

## MANIFESTAÇÕES ARTICULARES NA HEPATITE POR VÍRUS B: ANÁLISE RELATIVA A 145 PACIENTES

João Silva de MENDONÇA (1), Vicente AMATO NETO (2), Lígia MOSTERIO (3) e Lúcio Flávio Castro NASSER (1)

### RESUMO

Em período de 46 meses consecutivos foram analisados os dados relativos a 145 pacientes acometidos de hepatite por vírus, sendo que, quanto a eles, por critérios epidemiológico e laboratorial, consubstanciados em exposição parenteral ou encontro do antígeno da hepatite B no soro (AgHB), a infecção ficou considerada como motivada pelo vírus B. Houve análise da participação articular no contexto do quadro clínico, tanto como elemento subjetivo, representado por artralgia, como objetivo, traduzido por artrite franca. A propósito, as seguintes deduções fundamentais puderam ser estabelecidas: a) ausência de manifestações entre 13 crianças, 11 das quais com positividade alusiva ao AgHB; b) existência de distúrbios relacionados com as articulações em 26 (19,7%) doentes, entre 132 adolescentes e adultos, e ocorrência de artrite em sete (5,3%), sem diferença estatística ao ser levado em conta o sexo. Acerca do assunto mereceram considerações detalhadas as localizações preferenciais, a duração da sintomatologia e a expressão clínica dela, que por vezes correspondeu à única exteriorização do processo infeccioso. O comprometimento de articulações não manteve conexão com o prognóstico dependente da agressão hepática e, quase certamente, com eventuais processos nelas evolutivamente presentes; no entanto, o uso de corticóide prolongou nitidamente o decurso da hepatite benigna. Comentários sobre patogenia tiveram lugar, implicando a resposta imune humoral, através da formação de imunocomplexo circulante, capaz de apoiar tentativa no sentido de explicar os distúrbios extra-hepáticos.

### INTRODUÇÃO

Os vírus A e B da hepatite são dotados de hepatotropismo característico, mas agressões articulares, com eles relacionadas, já foram reconhecidas clinicamente, embora de forma ocasional, desde há vários anos<sup>10,13,14,22</sup>. A descoberta relativamente recente do antígeno da hepatite B (AgHB)<sup>5,6,20</sup> e sua caracterização como um marcador específico para o vírus B<sup>9,21</sup> tem possibilitado, entretanto, dentro do contexto da antigamente denominada hepatite por soro homólogo, uma melhor definição das participações extra-hepáticas referentes à infecção em apreço e, na Tabela I,

a propósito, estão especificadas aquelas consideradas, na atualidade, como ligadas a esse tipo de microrganismo.

As manifestações articulares em particular, apontadas como estreitamento vinculadas ao vírus B<sup>15,18,24</sup>, ficaram em situação destacada nos últimos anos<sup>1,8,11,16,19</sup>. Ocorrem até mesmo em pacientes anictéricos<sup>23,25</sup> e podem, portanto, desviar os enfoques diagnóstico e terapêutico, em circunstâncias que também colocam em evidência a importância a elas atribuível.

Hospital do Servidor Público Estadual «Francisco Morato de Oliveira», de São Paulo. Serviço de Doenças Transmissíveis (Prof. Vicente Amato Neto)

(1) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis

(2) Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis

(3) Médica-residente (R3) do Serviço de Doenças Transmissíveis

Casísticas limitadas, consignadas em algumas publicações recentes<sup>2,3,4,12,17</sup>, apoiam a valorização de possível papel de imunocomplexo circulante (AgHB/anti-AgHB) na gênese do problema e, através desta comunicação, pretendemos documentar uma extensão maior dos significados clínico, diagnóstico e prognóstico de tal fenomenologia.

### MATERIAL E MÉTODOS

Levando em conta a ligação dos distúrbios articulares com o vírus B da hepatite, consideramos apenas os doentes em relação aos quais estava presente e documentada implicação etiológica com esse agente. Utilizamos dois critérios para a seleção, sem obrigatoriedade de respeito a ambos concomitantemente: a) epidemiologia — presença de reconhecida exposição parenteral prévia; b) sorologia — encontro do AgHB no soro. Nem todos os pacientes selecionados por um critério obedeciam necessariamente o outro.

A análise foi retrospectiva, com revisão, em período de 46 meses, de todos os prontuários dos pacientes internados no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo, obedecidos os parâmetros seletivos propostos. O diagnóstico de hepatite aguda sempre teve base nas avaliações clínico-laboratoriais habituais e, na maior parte das vezes, obtivemos precocemente amostras de soro para a pesquisa do AgHB.

Dessa maneira de agir resultou um grupo de 145 indivíduos, indicados na Tabela II, com menção a grupo etário e sexo e, ainda, com informes sobre presença de exposição parenteral e evidência do AgHB.

Computamos tanto as queixas subjetivas de artralguas quanto os dados objetivos de inflamação articular e investigamos localização, época de aparecimento, duração e significados clínico e evolutivo.

A observação evolutiva optamos pela realização de exame histopatológico de fragmento do fígado retirado por punção-biopsia sempre que dados clínicos ou laboratoriais sugeriam cronificação do processo. Pretendemos, assim, extrapolar o eventual significado prognóstico dos comprometimentos articulares e as denominações hepatite aguda benigna e forma

prolongada da hepatite aguda benigna correspondem ao sentido comum com que são rotineiramente empregadas, cabendo à segunda apenas uma dimensão maior do período de alterações, com duração superior a quatro meses. As qualificações de hepatite crônica persistente e hepatite crônica agressiva mereceram emprego como sugeriram DE GROOTE & col.<sup>7</sup>.

### RESULTADOS

As nossas verificações estão assinaladas nas Tabelas III, IV, V, VI e VII.

Houve participação articular em 26 pacientes (17,9%), com fenômenos inflamatórios, evidenciados pelo exame objetivo ou pelas informações indubitáveis obtidas à anamnese, em sete (4,8%) entre eles. Notamos de forma patente a ausência dessas anormalidades na infância, pois o mais jovem dos 26 doentes tinha 19 anos e o mais velho 59, estando 17 (65%) na faixa da terceira e quarta décadas da vida (Tabela III). Quanto ao sexo, 16 eram homens e dez mulheres, não se caracterizando portanto diferença significativa em face ao fato de, globalmente, os números respectivos dos membros da casuística corresponderem a 81 e 64.

Na Tabela IV indicamos as situações das articulações comprometidas, em ordem decrescente. Como regra, individualmente existia implicação de mais de um local e, em média, a cifra de 2,4 traduziu os problemas desse tipo, por paciente. A respeito, destacaram-se as interfalangeanas das mãos (53%), os joelhos (42%), os tornozelos (34%) e os punhos (30%). Simetria à exteriorização desses distúrbios foi habitual.

Em cinco (19%) dos 26 pacientes referidos surgiu erupção cutânea, comumente urticariforme.

Como a Tabela V evidencia, apenas um enfermo nunca apresentou icterícia e o processo articular representou toda a exteriorização clínica da moléstia. No que diz respeito a 24 entre os 25 restantes, os transtornos referentes às articulações precederam a icterícia e encaminhamento reumatológico inicial afigurou-se freqüente; convém frisar que seis pessoas chegaram a ser medicadas com corticóide, em função desse primeiro enfoque especializado.

A duração das queixas articulares, embora variável, restringiu-se aos pródromos ou período pré-ictérico, na maioria das vezes; ocasionalmente, elas persistiram em parte do período de estado ictérico da afecção. Em apenas uma oportunidade detectamos evolução para acometimento crônico, semelhante ao pertinente à artrite reumatóide e, curiosamente, tratava-se de um dos dois indivíduos que se converteram em portadores do AgHB.

Não percebemos valor prognóstico desfavorável atribuível a tais envolvimento de articulações, já que óbitos ou evoluções no sentido de hepatite crônica estiveram ausentes (Tabela VI). Contudo, quanto ao tempo prolongado de persistência da doença, configu-

rando a forma prolongada da hepatite aguda benigna, apuramos que ela ocorreu em cinco (19,2%) dos 26 pacientes referidos, em contraposição a seis (5,4%) entre 110 com ausência de participação articular. Embora essa constatação pareça significativa, melhor explicação deverá estar apoiada nas considerações a seguir efetuadas.

TABELA I

Manifestações extra-hepáticas dependentes de infecção pelo vírus B da hepatite

- Articulares: artralgia e artrite
- Cutâneas: acrodermatite papular da infância e erupção (urticária)
- Renal: glomerulonefrite
- Vasculares: poliarterite e vasculite

TABELA II

Manifestações articulares na hepatite por vírus B: dados sobre a casuística analisada

Idade (em anos)	Nº de pacientes e relação sexo masculino/sexo feminino	Existência de exposição parenteral	Positividade da pesquisa do antígeno da hepatite B e número de pacientes nos quais foi realizada
Até 12	13 (10/3)	5	11 (12)
13 ou mais	132 (71/61)	94	73 (119)
Total	145 (81/64)	99	84 (131)

TABELA III

Manifestações articulares na hepatite por vírus B: freqüência, decorrente da observação de 145 pacientes

Tipos de pacientes, pela idade	Nº de pacientes	Existência de participação articular e número de pacientes com artrite	Porcentagem relativa à participação articular, com especificação da referente a processo artrítico
Crianças	13	0	0
Adolescentes e adultos	132	26 (7)	19,7 (5,3)
Total	145	26 (7)	17,9 (4,8)

TABELA IV

Manifestações articulares na hepatite por vírus B: localização dos comprometimentos, decorrente da observação de 145 pacientes

Articulações	Nº de pacientes	Porcentagem
Mãos	14	53
Joelhos	11	42
Tornozelos	9	34
Punhos	8	30
Artralgias difusas	7	26
Ombros	5	19
Cotovelos	3	11
Coluna vertebral (região cervical)	3	11
Pés	1	3
Quadril	1	3

TABELA V

Manifestações articulares na hepatite por vírus B: relação com a icterícia, duração e evolução, decorrentes da observação de 145 pacientes

- A) Icterícia ausente em um paciente e presente em 25
- B) Manifestações articulares precederam a icterícia em 24 pacientes e ocorreram posteriormente a ela em um
- C) Manifestações articulares tiveram duração variável; quase sempre persistiram somente durante o período pré-ictérico, em algumas oportunidades estiveram presentes apenas em parte da fase de icterícia, quanto a outra corresponderam à única exteriorização clínica e, por fim, com referência a uma, houve decurso no sentido de processo crônico semelhante ao pertinente à doença reumatóide

A fase de permanência da doença nos 26 pacientes com agressão articular foi, em média, de 83,9 dias, correspondendo a 75,6 para o subgrupo de 20 que não fizeram uso de corticóide na etapa de sintomatologia articular e a 118,8 para os seis doentes em que tal terapêutica não teve lugar (Tabela VII). Por outro lado, deparamos com quatro (66,6%)

evoluções prolongadas da hepatite entre essas seis pessoas e só uma (5%) relativamente às 20 que não receberam o medicamento em tela. Mais que a simples presença de fenômenos ligados às articulações, o uso de corticóide parece constituir a melhor explicação para a extensão inusitada do processo mórbido nessas eventualidades.

TABELA VI

Manifestações articulares na hepatite por vírus B: relação com o prognóstico, decorrente da observação de 145 pacientes

Tipo de evolução	Ausência de participação articular em 119 pacientes	Existência de participação articular em 26 pacientes
Hepatite aguda, forma prolongada	6 (5,4%) (*)	5 (19,2%)
Hepatite crônica persistente	2	0
Hepatite crônica agressiva	2	0
Óbito	5 (**)	0

(\*) seguimento correspondente a 110 pacientes;

(\*\*) existência de doenças agravantes em quatro pacientes (neoplasia maligna — 3; insuficiência renal crônica, após diálises — 1)

TABELA VII

Manifestações articulares na hepatite por vírus B: análise da influência do uso de corticóide, em relação aos 26 indivíduos que foram acometidos por elas, à observação de 145 pacientes

Uso de corticóide	Nº de pacientes	Duração da doença (em dias)	Nº e porcentagem de formas prolongadas
Sim	6	118,8	4 (66,6)
Não	20	75,6	1 (5,0)
Total	26	83,9	5 (19,2)

## DISCUSSÃO

Em excelente trabalho de revisão da literatura médica, abrangendo mais de um século, ALARCON & TOWNES<sup>1</sup> conseguiram dados sobre 96 pacientes com hepatite e comprometimento articular, aos quais somaram informações acerca de cinco outros. Sumário concernente a essa casuística, tomada como referência, vai mencionado adiante, para efeito de comparação com o que presentemente relatamos: idade — média de 36 anos; sexo — sem diferenças; apresentação — artralguas generalizadas em um quarto das vezes e, nas demais ocasiões, em duas ou mais articulações, quase sempre de forma simétrica; preferência — em ordem decrescente, mãos (54%), joelhos (36%), ombros (30%), tornozelos (27%), cotovelos (26%), punhos (23%) e, a seguir, outras localizações menos frequentemente; du-

ração — 20 dias em média, em geral desaparecendo ao surgir a icterícia, que raramente não sobreveio, valendo a pena frisar a excepcional permanência da desordem articular além da etapa de hiperbilirrubinemia; achados associados — erupção urticariforme na pele em pouco mais de 30% das eventualidades.

São perceptíveis, comparativamente, nitidas concordâncias com as nossas averiguações. Apenas lembramos que exantema apareceu menos comumente e que documentamos predileção por ombros e cotovelos.

É digna de realce a abordagem do valor prognóstico e evolutivo emprestado pelas manifestações articulares, pois ela, cremos, até o momento não foi considerada pelos que se preocuparam com o tema. Ficou claro, na presente série, que quanto ao fígado não houve correspondência com decurso desfavorável,

traduzido por cronificação ou óbito. Mas processou-se nítido prolongamento do tempo de permanência da doença aguda benigna, muito provavelmente dependente do emprego de corticóide.

Quanto à articulação propriamente dita, com abstração de uma evolução semelhante à da doença reumatóide, que não sabemos explicar, sistematicamente notamos restituição integral.

Cabe ainda chamar a atenção para o fato da sintomatologia articular apresentar-se fundamentalmente no período pré-ictérico e, até mesmo, na ausência constante de icterícia. Assim, clínicos e reumatologistas precisarão valorizar, a respeito, a influência etiológica do vírus da hepatite. Além disso, como encontramos reiteradamente hepatomegalia e, não extraordinariamente, esplenomegalia, afigura-se necessário não desprezar essas anormalidades perceptíveis ao exame clínico.

Salientamos ainda a inconveniência do uso de corticóide às cegas e tentando aproveitar a ação anti-inflamatória dele, já que conduta dessa ordem conduz a maior duração da moléstia.

### CONCLUSÕES

Levando em conta os 145 pacientes com hepatite aguda por vírus B por nós observados, entre os quais existiram, sob o ponto de vista clínico, anormalidades articulares em 26, acreditamos ser permissível estabelecer as seguintes conclusões: 1) as manifestações relacionadas com articulações mostraram-se relativamente freqüentes e ocorreram em 17,9% dos doentes; 2) esses distúrbios apareceram, habitualmente, antes do desenvolvimento da icterícia e tornaram-se ausentes, em geral, quando ela manifestou-se; 3) ocasionalmente, tal fenomenologia representou a principal exteriorização clínica da agressão pelo vírus B, não havendo inclusive icterícia; 4) as localizações preferenciais corresponderam a dedos das mãos, joelhos, tornozelos e punhos, tendo sido comuns acometimentos com simetria; 5) as crianças estiveram poupadas e os indivíduos com idades situadas na terceira e quarta décadas da vida foram os que sobretudo relataram queixas referentes às articulações, sem percepção de diferenças ligadas ao sexo; 6) os

clínicos em geral e os reumatologistas em particular precisam conceder atenção especial para a participação etiológica do vírus B e essa forma de agir envolve, também, inestimável interesse quanto à atitude terapêutica, pois o uso de corticóide prolongou nitidamente a duração da hepatite benigna; 7) o comprometimento de articulações não manteve conexão com o prognóstico referente à doença hepática e, quase certamente, com eventuais processos nelas evolutivamente presentes.

### S U M M A R Y

#### Articular symptoms of viral hepatitis B. Study of 145 patients

During 46 consecutive months, 145 patients were admitted with diagnosis of viral hepatitis B, characterized by epidemiological and laboratory criteria, that is, previous parenteral therapy or the evidence of hepatitis B antigen (AgHB) in the serum.

Symptoms of joint involvement were manifest both subjectively, as arthralgia, and objectively, as intense arthritis. In our series, it was seen that: a) there were no articular symptoms in 13 children, 11 of whom had positive AgHB; b) there was reference to joint involvement in 26 patients (19.7%), from a total of 132 adolescents and adults, and evident arthritis in seven (5.3%). There was no difference as to sex.

The patients were carefully questioned as to the most common locations, the duration and the characteristics of the symptoms. Not infrequently, articular involvement was the only manifestation of the infection.

The presence of articular symptoms did not correlate with the prognosis of the hepatic infection, nor, most certainly, with its complications. However, corticosteroid therapy clearly prolonged the course of benign hepatitis.

The pathogenesis of the articular symptoms is believed to be due to a humoral response, with a circulating immune complex, causing the extrahepatic symptoms.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALARCON, G. S. & TOWNES, A. S. — Arthritis in viral hepatitis. Report of two cases and re-

- view of the literature. *Johns Hopkins Med. J.* 132: 1-15, 1973.
2. ALPERT, E.; COSTON, R. L. & SCHUR, P. H. — Arthritis associated with hepatitis: complement component studies. *Arthritis Rheum.* 13:303, 1970.
  3. ALPERT, E.; ISSELBACHER, K. L. & SCHUR, P. H. — The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis. Complement-component studies. *New Eng. J. Med.* 285:185-189, 1971.
  4. ALPERT, E.; SCHUR, P. H. & ISSELBACHER, K. L. — Sequential changes of serum complement in HAA related arthritis. *New Eng. J. Med.* 287: 103, 1972.
  5. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J. & VISNICH, S. — A «new» antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.* 191:541-546, 1965.
  6. BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J. S.; HUNGERFORD, D. A.; LONDON, W. T. & SUTNICK, A. I. — A serum antigen (Australia antigen) in Dawn's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann. Inter. Med.* 66:924-931, 1967.
  7. DE GROOTE, J.; DESMET, V. J.; GEDIGK, P.; KORB, G.; POPPER, H.; POULSEN, H.; SCHEUER, P. J.; SCHMID, M.; THALER, H.; UEHLINGER, E. & WEPLER, W. — A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 2:626-628, 1968.
  8. FERNANDEZ, R. & McCARTY, D. J. — The arthritis of viral hepatitis. *Ann. Inter. Med.* 74: 207-211, 1971.
  9. GILES, J. P.; McCOLLUM, A. W.; BERNDTSON JR., L. W. & KRUGMAN, S. — Viral hepatitis. Relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *New Eng. J. Med.* 281:119-122, 1969.
  10. KLEMOLA, E. & TÖRMÄ, S. — Arthralgia and arthritis caused by infectious hepatitis. *Ann. Med. Inter. Fenniae* 38:161-166, 1949.
  11. KOFF, R. S. — Polyarthritis and viral hepatitis: report of three cases with this relatively unusual association and review of literature. In *Hepatitis Surveillance Report no. 28. Nat. Comm. Dis. Center* 1968, pp. 20-24.
  12. KOFF, R. S. — Immune-complex arthritis in viral hepatitis? *New Eng. J. Med.* 285:229-230, 1971.
  13. LUTEMBACHER, R. — Hépatite rhumatismale. *Sem. Hôp. Paris* 34:2686-2690, 1958.
  14. MARTINI, G. A. — Über Polyarthritis im Vorstadium der Inokulationshepatitis. *Deutsch. Med. Wschr.* 75:1464-1468, 1950.
  15. MARTINI, G. A. & SODOMANN, C. P. — Australia antigen and hepatitis. *Lancet* 2:609, 1970.
  16. McCARTY, D. J. & ORMISTE, V. — Arthritis and HBAG-positive hepatitis. *Arch. Inter. Med.* 132:264-268, 1973.
  17. McKENNA, P. J.; O'BRIAN, J. T.; SCHEINMAN, H. Z.; DELANEY, W. E.; PELLECCIA, C. & LEPORE, M. J. — Hepatitis and arthritis with hepatitis-associated antigen in serum and synovial fluid. *Lancet* 2:214-215, 1971.
  18. NEEFE, J. R.; MILLER, T. G. & CHORNOCK, F. W. — Homologous serum jaundice. A review of the literature and report of a case. *Amer. J. Med. Sci.* 207:626-638, 1944.
  19. ONION, D. K.; CRUMPACKER, C. S. & GILLILAND, B. C. — Arthritis of hepatitis associated with Australia antigen. *Ann. Inter. Med.* 75:29-33, 1971.
  20. PRINCE, A. M. — An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 60:814-821, 1968.
  21. PRINCE, A. M.; HARGROVE, R. L.; SZMUNESS, W.; CHERUBIN, C. E.; FONTANA, V. J. & JEFFRIES, G. H. — Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis. *New Eng. J. Med.* 282:987-991, 1970.
  22. SAGER, R. V. — Arthritis and catarrhal jaundice. *J. Mount Sinai Hosp.* 2:228-230, 1936.
  23. SHUMAKER, J. B.; GOLDFINGER, S. E.; ALPERT, E. & ISSELBACHER, K. L. — Arthritis and rash. Clues to anicteric viral hepatitis. *Arch. Inter. Med.* 133:483-485, 1974.
  24. SMITH, J. W. & SANFORD, J. P. — Viral arthritis. *Ann. Inter. Med.* 67:651-659, 1967.
  25. STEVENS, D. P.; WALKER, J.; CRUM, E.; ROTH, H. P. & MOSKOWITZ, R. W. — Anicteric hepatitis presenting as polyarthritis. *J.A.M.A.* 220: 687-689, 1972.

Recebido para publicação em 7/7/1975.