

25/10/2012

# Insuficiência Hepato-Renal

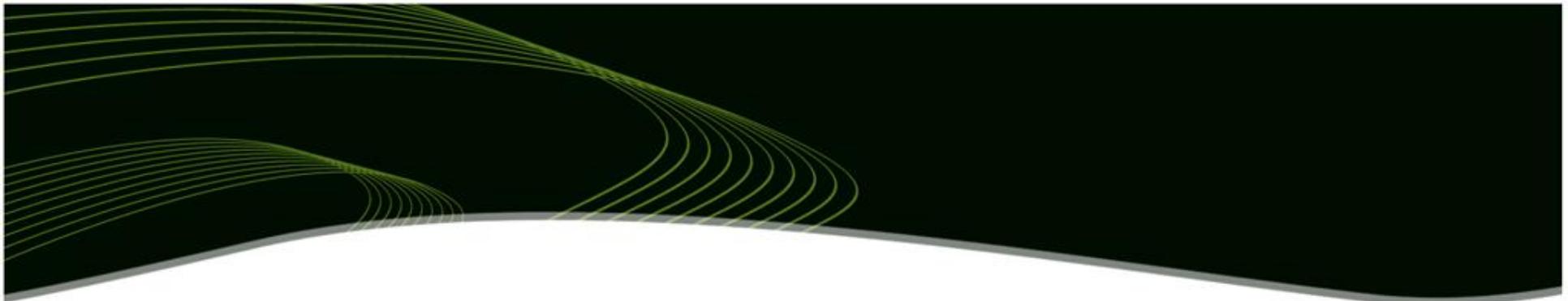
Sessão clínica do HFF  
Serviço de Medicina IV

Autores: Carina Carvalho; Tiago Brito; Marta Amaral  
Director: Prof. Dr. José Alves



# Agenda

1. Caso clínico
2. Revisão teórica
3. Discussão do caso clínico
4. Considerações finais



# **1. CASO CLÍNICO**

# Identificação

- M.A.A.D.;
- Sexo feminino;
- 67 anos;
- Caucasiana;
- Casada;
- Reformada de auxiliar de educação em colégio infantil.

# Motivo de internamento

Admitida no dia 25/06/2012 por:

- Dispneia para pequenos esforços;
- Edema dos membros inferiores;
- Aumento do volume abdominal.

# História Pessoal

- Hipertensão arterial desde 2007;
- Obesidade mórbida;
- S. apneia obstrutiva do sono (CPAP desde 2007);
- Timoma (timectomia 2001);
- Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos.

# História Familiar

- Irmã falecida aos 42 anos por neoplasia do cólon;
- Irmã de 64 anos com neoplasia do útero em estudo;
- Sobrinha de 31 anos com neoplasia da mama;
- Sem história de outras doenças hereditárias.

# Exame Objectivo

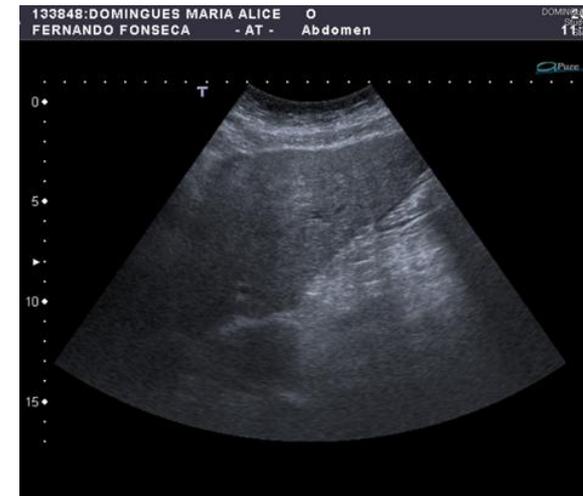
- Peso 111 Kg; Altura 1.53m; **IMC = 47.3 Kg/m<sup>2</sup>**;
- Corada e hidratada;
- PA 134/68 mmHg, FC 72 bpm, eupneica, apirética;
- **Fervores** crepitantes na ½ inferior do hemitórax esq.;
- Abdómen globoso, com volumosa **ascite**;
- **Edema bilateral** até ao joelho (godet +++);
- Dermatose de estase nos membros inferiores.

| Análise                                     | Valor laboratorial        |
|---|---------------------------|
| Hemoglobina (g/dL)                          | 15.8                      |
| <b><u>Plaquetas (10<sup>3</sup>/uL)</u></b> | <b><u>138</u></b>         |
| <b><u>INR</u></b>                           | <b><u>1.5</u></b>         |
| Creatinina (mg/dL)                          | 0.7                       |
| Ureia (mg/dL)                               | 25                        |
| AST / ALT (UI/L)                            | 45 / 34                   |
| Fosfatase alcalina (UI/L)                   | 103                       |
| Gama-Glutamil transferase (UI/L)            | 70                        |
| Bilirrubina total (mg/dL)                   | 1.08                      |
| <b><u>Albumina (mg/dL)</u></b>              | <b><u>2.44</u></b>        |
| Desidrogenase láctica (U/L)                 | 215                       |
| PCR (mg/dL)                                 | 1                         |
| <b><u>Pro-BNP (pg/ml)</u></b>               | <b><u>100</u></b>         |
| <b><u>TSH (mUI/L) / FT4 (ng/dl)</u></b>     | <b><u>2.55 / 1.28</u></b> |
| Urina II                                    | normal                    |

**MCDT**

# MCDT

- **Radiografia de tórax:**
- **ECG:** RS, FC 85 bpm, alterações inespecíficas da repolarização;
- **Ecografia abdominal:**  
*“Hepatomegália, ecoestrutura difusamente heterogênea compatível com doença hepática crônica; vesícula biliar com litíase múltipla, sem dilatação das vias biliares; volumosa ascite”.*



## ○ Paracentese:

- Transudado (GASA = 1.64);
- 865 células/uL, predomínio MN;
- Exame bacteriológico negativo;
- Exame anatomo-patológico negativo para células neoplásicas.

# Resumo

- Mulher de 67 anos;
- Hipertensa, Obesa, SAOS;
- Dispneia;
- Sinais de estase;
- Alteração da coagulação, albumina baixa, pro-BNP e F. tiroideia normal.
- Fígado compatível com doença hepática crónica;
- Líquido ascítico: transudado.

# Hipóteses Diagnósticas

I. **Cardiopatia hipertensiva com insuficiência cardíaca congestiva;**

Alterações hepáticas → “*Fígado de estase*”?

- Pro-BNP 100 pg/ml.
- Ecocardiograma: “VE não dilatado, não hipertrofiado, função sistólica global conservada, padrão de alteração do relaxamento. VD não dilatado, regurgitação tricúspide ligeira, sem HTP”.

# Hipóteses Diagnósticas

## II. Doença hepática crônica (Child-Pugh B)

○ Alcoolismo



○ Esteatohepatite não alcoólica



○ Infecciosas:

- Hepatites virais (serologias negativas)



○ Genético-Metabólicas:

- Hemocromatose: Ferritina 874 ng/ml



- D. Wilson: Ceruloplasmina normal

- **Défice de alfa1-antitripsina:**

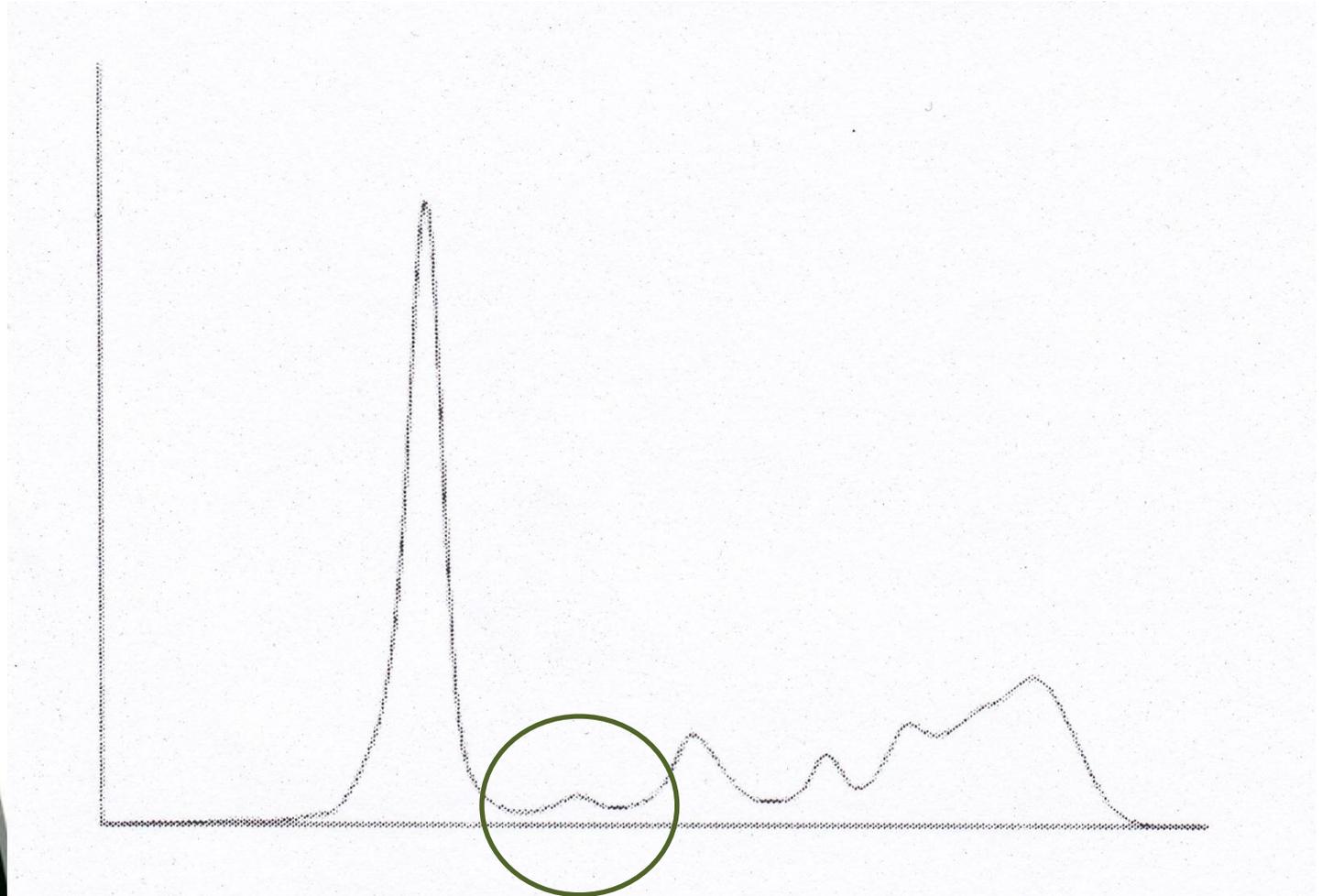


• Doseamento ↓ = 31 mg/dl (N: 90-200)

ETIOLOGIA?



# Hipótesis Diagnósticas



# Hipóteses Diagnósticas

- Doenças auto-imunes:

- Hepatite auto-imune: ANA 1/160



- (restante imunologia negativa)

- Cirrose biliar primária, colangite esclerosan



- Imunologia negativa

- TC abdominal sem alteração vias biliares

- Cirrose biliar secundária



- Obstrução ao fluxo venoso: Eco-Doppler com v. abdominais permeáveis.



- Fármacos



# História da doença actual

Recorre ao SU por:

- Anasarca
- Sinais inflamatórios no MI esquerdo
- Hematúria macroscópica persistente

○ Alta

○ Medicada com furosemida e espironolactona

○ Consulta de reavaliação dentro de 1 mês

○ Biópsia transjugular agendada

09/07/2012

30/07/2012

04/09/2012

# Exame Objectivo

- Peso 120 Kg; Altura 1.53m; **IMC=51,3 Kg/m<sup>2</sup>**,
- **Polipneica**;
- **Fervores** crepitantes bibasais;
- Agravamento da **ascite**;
- MI com **edema bilateral** até 1/3 inferior coxa;
- **Sinais inflamatórios** (dor, calor, rubor) **na perna esquerda**.

| Análise                                     | Valor laboratorial     |
|---|------------------------|
| Hemoglobina (g/dL)                          | 13                     |
| <b><u>Plaquetas (10<sup>3</sup>/yL)</u></b> | <b><u>82</u></b>       |
| <b><u>INR</u></b>                           | <b><u>1.8</u></b>      |
| <b><u>Creatinina (mg/dL)</u></b>            | <b><u>1.4</u></b>      |
| <b><u>Ureia (mg/dL)</u></b>                 | <b><u>65</u></b>       |
| AST / ALT (UI/L)                            | 44 / 28                |
| Fosfatase alcalina (UI/L)                   | 85                     |
| Gama-Glutamil transferase (UI/L)            | 65                     |
| Bilirrubina total (mg/dL)                   | 0.86                   |
| Desidrogenase láctica (U/L)                 | 274                    |
| <b><u>Albumina (mg/dl)</u></b>              | <b><u>1.81</u></b>     |
| PCR (mg/dL)                                 | 2                      |
| <b><u>Urina II</u></b>                      | <b><u>Hb +++++</u></b> |

○ Rx Tórax:



○ Eco-Doppler MIE: “Sem sinais de TVP recente; marcado edema subcutâneo sugestivo de celulite/erisipela.”

Em resumo:

- Agravamento da doença hepática crónica (Child-Pugh C);
- Celulite MIE → iniciou ceftriaxone;
- Lesão renal aguda - AKIN 1 (iatrogenia?)

○ 12/09 Biópsia hepática transjugular:

“Arquitetura hepática conservada. Infiltrado inflamatório moderado predominantemente linfocitário com hepatite de interface. Esteatose ligeira micro e macrovacuolar e alguns núcleos glicogenados. Há grânulos PAS positivos e diastase resistentes peri-portais. Hemossiderose (grau 2/4) em hepatócitos peri-portais e lobulares. Fibrose portal com esboço de septos porto-portais”.

24/09 - Estudo imunohistoquímico com a alfa1-antitripsina foi positivo.

Diagnóstico: Lesão hepato-celular crónica com aspectos morfológicos de déficit de alfa1-antitripsina, sugerindo-se correlação com a clínica e estudo genético.”

**CIRROSE HEPÁTICA POR  
DÉFICE DE ALFA1- ANTITRIPSINA**

# Evolução Clínica

○ Serviço de **Hepatologia** do H. Curry Cabral →  
Indicação para transplante quando IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>

○ Serviço de **Gastroenterologia** do HFF para  
colocação de balão gástrico.

EDA (09/10): varizes esofágicas incipientes.

○ TC Tórax – Alterações  
fibróticas em topografia  
anterior, nos lobos  
superiores.



Agravamento progressivo da função renal

+ Hematúria persistente

# Evolução Clínica

- *Sedimento urinário* normal; *UC e HCs* negativas;
- *Ecografia renal e pélvica*: “Rins de dimensões ligeiramente aumentadas, sem assimetrias, contornos regulares, espessura do parênquima e diferenciação <sup>córtico-medular</sup> mantida bilateralmente.”  
**Agravamento progressivo da função renal**  
**+ Hematúria persistente**
- *Cistoscopia*: Sem alterações.
- **Proteinúria: 1.1 g/urina 24h;**
- Doseamento de **IgA sérico = 640 mg/dl** (N: 70-400);
- Sedimento observado em lâmina: **numerosos cilindros granulares; abundantes eritrócitos.**
- *Nefrologia*: contra-indicação para biópsia renal.

## EVOLUÇÃO FUNÇÃO RENAL



# Lesão Renal e Insuficiência Hepática Crônica

- **Síndrome hepato-renal;**
  - *Tipo 1:* Duplicação creatinina, mais que 2.5 mg/dl em menos de 2 semanas,
  - *Tipo 2:* Estável ou progressão menos rápida que o tipo 1;
- **Doença renal parenquimatosa;**
  - Glomerulonefrite tipo membrano-proliferativa;
  - Nefropatia IgA.
- **Induzida por hipovolémia;**
- **Induzida por fármacos.**

# Discussão

| S. Hepato-renal   |  | D. Renal parenquimatosa   |   |
|---|--|---|---|
| Proteinúria < 500 mg/dia  |   | Proteinúria > 500 mg/dia  |    |
| Creatinina > 1.5  |   | Creatinina normal ou ↑  |    |
| Sedimento normal  |   | Sedimento com:<br>> 50 eritrócitos/campo<br>Células epiteliais tubulares renais |    |
| Hiponatremia dilucional   |   | Sem alterações iônicas  |    |
| Não melhora com<br>suspensão de de diuréticos                                       |  | Melhora com corticóides   |   |
|  | Rins normais em ecografia  |   |  |
| Diagnóstico de exclusão   | Diagnóstico por biópsia renal<br>(na ausência de contra-indicações)                |   |   |

# Discussão

## Doença renal parenquimatosa no DA1AT

| Nefropatia IgA                                     |  | Glomerulonefrite membrano-proliferativa                     |  |
|--|--|---|--|
| Hipertensão arterial: Forma de apresentação rara   |   | Hipertensão arterial: Forma de apresentação frequente (80%) |  |
| Mais associado a hematúria macroscópica recorrente |   | Hematúria macroscópica recorrente apenas em 10-20%          |  |
| Proteinúria moderada                               |   | Proteinúria variável  |  |
| IgA sérica elevada                                 |  | Hipocomplementémia  |  |
| S. Nefrítico 5%                                    |  | S. Nefrítico 16-30%   |  |
| S. Nefrótico 5%                                    |  | S. Nefrótico 42-67%   |  |

# Evolução clínica

○ 09/10: *Urosépsis* por E. Coli ESBL → Inicia Meropenem;



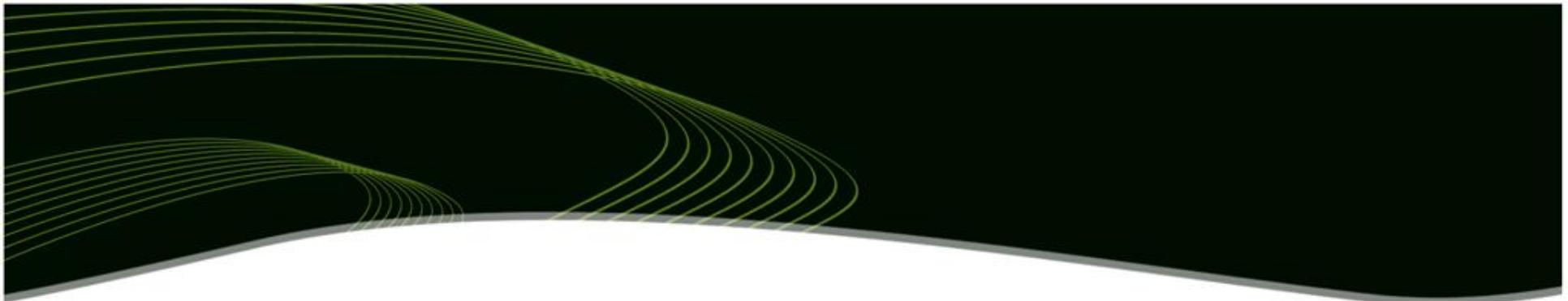
○ 10/10: *Choque séptico* com disfunção cardiovascular e necessidade de TSR → UCIP do H. Curry Cabral;



○ 12/10: Regressa ao HFF, mantendo choque; Sinais inflamatórios na perna esquerda.



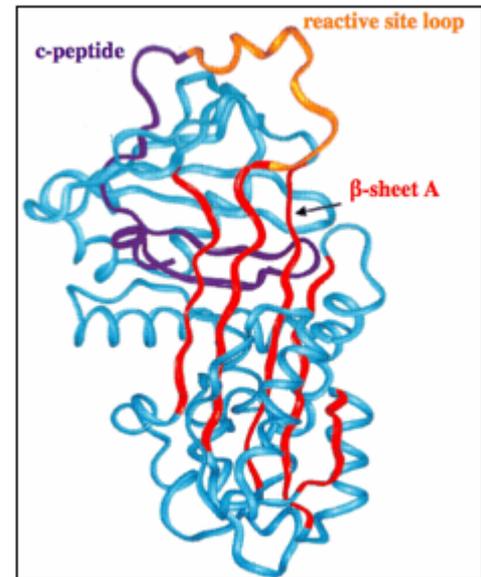
○ 15/10: Morte por choque séptico refractário na UCIP HFF.



## **2. Revisão Teórica – Défice alfa1-antitripsina**

# Introdução

- Glicoproteína produzida no fígado;
- Codificada por gene localizado no braço longo do cromossoma 14 – 14q;
  - Actividade inibidora de serina-proteases (elastase neutrofílica);
  - Transmissão autossómica co-dominante;
  - Associada a doença pulmonar, hepática e cutânea.



# Referências históricas



- 1963- Laurell e Eriksson<sup>9</sup> (Suécia): 5 EP com ausência de banda alfa-1 (3 com enfisema em idade jovem e 1 com história familiar):

Ausência de banda alfa 1+  
enfisema+predisposição genética



- 1969- Sharp et al. <sup>10</sup> -Cirrose associada a déficit de A1AT (10 crianças de 6 famílias)

# Epidemiologia

- Distúrbio relativamente comum
- Afecta 1 em cada 2000-5000 indivíduos<sup>13</sup>
- Sem diferença por género
- Sub-diagnosticado na prática clínica
  - 1º sintoma até diagnóstico=7,2 anos<sup>11</sup>
  - 44% foram vistos por 3 ou mais médicos<sup>11</sup>
- 5-10% dos doentes com idade > 50 anos apresentam cirrose
- Maior risco: Norte da Europa e Ibéricos<sup>12</sup>
- Estimam-se:
  - 117 milhões de portadores<sup>13</sup>
  - 3,4 milhões indivíduos afectados<sup>13</sup>

# Fenótipos

- 4 categorias de variantes alélicas \*:
  - **Normal**: *Alelo M* (M1-M4) - + comum, doseamento sérico normal (>20 umol/L);
  - **Deficiente**: *Alelos S, Z* (variantes deficitárias mais frequentes) e *M-like* ( $M_{\text{malton}}$ ) – concentrações séricas < 20 umol/l e actividade funcional reduzida;
  - **Nula**: variante rara. AAT indetectável na circulação;
  - **Disfuncional**: função anormal da AAT - *Variante F* (ligação ↓ à elastase neutrofílica) e *Variante Pittsburg* (inibidor da trombina).

\*American Thoracic Society / European Respiratory Society statement, 2003

# Fenótipos

- Relação entre AAT circulante e risco de doença hepática:
  - **Variante normal**: não associada a doença.
  - **Variantes deficitárias**: associadas a doença hepática (e pulmonar).
    - 1. Variante S** – (valina → glutamato, posição 264): 60% de proteína circulante.
    - 2. Variante Z** (Lisina → Glutamato, posição 342, base do centro activo): 80-90% acumula-se nos hepatócitos; apenas 10-20% circulação.
  - **Variante nula** – não há produção AAT → não há acumulação → Sem D. hepática (apenas pulmonar)

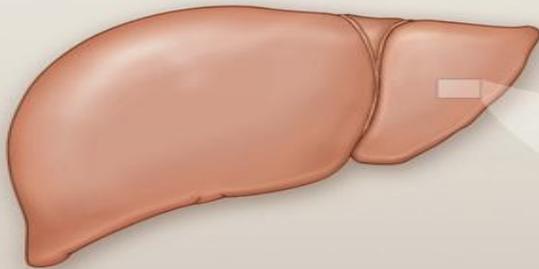
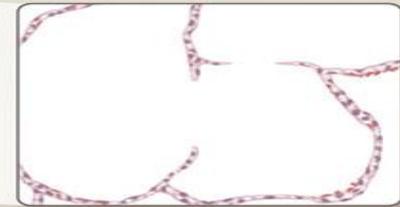
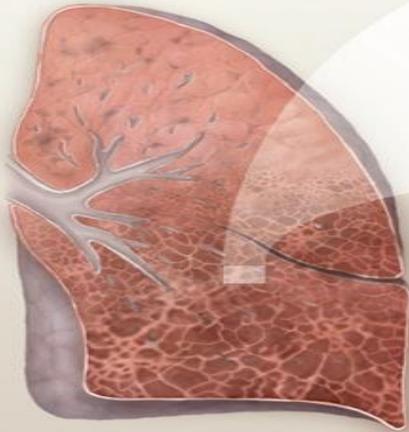
# Fenótipos

**Tabela 2** – Principais fenótipos de alfa-1 antitripsina, níveis séricos relacionados e risco associado para desenvolvimento de doença pulmonar e hepática.<sup>(4)</sup>

| Fenótipo  | Nível sérico de alfa-1 antitripsina |            | Risco de enfisema <sup>a</sup> | Risco de hepatopatia <sup>a</sup> |
|-----------|-------------------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------------|
|           | mg/dL                               | μmol/L     |                                |                                   |
| MM        | 103-200                             | 20-39      | Sem aumento                    | Sem aumento                       |
| MS        | 100-180                             | 19-35      | Sem aumento                    | Sem aumento                       |
| SS        | 70-105                              | 14-20      | Sem aumento                    | Sem aumento                       |
| MZ        | 66-120                              | 13-23      | Possível leve aumento          | Leve aumento                      |
| SZ        | 45-80                               | 9-15       | Leve aumento                   | Leve aumento                      |
| <b>ZZ</b> | <b>10-40</b>                        | <b>2-8</b> | <b>Alto risco</b>              | <b>Alto risco</b>                 |
| Nulo      | 0                                   | 0          | Alto risco                     | Sem aumento                       |

<sup>a</sup>Quando comparados à população normal.

# Fisiopatologia



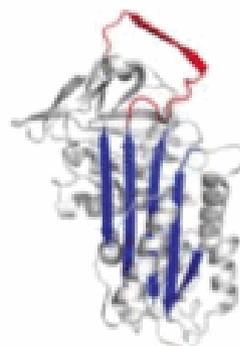
a)

Health, normal function

Native, active,  
monomeric protein

Docking with  
elastase

Final inhibitory  
complex



Translated  
amino-acid  
sequence of  
 $\alpha_1$ -AT

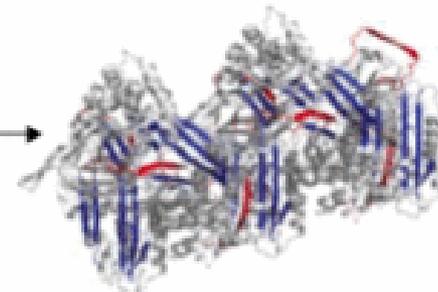
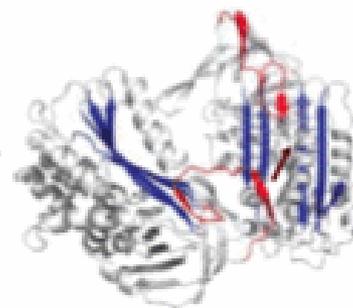
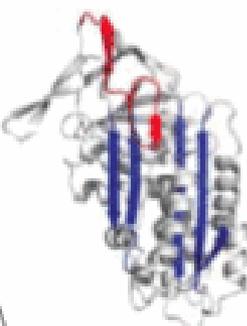
Protein  
folding



Single-strand linkage model of polymerisation

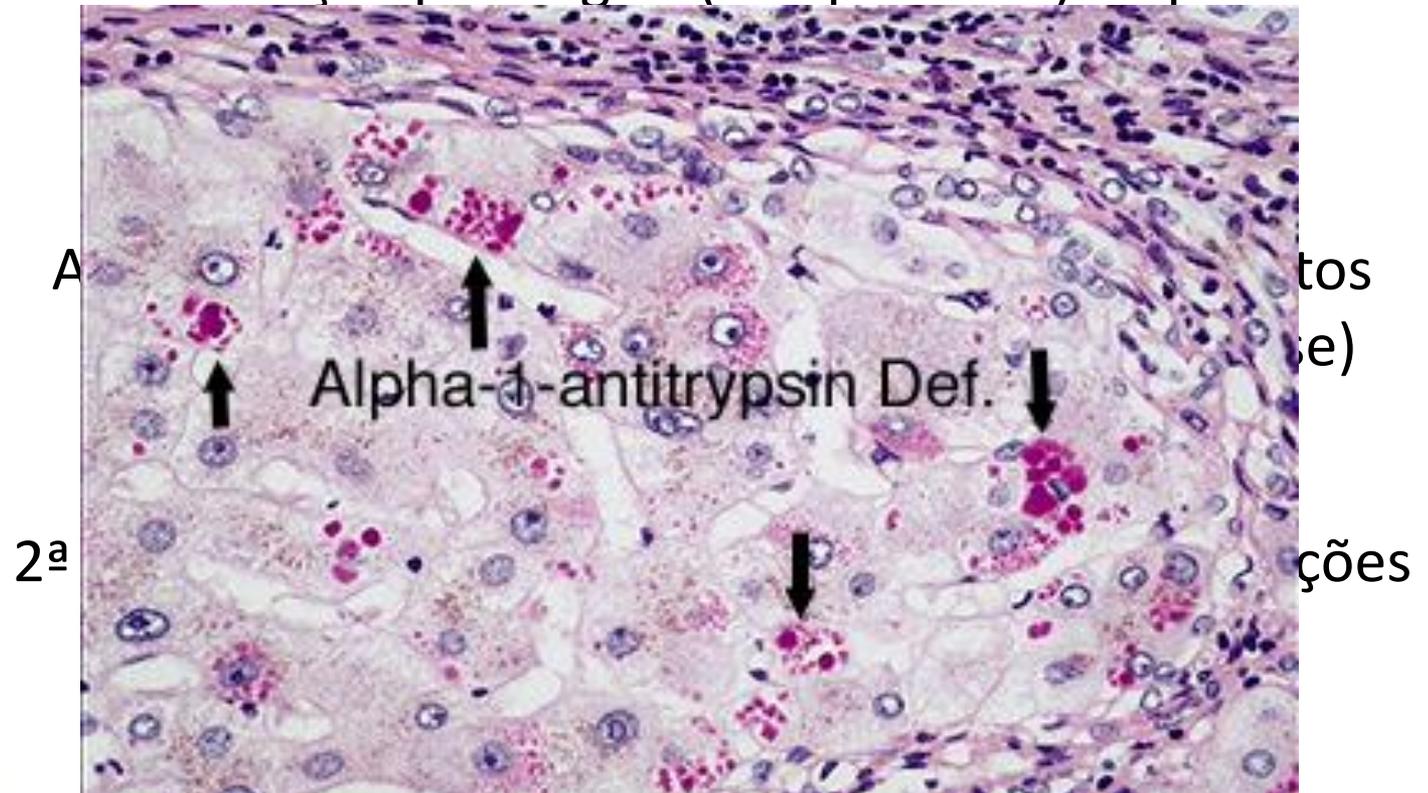
b)

Disease, dysfunction



# Fisiopatologia

Polimerização patológica (“loop-sheet”) da proteína



○ Factores ambientais?

# Fisiopatologia

- Lesão dos hepatócitos:

1. Inclusões → Engurgitamento celular → libertação de enzimas lisossômicas → destruição celular.<sup>1</sup>

2. Pi\*ZZ predispõe a um processo de hepatite.<sup>1</sup>

# Diagnóstico

- **Testes laboratoriais:**
  - Doseamento de alfa1-antitripsina
- **Testes genéticos:**
  - Fenotipagem / genotipagem

# D. Hepática - História Natural

- Incidência aumenta com a idade (nº e tamanho das inclusões também ↑ com idade)
- Doença hepática > no sexo
- Distribuição bimodal
- Suspeitar mesmo sem história na infância
- Sexo e obesidade são factores de risco para DHC avançada;<sup>1</sup>
- Álcool e hepatite viral não parecem aumentar o risco de progressão para insuficiência hepática.<sup>1</sup>



# Doença Hepática

## – Formas de apresentação

- Hepatite neonatal
- Cirrose na criança e no adulto
- Carcinoma hepatocelular
- Hepatite crónica
- Fibrose

# D. Hepática - Tratamento

- Não há tratamento específico;
- Medidas de suporte;
- Transplante hepático (curativo);
  - Sobrevida aos 5 anos de 83% <sup>1</sup>
- Polipéptidos inibidores da polimerização “*Loop-Sheet*” estão em desenvolvimento. <sup>1</sup>

NOTA: AAT humana purificada não tem efeito na doença hepática.

# Doença Renal

- Muito raro. 2 tipos:
  - Glomerulonefrite tipo membrano-proliferativa: associada ao fenótipo PI\*ZZ, todos doentes reportados tinham cirrose.
  - Nefropatia IgA associado a cirrose hepática.
- *Estudo*: 18 crianças com DHC terminal por déficit de AAT, foram submetidas a biópsia renal na altura do transplante hepático → todas apresentavam glomerulonefrite membranoproliferativa ou proliferativa mesangial; maioria tinha também nefropatia IgA.<sup>8</sup>

# Doença Renal - Fisiopatologia

- **Associada especificamente ao déficit AAT:**

1- Mesmo que no pulmão (proteólise)?;

2- Imunocomplexos circulantes?;

3-PiZ – antigéneo resposta imunológica local provocando glomerulonefrite?

Estudo<sup>7</sup> com 34 doentes com DHC, 20 deles por déficit AAT: 19 fenótipo ZZ → 15 glomerulonefrite membranoproliferativa; 1 fenótipo MZ sem doença renal. Por imunofluorescência detectaram variantes Z na região subendotelial da membrana basal glomerular → papel desta molécula na patogénese?

# Doença Renal - Fisiopatologia

- Associada à cirrose:

Depósitos glomerulares de IgA são um achado comum na cirrose hepática de qualquer causa,

- Remoção deficiente dos complexos contendo IgA pelas células de kupffer do fígado, o que predispõe à sua deposição no rim.

# Doença Cutânea

- Manifestação rara, surge pelos 40 Anos;
- **Formas apresentação:**
  - Paniculite necrotizante (+ frequente),
  - Vasculite sistémica (associação com c-ANCA+)
  - Outros: Psoríase, urticária, angioedema;
- 1 ou mais nódulos / placas eritematosas, quentes e dolorosas, com ulceração característica no tronco e extremidades.

# Doença Cutânea

- **Variantes** 70% PI\*ZZ;
- **Patofisiologia** semelhante ao enfisema (proteólise) *versus* inflamação pelos polímeros AAT; <sup>1</sup>
- **Diagnóstico diferencial** difícil;
- **Histologia**: inflamação aguda + grave.
- **Terapêutica**: AAT humana purificada, dapsona, doxicilina.



## **3. Discussão caso clínico**

# Discussão

- Apresentação “tardia”:
  - Incidência com **distribuição bimodal**
- Doente teria pelo menos 1 **alelo Z** (provalmente PiZZ):
  - Depósitos PAS+ na biópsia
  - Concentração de AAT circulante entre 15-30% do valor normal.
- **Obesidade** é factor de risco na progressão da DHC;
- Provável **Doença renal parenquimatosa** associada:
  - Proteinúria >500mg/dia; hematúria; cilindros;
  - Biópsia renal percutânea contra-indicada.
- Celulite seria **paniculite** associada a DA1AT?



# **4. Considerações Finais**



○ D

-

○ D

○ A

○ O

logia

# Agradecimentos

## Medicina IV

- Catarina Favas
- Ana Furtado
- Simão Torres
- Isabel Amorim
- Rui Gil
- Bernardo Ferreira

## UCIP

- Aurélia Martinho
- Ana Paula Fernandes
- Paulo Freitas

# Bibliografia

- 1- Stoller J. Extrapulmonary manifestations of alpha-1 antitrypsin deficiency. Uptodate. Mai 3, 2012
- 2- M Needham, R A Stockley.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency • 3: Clinical manifestations and natural history. Thorax 2004;59:5 441-445 doi:10.1136/thx.2003.006510
- 3- Rose B. Runyon B. Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. Uptodate. Jun 2011
- 4- Fairbanks K, et al. Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review. Am J Gastroenterol 2008;103:2136–2141
- 5- Stoller J. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. Uptodate. Set 6, 2012
- 6- Schlade-Bartusiak K, Cox D. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. GeneReviews™. 2006 Oct 27.
- 7- Silverman E, Sandhaus R,. Alpha<sub>1</sub>-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med 2009; 360:2749-2757
- 8- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Eng J Med 2009; 361:1279
- 9- Laurell C-B, Eriksson A. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132-140
- 10- Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF. Cirrhosis associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. J Lab Clin Med 1969;73:934-939
- 11-Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J. Physical and social impact of alpha-1 antitrypsin deficiency: results of a survey. Cleve Clin J Med 1994;61:461-467.
- 12- Stoller J. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. AJRCCM Articles in Press. Sept. 2011
- 13-Fairman P. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. Emedicine. Sep 17, 2012.

**YOU MAY  
NOT NEED  
A LIVER  
TRANSPLANT  
AFTER ALL.**

**I'LL  
DRINK  
TO THAT!**



*B. Lee*

**Obrigado!**