

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Ledipasvir-sofosbuvir no tratamento da trombocitopenia grave secundária à infeção crónica por vírus da hepatite C

Ledipasvir-sofosbuvir in the treatment of severe thrombocytopenia secondary to hepatitis C virus chronic infection

/ A. S. Serafim / A. Cardoso / M. F. Campante

Serviço de Medicina Interna do Hospital Nossa Senhora do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo (CHBM)

Correspondência:
Ana Sofia Serafim
Rua 3 lote 31 3º Esq,
2835-508 Cidade Sol, Santo António da Charneca,
Barreiro.
Tel: 912083689
Fax: (serviço de Medicina do CHBM)212147362
Email: asrserafim@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
27/10/2015

Artigo aceite para publicação em
17/12/2015

/ Resumo

A trombocitopenia mediada por autoanticorpos é uma manifestação extra-hepática comum da infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC) e do tratamento com interferão peguillado. Os novos antivirais de ação direta, além de melhor tolerados, podem ser utilizados no tratamento das manifestações extra-hepáticas graves. Apresenta-se o caso de um homem de 48 anos, com etilismo moderado e passado de toxicofilia, admitido por trombocitopenia e emagrecimento. Foi feito o diagnóstico de hepatite C (genótipo 4, estágio 1 de fibrose) e trombocitopenia autoimune, após exclusão de outras causas, nomeadamente hipertensão portal.

Após corticoterapia, com subida das plaquetas, iniciou terapêutica com interferão peguillado e ribavirina. Assistiu-se a agravamento da trombocitopenia, associada a petéquias e hematúria. Apesar do tratamento de suporte com infusão de plaquetas, corticoterapia em muito alta dose e imunoglobulina endovenosa, manteve a contagem plaquetária limitada a 3.000-4.000/ μ L, pelo que os autores consideraram benéfica a utilização dos novos antivirais de ação direta que, ao diminuir a carga viral do VHC, diminuem a formação de autoanticorpos antiplaquetários. Depois de iniciar tratamento com ledipasvir-sofosbuvir, verificou-se uma recuperação rápida e sustentada da trombocitopenia para 178.000/ μ L, associada a carga viral negativa às 4 e 12 semanas.

O tratamento eficaz da trombocitopenia refratária, verificado neste caso, apoia a utilização de ledipasvir-sofosbuvir, não só no tratamento da infeção por VHC, mas também das suas manifestações extra-hepáticas, tal como é preconizado nas *guidelines* internacionais.

Palavras-chave: trombocitopenia autoimune, hepatite C, ledipasvir-sofosbuvir

/ Abstract

Autoantibody-mediated thrombocytopenia is a common extrahepatic manifestation of hepatitis C virus (HCV) chronic infection and side effect of the treatment with peginterferon. The new direct-acting antivirals have a better tolerance profile and can be used in the treatment of those manifestations.

The case discussed in the article is about a 48 year old man, with moderate alcohol consumption and past history of intravenous drug use. He was admitted with thrombocytopenia and weight loss. Upon excluding other causes such as portal hypertension, a diagnosis of hepatitis C (genotype 4, score 1 of fibrosis) and autoimmune thrombocytopenia was made.

The corticotherapy resulted in the increase in the platelet count, after which the treatment with peginterferon and ribavirine was started. The platelet count dropped severely and petechial rash and hematuria appeared. Regardless support treatment with platelet transfusion, very high-dose corticotherapy and intravenous immunoglobulin, the platelet count was maintained limited to 3.000-4.000/ μ L.

The authors found beneficial the use of the new direct-acting antivirals which by reducing the HCV viral load, reduce the production of anti-platelet antibodies. After initiating treatment with ledipasvir-sofosbuvir there was a rapid and sustained recovery of the thrombocytopenia up to 178.000/ μ L, with a simultaneous negative viral load at weeks 4 and 12.

The successful treatment of refractory thrombocytopenia reported in this case, supports the use of ledipasvir-sofosbuvir not only in the treatment of HCV infection but also of its extrahepatic manifestations as it is recommended in the international guidelines.

Keywords: autoimmune thrombocytopenia, hepatitis C, ledipasvir-sofosbuvir.

/ Introdução e Objetivos

Nas *guidelines* europeias e americanas para o tratamento da hepatite C crônica, as manifestações extra-hepáticas da infecção VHC que, pela sua gravidade, constituem indicação para tratamento antiviral são as manifestações mediadas por imunocomplexos, tais como a crioglobulinemia mista, o linfoma não-Hodgkin de células B e a doença renal crônica associada ou não a complexos autoimunes^{1,2}. Outras complicações, nomeadamente hematológicas, podem surgir com uma gravidade refratária às medidas terapêuticas de suporte e implicam igualmente iniciar tratamento causal (antiviral). O caso clínico que se apresenta ilustra esta última situação, demonstrando a eficácia dos novos antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite crônica C, na resolução de uma manifestação extra-hepática grave, neste caso, trombocitopenia autoimune refratária.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino, leucodérmico, de 48 anos de idade, desempregado, com hábitos etanólicos (90g/dia) e tabágicos (30 Unidades Maço/Ano), recorreu ao serviço de urgência (SU) em dezembro de 2014 por quadro com 2 meses de evolução, caracterizado por astenia, anorexia e perda ponderal de cerca de 7% do seu peso habitual. A avaliação laboratorial revelou trombocitopenia de 43.000/ μ L (valor de referência: 150-450000/ μ L), sem outras citopenias. Objetivamente não evidenciava estigmas de doença hepática crônica, petéquias, equimoses, hematomas, adenopatias ou organomegalias. Foi admitido em internamento no serviço de Medicina Interna para estudo etiológico de trombocitopenia associada a perda ponderal.

Quando questionado, o doente negava sinais e sintomas hemorrágicos prévios, alterações laboratoriais antigas, contexto

epidemiológico de viagens ou infecções, história pessoal ou familiar de antecedentes patológicos. Além do consumo atual de álcool e tabaco, apurou-se um passado de utilização de drogas endovenosas, cessado há vários anos. Negava, ainda, hábitos medicamentosos (Tabela 1).

O exame objetivo (Tabela 2), dirigido aos sinais de hemorragia, à presença de linfadenopatias e hepatoesplenomegalia, assim como a sinais de trombose, revelou-se absolutamente normal.

A avaliação complementar de diagnóstico (Tabela 3) permitiu excluir causas hematológicas, esplenomegalia ou hipertensão portal e a existência de coagulopatia. Colocou-se a hipótese de trombocitopenia autoimune, possivelmente associada a infecção viral, o que se confirmou aquando do conhecimento da positividade para IgG-VHC.

Iniciou-se corticoterapia em alta dose (prednisolona 1mg/kg de peso/dia), com subsequente normalização plaquetária para 150.000/ μ L (gráfico I). Seguiu-se desmame rápido para 20 mg/dia com ligeira descida da contagem de plaquetas mas dentro de valores seguros (96.000/ μ L) e sem evidência de hemorragia. Teve alta para a consulta, a aguardar a quantificação da carga viral do VHC e o resultado da pesquisa de anticorpos antiplaquetários.

Na consulta, em janeiro de 2015, apresentava bom estado geral mas referia mialgias dos membros inferiores e superiores. O exame objetivo não evidenciava quaisquer alterações. Analiticamente verificava-se uma descida de plaquetas para 82.000/ μ L, carga viral VHC de 5.9log₁₀ (743.848 UI/ml; genotipagem ainda em curso) e

positividade para anticorpos antiglicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa e Ia/IIa. Progrediu-se no desmame de corticoterapia para 15mg/dia, dada a hipótese de miopatia dos corticóides, sendo necessário novo aumento por descida plaquetária para 35.000/ μ L (sem perdas hemáticas).

Em fevereiro de 2015, já com conhecimento de que se tratava de um genótipo 4 do VHC e com elastografia hepática compatível com estágio 1 de fibrose, opta-se por iniciar terapêutica com interferão alfa peguilado e ribavirina, sendo nesta altura a contagem plaquetária de 93.000/ μ L. À 4ª semana de tratamento, a carga viral era de 4.8log₁₀ (60.397 UI/ml), compatível com resposta viral lenta, e as plaquetas de 58.000/ μ L.

Às oito semanas, surgiram petéquias nos membros inferiores e o hemograma revelava uma descida plaquetária para 10.000/ μ L. Foi transfundido com 1 "pool" de plaquetas, com subida para 39.000/ μ L e suspendeu-se o tratamento com interferão peguilado e ribavirina, mantendo-se a corticoterapia. Quatro dias depois recorreu ao SU por hematúria, constatando-se 4.000/ μ L plaquetas, pelo que foi admitido em internamento no serviço de Medicina Interna. Após suporte transfusional com mais 2 "pool" de plaquetas (e sob corticoterapia em alta dose), a contagem plaquetária mantinha-se num mínimo de 3.000-4.000/ μ L, embora com cessação completa de hematúria. Durante uma semana manteve-se sem novas perdas hemáticas e com resolução gradual das petéquias, mas mantendo trombocitopenia grave. Após discussão do caso com a Hematologia, optou-se

TABELA 1- HISTÓRIA CLÍNICA SUMÁRIA DIRIGIDA À AVALIAÇÃO DO DOENTE COM TROMBOCITOPENIA INAUGURAL, E OS DADOS POSITIVOS NO CASO APRESENTADO

PERGUNTA	RESPOSTA
Contagem de plaquetas em hemogramas anteriores?	Normal (150-450000/ μ L)
História familiar de doenças hemorrágicas e/ou trombocitopenia?	Não
História de hemorragia, por exemplo, petéquias, equimoses, epistaxes, hemorragia gengival, hematemeses, melenas?	Não
Medicação habitual? Novas prescrições, medicação intermitente, medicação não sujeita a receita médica (aspirina, anti-inflamatórios não esteroides, ervas medicinais)?	Não
Ingestão de bebidas que contêm quinino? (água tônica)	Não
Exposição a infecções? Infecções recentes virais, bacterianas ou rickettsioses; vacinas de vírus vivos; viagens recentes para áreas endémicas de malária, dengue, leptospirose, meningococos, febre da mordedura de rato, rickettsioses, hantavírus e febres hemorrágicas (Ébola, Lassa); fatores de risco para infeção por VIH, VHC.	Utilizador de drogas endovenosas no passado
Hábitos alimentares que possam condicionar défices nutricionais? Veganismo, vegetarianismo, ingestão de zinco?	Não
Outras doenças? Incluindo doenças hematológicas, reumatológicas, cirurgia bariátrica ou desnutrição? Transfusões ou transplante de órgãos?	Não

TABELA 2- EXAME OBJETIVO SUMÁRIO, DIRIGIDO À AVALIAÇÃO INICIAL DO DOENTE COM TROMBOCITOPENIA.

ÓRGÃO/SISTEMA	ACHADO FÍSICO
Pele	Petéquias, púrpura, equimoses (versus telangiectasias, angiomas e púrpura vasculítica, mais frequente nas alterações da coagulação).
Mucosas	Hemorragia da cavidade oral, do trato gastrointestinal (sangue oculto nas fezes...)
Fígado, baço e nódulos linfáticos	Hepatomegalia. Esplenomegalia. Adenopatias focais e dolorosas versus generalizadas e indolores.

então por iniciar corticoterapia em muito alta dose com pulsos de metilprednisolona 1g e manutenção com 120mg/dia, associada a imunoglobulina endovenosa (IVIg) 1g/kg/dia. Ao fim de uma semana assistiu-se a subida da contagem, ainda que insatisfatória (6.000/ μ L), pelo que se considerou iniciar tratamento de segunda linha para trombocitopenia autoimune (rituximab, esplenectomia, fator estimulante da trombopoietina), ao mesmo tempo que se equacionava o tratamento do mecanismo subjacente à mesma, isto é, a infeção crónica por VHC, através dos novos antivirais de ação direta. O tratamento combinado com ledipasvir-sofosbuvir, que já havia sido solicitado após o primeiro episódio hemorrágico, encontrava-se nesta altura autorizado, pelo que foi iniciado. Nos 5 dias seguintes, a contagem plaquetária manteve-se com tendência ascendente, atingindo as 39.000/ μ L. Após a alta, e ao fim de 10 dias de tratamento com ledipasvir-sofosbuvir, as plaquetas eram já de 89.000/ μ L. A carga viral às 4 semanas de tratamento era negativa e as plaquetas de 104.000/ μ L. Às 10 semanas a trombocitopenia estava totalmente resolvida (178.000/ μ L plaquetas) e no fim do tratamento, às 12 semanas, a carga viral mantinha-se negativa, assim como quatro semanas após o término do tratamento (com 203.000/ μ L plaquetas).

/ Discussão

A relação entre a infeção crónica por VHC e a trombocitopenia imune, como consequência do tratamento com interferão ou associada a infeção crónica sem tratamento, está descrita na literatura, sendo sobejamente reconhecida pela comunidade científica³. Um dos maiores estudos realizados nesta área incluiu 120.691 americanos com infeção por VHC e 454.905 controlos, constatando-se a associação direta entre infeção crónica VHC e trombocitopenia (*hazard ratio* = 1.8) nos doentes tratados e não tratados⁴.

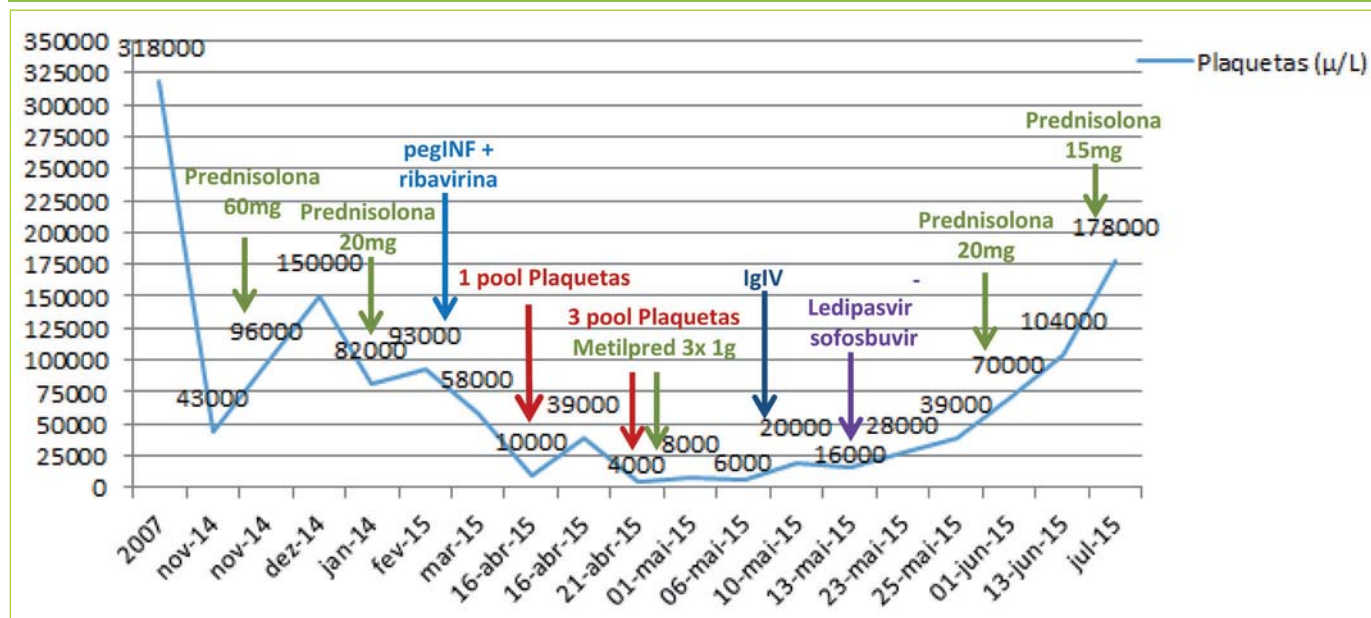
A formação de anticorpos antiplaquetários medeia a destruição das plaquetas no baço pelo sistema reticuloendotelial. Células fagocíticas, como os macrófagos, reconhecem as plaquetas revestidas por anticorpos e aumentam a *clearance* da circulação, conduzindo a trombocitopenia, que pode ser mais ou menos grave, e estar associada ou não a um aumento do risco hemorrágico, o qual não é exclusivamente dependente do número absoluto de plaquetas em circulação⁵.

Por outro lado, os efeitos secundários hematológicos são comuns durante o tratamento com o interferão, sendo apenas superados pelos efeitos na glândula tiroideia, e seguidos das doenças do

TABELA 3- EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO POSSIVELMENTE UTILIZADOS NA ABORDAGEM INICIAL DE TROMBOCITOPENIA. AC, ANTICORPO. ANA, ANTICORPO ANTINUCLEAR

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	RESULTADO
Hemograma e esfregaço de sangue periférico	Sem outras citopenias; sem agregados ou plaquetas gigantes; sem dismorfias celulares.
Mielograma	Medula hiper celular com aumento de megacariócitos (grau III).
VIH, VHC, VHB	VIH e VHB (HBsAg, anti-HBc) negativos. Ac VHC positivo.
Autoanticorpos	ANA negativo. Antiglicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa e Ia/IIa positivo.
TC abdominal e pélvica	Fígado com dimensões um pouco aumentadas mas sem alterações estruturais ou do sistema biliar, estando mantido o calibre das vias biliares. Baço de dimensões não aumentadas, com estrutura mantida. Não há adenomegalias nos territórios estudados.

GRÁFICO I- EVOLUÇÃO DA CONTAGEM PLAQUETÁRIA AO LONGO DA HISTÓRIA DA DOENÇA E EVENTOS TERAPÊUTICOS MAIS RELEVANTES



pegINF – interferão peguilado. Metilpred – pulsos de metilprednisolona 1g/dia durante 3 dias. IgIV – imunoglobulina endovenosa.

tecido conjuntivo ou renais⁶. Os autoanticorpos podem surgir durante o tratamento, baixos títulos de anticorpos podem tornar-se elevados com o tratamento, fenómenos autoimunes subclínicos podem manifestar-se clinicamente, ou doenças autoimunes silenciosas podem surgir após exposição ao interferão⁷.

Apesar do risco que o doente apresentava para agravamento da trombocitopenia prévia, o tratamento da hepatite C (que nesta altura consistia na combinação de interferão e ribavirina), potenciava a resolução do mecanismo autoimune e o desmame rápido de corticóides minimizando a sua toxicidade. O agravamento da trombocitopenia autoimune pelo tratamento com interferão foi rapidamente manejada com corticoterapia e suporte transfusional, com controlo eficaz dos eventos hemorrágicos, embora com manutenção da baixa contagem de plaquetas, levando à administração de IgIV^{8,9}. O tratamento com IgIV baseia-se nos seus diversos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. No entanto, a contribuição relativa destes em cada doente individualmente é de difícil avaliação, uma vez que diferentes mecanismos podem dominar em diferentes doenças. É exemplo disso a interação com os recetores Fc dos macrófagos do baço na trombocitopenia autoimune, através dum mecanismo de saturação daqueles recetores, bloqueando a interação das células fagocíticas com as plaquetas revestidas por autoanticorpos. A utilização de IgIV como ponte para o tratamento definitivo, prende-se com o seu efeito imediato, embora temporário, na reversibilidade da trombocitopenia.

O tratamento de segunda linha com esplenectomia ou imunossupressão com rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) foi ponderado nesta fase¹⁰. No entanto, os efeitos destas medidas foram suplantados, neste caso, pelo perfil de segurança e tolerabilidade dos antivirais de ação direta, recentemente aprovados para o tratamento da infeção crónica por VHC.

A administração combinada de ledipasvir-sofosbuvir está indicada no tratamento da infeção crónica por VHC, incluindo o genótipo 4^{1,2,11}. O ledipasvir é um potente inibidor da proteína NS5A, uma proteína viral que desempenha um papel importante em várias fases do ciclo de vida do VHC. O sofosbuvir é um análogo nucleótido inibidor da polimerase NS5B, a enzima mediadora da replicação do ARN do VHC. A forma trifosfatada do sofosbuvir mimetiza o análogo glicosilado do ácido nucleico uracilo, sendo incorporado pela ARN-polimerase do VHC no ARN viral, resultando na terminação da cadeia.

A utilização "urgente" dos antivirais de ação direta no tratamento não só da infeção por VHC, mas também no tratamento de resgate da trombocitopenia autoimune associada, baseou-se na hipótese da diminuição da carga viral do VHC induzir uma diminuição da síntese de anticorpos antiplaquetários, numa fase em que o tratamento com interferão já tinha sido há muito suspenso.

/ Conclusão

Este caso ilustra uma manifestação extra-hepática comum da infeção crónica por VHC, agudizada pelo efeito da terapêutica

clássica com interferão peguado. Nele consideramos que existe evidência suficiente para estabelecer a relação causal conhecida entre a carga viral do VHC, a produção de autoanticorpos e a trombocitopenia. O tratamento eficaz da trombocitopenia grave, refratária aos fármacos de primeira linha, com recurso aos antivirais de ação direta ledipasvir-sofosbuvir como tratamento de

resgate, apoiam a utilização destes novos fármacos, não só no tratamento da infeção por VHC, mas também das suas manifestações extra-hepáticas, sejam elas hematológicas ou de outro foro.

/ Bibliografia

1. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, Dusheiko D, Forns X, Puoti M, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1):199–236.
2. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *Hepatology* 2015; 62(3):932–54.
3. Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, Deforges L, Duval J, Dhumeaux D, Bierling P. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol*. 1995; 23(6):635–9.
4. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, Landgren O. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*. 2009; 169(4):357–63.
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine* (Baltimore). 2000; 79(1):47–56.
6. Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, Cohen PR, Pierce S, Talpaz M. Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 1995; 13(9):2401–7.
7. Conlon KC, Urba WJ, Smith JW 2nd, Steis RG, Longo DL, Clark JW. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer*. 1990; 65(10):2237–42.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386–93.
9. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120(5):960–9.
10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–210.
11. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014; 60:321A.