**Hepatite e colestase**

Comentários (AA e Editor)

**Comentário de apreciação geral** – redação cuidada, fluida e fácil de apreender. Tema raro em pediatria mas sub-diagnosticado daí a importância da sua abordagem numa edição pediátrica e para pediatras em geral. Alguma debilidade na discussão que podia ser mais rica (em detalhe nos comentários posteriores).

**Título breve**: aceitável embora não resuma a essência do artigo

**Resumo**: No primeiro parágrafo, seria bom sublinhar “na criança previamente saudável em idade escolar para destacar apenas as 3 primeiras causas etiológicas (infecciosas, tóxicas e autoimunes). As duas últimas serão menos prováveis nesta faixa etária e sem história prévia.

O primeiro parágrafo “O diagnóstico diferencial de hepatite colestática aguda, na criança em idade escolar, inclui causas infecciosas, tóxicas, auto-imunes, metabólicas e genéticas.” foi alterado para “O diagnóstico diferencial de hepatite colestática aguda, na criança previamente saudável em idade escolar, inclui causas infecciosas, tóxicas e auto-imunes.”

No terceiro parágrafo não é claro qual o tóxico que se assumiu: pesticidas ? chás? ou os dois?

O texto foi reformulado para clarificar esta questão. Assumiu-se a toxicidade por pesticidas. Na literatura em Inglês na PubMed, os chás em causa não são referidos como potenciais hepatotóxicos em Humanos. No entanto, ressalvamos que a confirmação (por re-exposição) não será possível por motivos éticos.

**Abstract:** globalmente bem

**Introdução:** seria importante sublinhar o impacto em termos de saúde publica do consumo “não controlado e não reportado” de plantas e suplementos e a mortalidade nas formas graves.

A frase “Na literatura, são identificadas mais de 1000 substâncias associadas a DILI. No entanto, não existem estimativas precisas da sua prevalência e incidência.” foi alterado para “Na literatura, são identificadas mais de 1000 substâncias associadas a DILI. No entanto, não existem estimativas precisas da sua prevalência e incidência, não sendo por isso possível avaliar com rigor o seu impacto em termos de saúde pública.”

Foi acrescentada a seguinte frase em relação à mortalidade: “Em adultos, a mortalidade nos casos que progridem para insuficiência hepática aguda é de 14% e sem transplante atinge os 80%.”

**Descrição do caso:** Curiosa, a forma precisa de registo de ingesta dos chás ( 500 ml) como se a família tivesse quase um ritual. Houve mais casos na família? seria importante saber se ele foi o único a beber chá? E se sim , porque razão?

Acrescentou-se informação relativa aos hábitos da família, nomeadamente os avós, que consumiram chá, mas em menores quantidades. Tal como nas reacções idiossincrásicas a fármacos, no caso de ingestão de quantidades variáveis de chás, algumas pessoas desenvolvem manifestações de toxicidade e outras não. Uma das explicações para esta variabilidade, como introduzido na discussão, são variações inter-individuais a nível genético nas enzimas metabolizadoras de fármacos (citocromos, UGT, proteínas transprtadoras biliares...).

Seria importante ser mais rigoroso na associação dos pesticicidas - Todos estamos atualmente expostos a pesticidas.. (toxicidade cumulativa é possível, mas a erva –cavalinha já cumpria critérios até pelo perfil temporal de início e remissão dos sintomas).. que quantidade de pesticidas indicia associação?? Além disso mencionam na história os pesticidades muito depois de falarem na ingesta e tipo de chás. Não me parece que a exposição aos “vários tóxicos” não possa ser incluída no mesmo parágrafo.

Optámos por respeitar a cronologia da investigação realizada neste caso, a qual demonstra a dificuldade do diagnóstico na prática clínica real e se deveu ao facto de o consumo de chás ter sido identificado logo no início do internamento, enquanto que a possível toxicidade por pesticidas só foi considerada como provável após extensa investigação.

O facto de os pesticidas não terem sido aplicados directamente nas ervas utilizadas para a preparação dos chás, mas antes num canteiro de roseiras existente a cerca de 1 metro de distância, fez com que esta informação só tivesse sido evocada pela família após várias repetições do inquérito dirigido à possibilidade de hepatite tóxica, não por intenção de ocultar informação relevante, mas por não se terem apercebido que poderiam estar implicados.

A hipótese de toxicidade às plantas usadas para a confecção dos chás foi explorada, assim como foi estudada a possibilidade de toxicidade por contaminantes. A identificação de pesticidas nas plantas usadas, em associaçao com as alterações histológicas compatíveis e evolução clínica do caso, assim como os casos já descritos na literatura de hepatotoxicidade por pesticidas e a inexistência de descrição de casos de toxicidade em Humanos pelos mesmos chás, reforçaram esta hipótese no nosso caso. Os argumentos a favor da toxicidade por pesticidas são agora apresentados na discussão. (Manmeet S. Padda, Mayra Sanchez et al; Hepatology . 2011 April ; 53(4): 1377–1387.)

O uso do acido Ursodesoxicólico, conhecido como “hepatoprotector” em inúmeras situações não foi demostrado ser indispensável neste contexto..! por outras palavras: o que teria acontecido se se seguissem apenas os critérios gerais da hepatite aguda toxica por plantas? (suspender o toxico e aguardar) A evolução temporal não seria a mesma? Este assunto deveria ser abordado também na discussão.

Apesar de a eficácia do AUDC não estar completamente estabelecida na toxicidade induzida por fármacos (ou tóxicos), atendendo ao papel hepatoprotector e benefício já descrito com alguns tóxicos, o seu uso não está contra-indicado (Hepatology 2015). Por outro lado, é um fármaco com algum alívio sintomático do prurido em casos de BRIC, podendo ser útil caso se tratasse de um primeiro episódio deste tipo de colestase genética, como discutido mais aprofundadamente na discussão. Admitimos ainda que a evolução poderia ter sido igualmente favorável desde a cessação da exposição ao tóxico, mesmo na ausência de administração do AUDC.

**Discussão:** A descrição do caso foi tão rica em termos de investigação que esperaria uma discussão do mesmo nível. Com efeito esta é a parte do artigo que merece maior revisão:

1. A fisiopatologia da lesão hepática induzida por plantas, o seu perfil temporal, o porquê da eosinofilia tão acentuada, não foram explorados.

Foi adicionado ao texto.

2. A lesão histológica no caso da erva-cavalinha, a mais estudada, afeta a zona centrolobular (necrose). A descrição da histopatologia (MO e ME) é exaustiva mas não há na discussão qualquer comentário aos achados na biópsia que suportam o diagnóstico…ou que o podem questionar (eg. ME “…*alguns canalículos preenchidos por material de media densidade..”)*

A biópsia hepática do doente apresenta características de lesão do parênquima hepático focal e biliar e é compatível com toxicidade. As alterações na microscópica electrónica são desenvolvidas mais à frente.

3 – descrevem em detalhe a escala (RUCAM) mais usada para suportar o diagnostico de DILI mas só brevemente mencionam o score do seu doente. É importante mostrar todos os itens do score.

Foram acrescentados os itens do score do doente em causa.

4- O perfil bioquímico (GGT baixa) e até alguns achados histológicos (*ME “…alguns canalículos preenchidos por material de media densidade..”)* questionam a existência de fatores genéticos ( mutações, polimorfismos) nos transportadores de sais biliares ou aniões. Os autores abordam essa possibilidade mas não a exploram totalmente nem mencionam que tipo de estudo genético fariam. Também não referem bibliografia em que estes doentes tenham sido submetidos a estudos genéticos e quais as conclusões. (eg Manmeet S. Padda, Mayra Sanchez et al; Hepatology . 2011 April ; 53(4): 1377–1387.)

É agora explorada mais aprofundadamente a possibilidade de BRIC, com base no quadro laboratorial de GTT normal do doente, e as alterações histológicas na ME melhor descritas em doentes com PFIC. Nos doentes com BRIC não existe fibrose, nem evolução para cirrose e se existem também alteações minor dos canalículos biliares e suas microvilosidaes assim como o aspecto da BRIC, é desconhecido.

Também não discutem se a estratégia terapêutica seria diferente em função de mutações encontradas.

A utilidade do uso de AUCD no caso de BRIC, com algum alívio sintomático, apesar de inconsistente, foi já discutida.

5- Na conclusão concordo que a história clinica de hepatite aguda colestatica deve ser (sempre) detalhada mas o inquérito dirigido á possibilidade de hepatite toxica tem que ser precocepara evitar investigações exaustivas. O diagnostico é de exclusão no que concerne ás patologias mais comuns em determinada faixa etária e ao tipo de apresentação da doença.

Este caso realça a importância de uma história clínica detalhada e da realização precoce e, por vezes repetida, do inquérito dirigido à possibilidade de hepatite tóxica. A investigação de uma eventual etiologia tóxica pode ser extremamente difícil. Por vezes, os doentes ou os seus familiares ocultam a possibilidade de existirem tóxicos implicados, quer intencionalmente, quer por não lhes parecer lógica tal relação. Neste caso, o facto de os pesticidas não terem sido aplicados directamente nas ervas utilizadas para a preparação dos chás, mas antes num canteiro de roseiras existente a cerca de 1 metro de distância, fez com que esta informação só tivesse sido evocada pela família após várias repetições do inquérito dirigido à possibilidade de hepatite tóxica e após extensa investigação. Este diagnóstico pressupõe a exclusão das causas mais comuns de hepatite aguda em determinada faixa etária, devendo a sequência da investigação ser definida em função da forma de apresentação da doença e dos resultados dos exames complementares.