

Hepatite Colestática Aguda Secundária a Amoxicilina/Ácido Clavulânico

Acute Cholestatic Hepatitis Caused by Amoxicilin/Clavunate

Marisa Rosete¹, Joana Antunes¹, Margarida Gaudêncio¹, Fernando Ferraz e Sousa¹,
Amélia Pereira¹

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Marisa Rosete [rosete.marisa@gmail.com]

Rua da Telecom nº 28, Silveirinho 3360-259, São Pedro de Alva, Portugal

ORCID ID: 0000-0000-9511-4342

RESUMO

A amoxicilina/ácido clavulânico é um antibiótico muito usado na prática clínica para diversas infeções. Está associada a uma pequena percentagem de casos de lesão hepática secundária a fármacos, sendo a hepatite e colestase complicações raras.

Os autores apresentam o caso clínico de doente, de 65 anos, género masculino, admitido no serviço de urgência por dor abdominal, colúria, acolia fecal, prurido generalizado e anorexia com 4 dias de evolução. Nos 21 dias prévios, fez curso de 7 dias de antibioterapia com amoxicilina/ácido clavulânico por amigdalite, negando uso de outros fármacos. Dos exames complementares efetuados, destaca-se hiperbilirrubinémia direta, elevação das transaminases, fosfatase alcalina e gama-GT. As serologias víricas, bacterianas e de auto-imunidade foram negativas.

Realizou biópsia hepática que mostrou inflamação hepatocelular, colestase e lesão dos ductos biliares.

Conclui-se tratar-se de hepatite colestática secundária a amoxicilina/ácido clavulânico. Foi submetido a terapêutica de suporte, com colestiramina e ácido ursodesoxicólico para controlo de prurido, não realizando nenhum tratamento específico.

PALAVRAS-CHAVE: Colestase Intra-Hepática/etiologia; Combinação Amoxicilina e Clavulanato de Potássio/efeitos adversos; Doença Hepática Induzida por Medicamentos

1. Serviço de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz, Figueira da Foz, Portugal.

Recebido/Received: 19/09/2020 - Aceite/Accepted: 04/11/2020 - Publicado online/Published online: 17/11/2020

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Gazeta Médica 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) Gazeta Médica 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

A 65-year-old man was admitted to the emergency room, with a history of abdominal pain, choluria, fecal acholia, generalized pruritus and anorexia for four days. He indicated that it had been approximately 21 days since he had used amoxicillin/clavulanate for 7 days for tonsillitis and denied using any other medications. Laboratory data showed direct hyperbilirubinemia and elevated liver enzymes. Diagnostic investigation began with serological tests for virus, bacteria and auto-immunity which were negative. A liver biopsy was performed, and the pathology showed hepatocellular inflammation, cholestasis, and bile duct damage.

Conclusion: The patient was diagnosed with cholestatic hepatitis associated with amoxicillin/clavulanate. He did not receive any specific treatment, only cholestyramine and ursodeoxycholic acid for pruritus.

KEYWORDS: Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/adverse effects; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Cholestasis, Intrahepatic/etiology

INTRODUÇÃO

A lesão hepática induzida por fármacos (DILI) pode ser classificada em intrínseca (direta) ou idiossincrática.¹

A DILI intrínseca é tipicamente dose-dependente e na maioria dos casos surge num curto espaço de tempo (horas a dias) após a exposição.¹ Fármacos como o paracetamol, amiodarona, colestiramina, ciclosporina, ácido valproico, heparinas e estatinas podem estar associados a este tipo de lesão.¹

Por outro lado, a DILI idiossincrática não é dose-dependente, ocorrendo numa pequena percentagem de doentes e geralmente com um período de latência de dias a semanas.¹ Na literatura, verifica-se que este tipo de lesão, pode estar associada a fármacos como alopurinol, amiodarona, amoxicilina/ácido clavulânico, bosentan, dantroleno, diclofenac, estatinas, fenofibratos, isoniazida, cetoconazole, leflunamida, lisinopril, metildopa, nitrofurantoína, fenitoína, sulfonamidas, entre outros.¹

A incidência de lesão hepática associada ao uso de amoxicilina/ácido clavulânico é superior à que ocorre com o uso de amoxicilina isoladamente.² Em termos de tipo de lesão, verifica-se um predomínio do atingimento colestático, no entanto, podem igualmente ocorrer lesões hepatocelulares isoladamente ou mistas.³

A fisiopatologia subjacente a este tipo de lesão requer mais estudos, mas pensa-se que a resposta alérgica imuno-mediada idiossincrática é o principal mecanismo.⁴

A identificação de autoanticorpos específicos como os anti-mitocôndria tipo 6, anti-LKM2 e anti-LM4,⁴ assim como, os antigénios HLA classe II (DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602)⁵ reforça a hipótese de se tratar de uma agressão imuno-mediada.

Os autores apresentam um caso de lesão hepática induzida por amoxicilina/ácido clavulânico, sendo, a sua manifestação clínica da hepatite colestática, evento que é descrito na literatura como raro.

CASO CLÍNICO

Doente, género masculino, 65 anos, admitido no Serviço de Urgência por dor abdominal, colúria, acolia fecal, prurido generalizado e anorexia com 4 dias de evolução.

Referia ciclo de 7 dias de antibioterapia com amoxicilina/ácido clavulânico nos 21 dias prévios, por amigdalite. Sem toma de outra medicação.

Ao exame objetivo, encontrava-se apirético, normotenso, eupneico em ar ambiente, ictérico. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Ao exame abdominal, verificou-se distensão abdominal e dor generalizada à palpação, sem defesa.

Na avaliação analítica, destaca-se elevação dos marcadores de citólise e colestase hepáticos, assim como, hiperbilirrubinemia direta (Tabela 1).

O estudo serológico de hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite E, citomegalovírus, Epstein-Barr, leptospirose e HIV revelou-se negativo.

A pesquisa de autoimunidade (anticorpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-LKM e anti-mitocôndria, ANCA) foi negativa, sendo normal o doseamento de imunoglobulinas.

Os exames imagiológicos realizados (ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética abdominais) não demonstraram alterações de relevo.

TABELA 1. Estudo analítico inicial.

	Resultados	Valores de Referência
Hemograma		
Leucócitos	5,83 x 10 ³ /UI	4-10,5
Hemoglobina	14,9 g/dL	13,5-18
Plaquetas	212 x10 ³ /uL	150-450
Velocidade de Sedimentação	5 mm/h	< 13
Bioquímica		
TGO	174 U/L	0-38
TGP	328 U/L	0-41
FA	312 U/L	40-129
GGT	646 U/L	8-61
Bilirrubina total	10,47 mg/dL	< 1
Bilirrubina direta	8,93 mg/dL	0-0,3
Proteína C reativa	9,03 mg/L	< 5 mg/L
Coagulação		
Tempo de protrombina	12,4 seg	9,7-14,1
INR	1,1	0,9-1

TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama glutamil transferase; INR = razão normalizada internacional.

Foi submetido a biópsia hepática, cujo resultado anatomopatológico demonstrou a presença de inflamação hepatocelular, colestase e lesão dos ductos biliares.

O estudo dos antígenos HLA classe II, identificou os alelos DRB1*1501 e DQB1*0602.

Por suspeita de hepatotoxicidade, foi calculada a pontuação em 2 *scores* de risco, apresentando uma pontuação de +9 (associação muito sugestiva) no *score Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) e uma pontuação de +17 (associação definitiva) no *score Clinical Diagnostic Scale* (CDS).

Em suma, da combinação do estudo de histocompatibilidade que demonstra suscetibilidade a hepatotoxicidade por amoxicilina/ácido clavulânico, com alterações analíticas e histológicas, foi assumido o diagnóstico de hepatite colestática secundária a amoxicilina/ácido clavulânico.

Durante o internamento, o doente apresentou um agravamento progressivo do prurido e da hiperbilirrubinemia (Tabela 2). Iniciou terapêutica sintomática com colestiramina 4 g 4 vezes ao dia, bem como, ácido ursodesoxicólico 250 mg 3 vezes ao dia.

Três meses após início da doença, o doente tornou-se assintomático, com resolução completa da icterícia e prurido, apresentando normalização da enzimologia hepática, tendo sido suspensa a terapêutica instituída.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A DILI é um verdadeiro desafio para internistas e hepatologistas, devido ao elevado número de fármacos subjacentes, variabilidade de manifestações clínicas e ausência de marcadores específicos.¹

Na literatura, diversos autores apresentam um conjunto de fatores de risco para hepatotoxicidade a amoxicilina/ácido clavulânico, nomeadamente, género masculino, consumo de álcool, ciclos repetidos de antibiótico e uso concomitante de outras drogas hepatóxicas.³ Por outro lado, a duração do tratamento com este antibiótico tem sido apresentada com fator predisponente em algumas revisões.⁴

Hiperbilirrubinemia severa, alteração da função hepática e manifestações neurológicas constituem fatores de mau prognóstico, com a possibilidade de evolução para hepatite fulminante.⁴

O tratamento deste tipo de DILI consiste em terapia de suporte e controlo sintomático, nomeadamente sintomas de colestase, sendo necessário o uso de analgésicos, anti-eméticos ou mesmo colestiramina, anti-histamínicos, sertralina ou ácido ursodesoxicólico para o controlo de prurido.⁶

Devido ao mecanismo imunológico subjacente, incluindo reações de hipersensibilidade mediada por eosinófilos, alguns autores defendem o uso de corticoterapia sistémica em casos severos ou com potencial de agravamento, nomeadamente nos casos de hiperbilirrubinemia.⁶ No entanto, este tipo de terapia não mostrou para já evidência de redução de mortalidade.⁶

Concluindo, os autores apresentam o caso de um doente, género masculino, 65 anos, que ao fim de 3 semanas de terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico, desenvolve uma hepatite colestática. O doente apresentava alguns dos fatores de risco de hepatotoxicidade (género masculino, ciclo repetido de antibiótico), assim como, alelos HLA classe II de risco e uma biópsia hepática com colestase, inflamação linfocítica periportal e dano hepatocitário, aspetos sugestivos de DILI.³

No decurso da avaliação do doente foram utilizados dois *scores* de risco de hepatotoxicidade: *score Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS)⁷ e *score Clinical Diagnostic Scale* (CDS).⁸ A utilização de ambos os *scores* mostrou uma provável associação entre a lesão hepática e o uso de amoxicilina/ácido clavulânico.

Este caso demonstra a importância da realização de uma história clínica cuidada, procurando-se fazer uma caracterização dos fármacos e/ou substâncias ingeridas pelo doente, uma vez que, a DILI é cada vez mais uma enti-

TABELA 2. Evolução da enzimologia hepática, bilirrubina e INR durante o internamento.

Dia internamento	D1	D2	D5	D8	D11	D14	D17	D21	D24	D28	D30
TGO (U/L)	174	162	116	112	152	100	71	87	58	54	49
TGP (U/L)	328	282	199	181	267	261	189	213	198	148	88
FA (U/L)	312	316	301	314	300	329	293	267	305	217	203
GGT (U/L)	646	589	425	341	370	383	291	267	228	121	72
BT (mg/dL)	10,5	12,9	15,5	19,4	21,3	19,6	13,3	12,0	8,7	5,8	3,1
BD (mg/dL)	8,9	10,9	13,1	16,1	17,4	15,9	11	10,8	8,1	5,3	2,7
INR	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1

TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama glutamil transferase; BT = bilirrubina total; BD = bilirrubina direta; INR = razão normalizada internacional.

dade clínica a considerar no diagnóstico diferencial de doença hepática.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
2. Kim JS, Jang YR, Lee JW, Kim JY, Jung YK, Chung DH, et al. A case of amoxicillin-induced hepatocellular liver injury with bile-duct damage. *Korean J Hepatol.* 2011;17:229-32. doi: 10.3350/kjhep.2011.17.3.229.
3. Dandakis D, Petrogiannopoulos C, Hartzoulakis G, Flevaris C, Lagoutari D, Drakogiorgos D, et al. Cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination. A case report. *Ann Gastroentol Hepatol.* 2002;15(Suppl 1):85-7.
4. Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1785-90. doi: 10.1007/s10620-005-2938-5.
5. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology.* 1999;117:1181-6. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70404-X.
6. Herrero-Herrero JI, García-Aparicio J. Corticosteroid therapy in a case of severe cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanate. *J Med Toxicol.* 2010;6:420-3. doi: 10.1007/s13181-010-0019-4].
7. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
8. Maria VA, Victorino RM. Development, and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009303497]