos causando sua obliteração. A HNR geralmente se apresenta com sintomas clínicos de hipertensão portal não cirrótica com testes da função hepática normais, e o diagnóstico pode ser suspeitado com estudos de imagem, mas é estabelecido definitivamente com a análise histopatológica. (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2020)

#### 4. CONCLUSÃO

O acometimento hepático no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é multifatorial e complexo, englobando desde alterações leves e transitórias do hepatograma até quadros graves, como insuficiência hepática fulminante. A identificação precoce das diferentes formas de lesão hepática, como a hepatite lúpica, a sobreposição com outras doenças autoimunes e causas secundárias não autoimunes, é essencial para o manejo adequado dos pacientes. O diagnóstico diferencial entre hepatite lúpica e outras condições hepáticas autoimunes, como a hepatite autoimune, é desafiador, sendo a histologia hepática fundamental para a diferenciação. Além disso, o uso de medicamentos, infecções virais e distúrbios vasculares também são fatores importantes a serem considerados no contexto de LES. O tratamento das lesões hepáticas associadas ao LES, geralmente com corticosteroides e outras terapias imunossupressoras, visa controlar a atividade da doença e prevenir complicações a longo prazo. A gestão integrada e individualizada desses pacientes é crucial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos portadores de LES com envolvimento hepático.

## REFERÊNCIAS

- AFZAL, W. et al. Lupus hepatitis, more than just elevated liver enzymes. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 49, n. 6, p. 427–433, 1 nov. 2020.
- ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, v. 71, n. 9, p. 1400–1412, set. 2019.
- BESSONE, F. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World Journal of Hepatology*, v. 6, n. 6, p. 394, 2014.
- BOWLUS, C. L. et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, v. 77, n. 2, p. 659–702, 1 fev. 2023.
- DYSON, J. K. et al. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*, v. 391, n. 10139, p. 2547–2559, jun. 2018.
- GONZÁLEZ-REGUEIRO, J. A. et al. Hepatic manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, v. 29, n. 8, p. 813–824, jul. 2020.
- HOI, A. et al. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, v. 403, n. 10441, p. 2326–2338, maio 2024.
- LINDOR, K. D. et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 69, n. 1, p. 394–419, jan. 2019.
- LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, 2012.
- POLPICHAI, N. et al. Determining the association between systematic lupus erythematosus and the occurrence of primary biliary cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 36, n. 9, p. 1126–1132, set. 2024.
- TANAKA, A. et al. Primary biliary cholangitis. *The Lancet*, v. 404, n. 10457, p. 1053–1066, set. 2024.
- TIAN, J. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 82, n. 3, p. 351–356, mar. 2023.
- WANG, S. et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, v. 8, n. 60, p. 102437–102445, 24 nov. 2017.
- ZHENG, R.-H. et al. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. *Chinese Medical Journal*, v. 126, n. 2, p. 260–266, jan. 2013.