

ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA

PEDRO MARQUES DA SILVA, TERESA ELISEU, MARIA MANUEL COSTA,
HORÁCIO BASTOS, F. LACERDA NOBRE

Serviço de Medicina do Hospital de Santa Marta. Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam um caso de esteatohepatite não alcoólica numa mulher obesa, não diabética, que evoluiu para cirrose hepática. A propósito desta entidade revêm a literatura discutindo a sua história natural e os principais processos patológicos a ela associados. Destacam a importância da obesidade no desenvolvimento da esteatohepatite e da vantagem, em casos seleccionados, da execução de biópsia hepática, como técnica de diagnóstico fundamental.

SUMMARY

Nonalcoholic Steatohepatitis

The authors present a case of a nonalcoholic steatohepatitis, with progression to liver cirrhosis in an obese female patient. A review of the literature, possible evolution, and principle pathological processes involved is made. Attention is drawn to obesity as a risk factor in the progression of steatohepatitis and the advantage of performing liver biopsies in selected cases as a fundamental technique of diagnosis.

INTRODUÇÃO

No início da década de setenta, Thaler¹ identificou, pela primeira vez, em doentes não alcoólicos a presença histológica de esteatose marcada associada a sinais de inflamação crónica, típicos da hepatite lobular. Em 1980, Ludwig et al.² chamaram a esta entidade *esteatohepatite não alcoólica* e consideraram tratar-se de uma hepatopatia não familiar de causa desconhecida, com um padrão histológico semelhante à hepatite alcoólica, caracterizada pela presença de um infiltrado inflamatório linfo-monocitário nos espaços porta associado a degenerescência balonzante, esteatose e necrose hepatocitária (por vezes do tipo *piecemeal*), e, algumas vezes, com corpos hialinos de Mallory, em grau variável (cerca de 30%), e fibrose perivasculare³⁻⁶.

Associada frequentemente à diabetes e à obesidade, parece afectar primordialmente as mulheres, na idade média da vida, que permanecem habitualmente assintomáticas, ou com sintomatologia muito discreta, em alguns casos pode evoluir para insuficiência hepatocelular e hipertensão portal. No entanto, não estão ainda reconhecidos quais os factores que determinam a sua evolução, num ou noutro sentido, nem se conhece qual a

atitude, diagnóstica ou terapêutica, a tomar face a esta entidade^{3,4,7}.

Apresentamos um caso de esteatohepatite não alcoólica que evoluiu para cirrose hepática e hipertensão portal e discutimos, em seguida, alguns aspectos fundamentais do seu diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Mulher de 54 anos, caucasiana, natural e residente em Portalegre, doméstica, internada para esclarecimento de pancitopenia no contexto de hepatopatia crónica.

Dois anos antes do internamento, em estado de saúde aparente, foram-lhe detectadas, em consultas de rotina, alterações persistentes das transaminases séricas.

Cerca de sete meses depois, iniciou queixas insidiosas de astenia, adinamia, emagrecimento (17 Kg até ao internamento) e moínha no hipocôndrio direito. Dois episódios de hemorragia digestiva alta, cerca de três meses depois, determinaram o seu internamento no hospital distrital da área em que residia. A endoscopia mostrou varizes esofágicas sangrantes. Nos exames analíticos revelou pancitopenia associada às alterações do perfil hepático já referidas. Foi, então, transferida para o

nosso serviço para esclarecimento do quadro hematológico e hepático.

A doente negou insistentemente a ingestão de bebidas alcoólicas, o que foi, posteriormente, confirmado pelos familiares. Sem antecedentes de hepatite viral, síndromes ictericas, transfusões sanguíneas, intervenções cirúrgicas, distúrbios metabólicos, nomeadamente do tipo da diabetes mellitus, ou ingestão de fármacos potencialmente hepatotóxicos.

No exame objectivo a doente estava consciente, colaborante e orientada no tempo e no espaço. Pele e mucosas descoradas, mas hidratadas. Aparentava obesidade tipo euginóide (peso - 80,5 Kg; altura - 148 cm; índice de massa corporal - 41). Hemodinamicamente estável, sem estigmas de doença hepática crónica ou de endocrinopatias. Exame cardiopulmonar sem alterações; hepatosplenomegalia discreta. Exame neurológico normal.

Laboratorialmente havia uma anemia normocítica, normocrómica (8,3 g/dL de hemoglobina) com anisocromia, V.S. de 17 mm (1ª hora), leucopenia (2.100 leucócitos/mm³), com fórmula leucocitária normal, e 115.000 plaquetas/mm³. Siderémia de 42 µg/dL com transferrina de 400 mg/dL. Perfil hepático com um aumento discreto das transaminases e da -GT e valores normais da fosfatase alcalina e da bilirrubina total. Taxa de protrombina de 68% com um P.T.T. de 55,1 segundos. Hipergamaglobulinemia de base larga, com uma Ig M de 339 mg/dL, Ig A de 393 mg/dL e IgG de 1690 mg/dL (valores de referência: 65-250 mg/dL, para a IgM, e 800-1.000 mg/dL, para a IgG). Perfis renal, glucídico e lipídico normais com uma urina tipo II sem alterações. A evolução laboratorial está resumida no *quadro 1*.

Proteína C reactiva, Waaler-Rose e R.A. teste negativos. Testes para auto-anticorpos (ANA, anti-DNA, anti-músculo liso, anti-mitocondrial, anti-célula parietal), por imunofluorescência indirecta (Secção de Imunopatologia do Serviço de Imunologia da FCML), negativos. Níveis séricos dos componentes C3 e C4 de 216 e 34,3 mg/dL, respectivamente (valor normal, por nefelometria, do C3: 85-193 mg/dL e do C4: 12-36 mg/dL). Coombs, directo e indirecto, negativos. Os doseamentos séricos de vitamina B12 e ácido fólico foram normais. A serologia para os vírus da hepatite B e C (anti-VHC; RNA sérico do VHC não realizado) foi negativa.

O mielograma, com biópsia óssea, mostrou uma medula óssea hiperplásica, com hiperplasia eritróide e mielóide. Sem desvios da maturação, distúrbios ou sinais de eritropoiese ineficaz (*Figura 1*). Não se encontrou apoptose, excessos de depósitos de ferro ou eritrofagocitose.

A cinética do ferro com Fe⁵⁹ mostrou uma rápida fixação do radionuclido ao nível do sacro (depuração plasmática, t^{1/2}, de 51 minutos; valor normal: 70 a 140 minutos), com ampla descarga, e sem fixação electiva no baço, no fígado ou outros órgãos. Curva de incorporação globular e evolução normais (percentagem de utilização do Fe⁵⁹ pelos eritrócitos: 92% ao 8º dia; valor normal: 75 a 100%).

Esofagogastroduodenoscopia mostrou varizes esofágicas exuberantes, de grau IV/V, que se estendiam até ao fórnix gástrico. Mucosa gástrica com múltiplos pontos hemorrágicos.

Ultrassonografia abdominal com sinais de hepatopatia difusa associada a sinais de hipertensão portal (esplenomegalia homogénea e circulação colateral de aspecto

Quadro 1 - Registo da evolução dos valores bioquímicos e hematológicos

	MÉTODOS	VALORES NORMAIS	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO
Hemoglobina	cianometahemoglobina	12.0 - 16.0 g / dL *	10.7	8.3
V.G.M.	cálculo	76 - 96 fL	81	72
Ferro	colorimétrico	37 - 145 µg / dL *	88	42
Transferrina	nefelometria	252 - 429 mg / dL	435	388
Leucócitos	resistência eléctrica	3.5 - 7.5 10 ⁹ / L	2.1	1.5
Plaquetas	resistência eléctrica	150 - 440 10 ⁹ / L	249	78
V. S.	Westergreen	< 30 mm / 1ª hora	25	17
Taxa de protrombina (%)			80	65
Glicemia (em jejum)	cinético U.V.	61 - 114 mg / dL	96	93
Ureia	cinético	10 - 50 mg / dL	36	36
Creatininemia	colorimétrico	0.8 - 1.2 mg / dL *	0.9	0.5
Proteínas totais	colorimétrico	6.6 - 8.7 g / dL	7.8	7.2
Albumina	colorimétrico	3.5 - 5.5 g / dL	3.57	3.37
Colesterol total	colorimétrico	< 200 mg / dL	178	124
Triglicéridos	colorimétrico	≤ 200 mg / dL	77	73
Bilirrubina total	colorimétrico	≤ 1.0 mg / dL	0.8	0.5
Bilirrubina directa	colorimétrico	≤ 0.3 mg / dL	0.2	0.1
GOT / AST	cinético	7 - 25 U / L *	56	38
GPT / ALT	cinético	6 - 35 U / L *	50	36
Fosfatase alcalina	cinético	48 - 223 U / L	49	23
Gama GT	cinético	5 - 24 U / L *	68	48

Nota: os valores laboratoriais assinalados com * são valores considerados normais para mulheres.

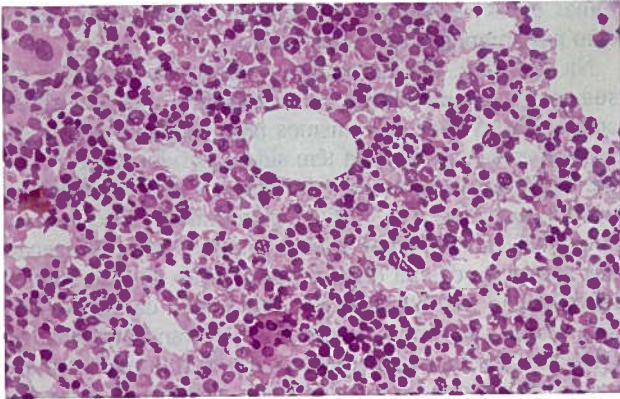


Fig. 1 – Biópsia óssea com medula óssea hiperclular com hiperplasia eritróide e mieloide mas sem aparentes desvios de maturação, dismorfismos ou sinais de eritropoiese ineficaz

varicoso na zona subsidiária da pequena curvatura). Arteriografia selectiva do tronco celiaco, realizada para excluir trombose da veia esplénica, confirmou a esplenomegalia e revelou a presença de um baço acessório, com uma boa visualização das artérias esplénica e hepática, assim como das veias esplénica e porta; varizes no hilo esplénico e gastro-esofágico (Figura 2).

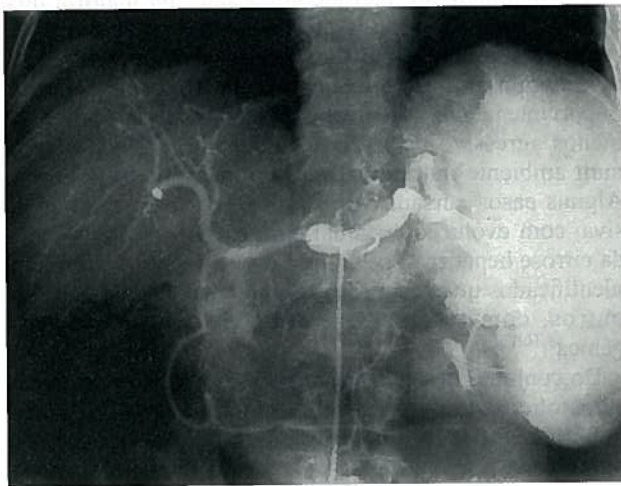


Fig. 2 – Arteriografia selectiva do tronco celiaco

A biópsia hepática percutânea (Figuras 3 e 4) com alteração da arquitectura do parênquima por septos de fibrose que delimitavam, por vezes, micronódulos cirróticos, e por ligeira fibrose pericelular. Marcada esteatose hepática, sobretudo na forma de macro e microvacúolos, com balonização hepatocitária e vacuolização do núcleo. Teste de Shikata e HBs, assim como a determinação do Hbc, foram negativos. Sem depósitos de ferro ou de proteína antitripsina.

DISCUSSÃO

Perante a história clínica e os exames complementares apresentados, os diagnósticos de hepatite crónica, auto-

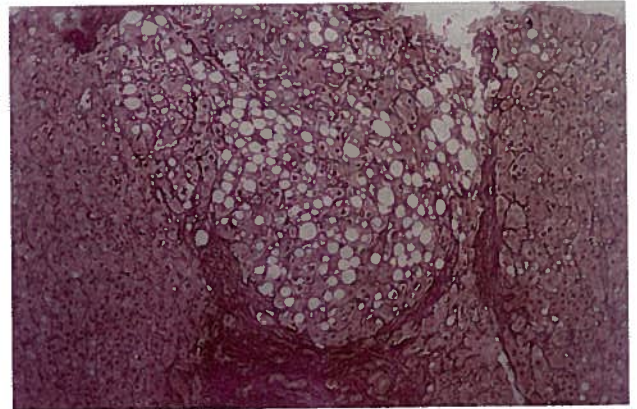


Fig. 3 – Evidentes septos fibrosos delimitando perfeitamente nódulos cirróticos

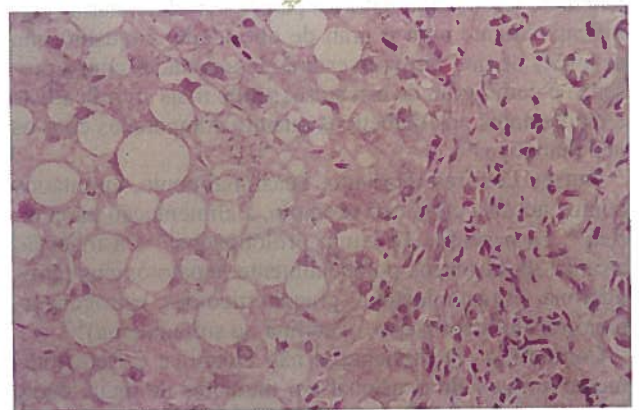


Fig. 4 – Esteatose hepática com micro e macrovacúolos e com sinais de balonização hepatocitária

imune ou secundária a uma infecção pelo vírus da hepatite B (HVB), parecem pouco prováveis. Infelizmente, não foi possível excluir com segurança a infecção crónica pelo HVC. Cerca de 20-40% dos doentes com hepatite C evoluem para hepatopatia crónica e cirrose hepática (com risco significativo de carcinoma hepato-celular)⁸. Apesar disso, a doente não tem factores epidemiológicos de risco (o modo de infecção da HVC na comunidade é, no entanto, desconhecido!), nem o exame anatomo-patológico aparenta as lesões características desta infecção⁹. A hipótese de cirrose biliar primária numa mulher na idade média da vida sem queixas de prurido, apesar dos valores moderadamente elevados da Ig M (mas também da Ig G), parece pouco provável, face há não existência de colestase, com anticorpo anti-mitochondrial negativo e valores normais (ou baixos) de colesterol sérico. O mesmo tipo de argumentos determinam a exclusão de outras formas mais raras de hepatopatias crónicas (degenerescência hepato-lenticular, deficiência de α 1-antitripsina ou hemocromatose). Por tudo isto, admitiu-se como diagnóstico mais provável o de *Esteatohepatite não alcoólica*.

Ainda que a presença de esteatose hepática macrovesicular possa ser um achado patológico comum, habitualmente

reversível, e presumivelmente benigna, a associação de infiltração gorda com a inflamação lobular, com ou sem fibrose (padrão histológico de esteatohepatite), parece estar associada a um quadro mais grave de doença hepática, com um prognóstico provavelmente mais reservado^{10,11}.

A esteatohepatite não alcoólica, inicialmente apontada como uma possível consequência do *by-pass* jejunoileal^{5,12}, realizado no contexto de uma obesidade mórbida, foi posteriormente associada a diferentes entidades, entre as quais se destacam a obesidade, mórbida ou não^{3,5,13}, e as perturbações do metabolismo dos hidratos de carbono^{14,15}, que, por vezes, coexistem com a primeira. Exemplo disso, a sua associação com a diabetes juvenil descompensada foi recentemente apontada¹⁶. Por outro lado, a avaliação pós-mortem de indivíduos obesos mostrou uma incidência do padrão de esteatohepatite em 18% dos exames necrópticos¹². Curiosamente, a prevalência de lesões inflamatórias parece correlacionar-se significativamente com o grau de obesidade, enquanto que as lesões de tipo fibrótico estarão relacionadas com a presença e como grau de esteatose, sendo mais significativas e exuberantes nos diabéticos quando comparadas com os não diabéticos¹⁷.

Outros factores têm sido, ocasionalmente, apontados como causais como, por exemplo, a alimentação parentérica¹⁸, os períodos de jejum prolongados¹⁹ e a ingestão crónica de fármacos potencialmente hepatotóxicos (amiodarona, espirolactona, glucocorticoides, estrogéneos, metotrexato, naproxeno, oxacilina ou sulfadiazina)^{4,5}.

Contudo, a esteatohepatite não alcoólica é frequentemente um achado ocasional em mulheres de meia idade, habitualmente assintomáticas ou moderadamente sintomáticas, tal como ocorreu com esta doente. Manifesta-se, por vezes, por dor abdominal nos quadrantes superiores^{3,7,13}, hepatomegalia moderada ou por alterações discretas, mas persistentes, do perfil hepático^{5,25}. Neste caso, e contrariamente à hepatopatia alcoólica, a relação entre a alanina-aminotransferase e a aspartato-aminotransferase é, habitualmente, superior a 1, enquanto que a gama-glutamil-transpeptidase só está discretamente elevada com volume globular médio normal¹⁷. No entanto, Fletcher et al.²⁰ afirmam que só a transferrina deficiente em hidratos de carbono (dTf, *transferrin desialysated* ou *carbohydrate-deficient transferrin*) aparenta alguma capacidade de diferenciar a esteatohepatite não alcoólica da hepatite alcoólica, já que os níveis de dTf são quase normais na forma não alcoólica, enquanto que na doença alcoólica há um aumento da relação plasmática dTf/Tf.

Em alguns casos, a forma de apresentação pode ser mais dramática, com icterícia, ascite, encefalopatia ou varizes esofágicas, consequência do desenvolvimento de hipertensão portal e da coexistência de cirrose hepática^{3,10}. Aliás, a progressão para cirrose hepática é um dos aspectos mais controversos desta entidade. Um estudo recente¹⁰ em 42 doentes com esteatohepatite (35 mulheres e 7 homens), seguidos durante um período médio de 4 anos e meio, procurou documentar e avaliar a sua possível história natural. Após a execução de uma segunda biópsia hepática de controlo foi possível documentar a evolução para cirrose em 8 desses doentes. Não foi, no entanto, possível deter-

minar quais os factores que poderão estar relacionados com um prognóstico mais reservado.

Na realidade, tanto a patofisiologia como as razões da sua maior incidência no sexo feminino não são ainda conhecidas. Vários mecanismos para explicitar a patogénese da esteatose hepática têm sido sugeridos, quase sempre baseados nas alterações da síntese e secreção hepática dos triglicéridos (via VLDL), procurando relacionar as alterações morfológicas com o aumento da mobilização dos ácidos gordos da dieta, a perturbação dos fenómenos de oxidação mitocondrial e a diminuição da síntese das apoproteínas hepáticas, necessárias ao transporte dos triglicéridos (predominantemente a apo B-100, mas também a apo E)¹⁰. Alguns autores sugerem que os ácidos gordos livres, altamente reactivos, potencialmente citotóxicos e lesivos das membranas biológicas, possam ser os responsáveis directos pela disfunção hepática, e salientam a relação directa, demonstrada em alguns doentes, entre a gravidade da afecção morfológica e a concentração de ácidos gordos livres no tecido hepático^{10,12,13}.

Não obstante o padrão histológico sobreponível com o da hepatite alcoólica, o prognóstico das duas entidades é habitualmente distinto. As diferenças clínicas e prognósticas, marcadamente discrepantes entre doentes alcoólicos e não alcoólicos, não podem ser atribuídas a diferenças, qualitativas e/ou quantitativas, na histologia hepática^{3,7}.

A esteatohepatite não alcoólica tem, na maioria dos doentes, uma evolução muito lentamente progressiva. A razão desta relativa indolência é ainda desconhecida, mas o predomínio no sexo feminino é um factor obviamente importante, sendo provável a existência de um processo menos agressivo de lesão hepatocelular^{3,21}, que ocorre num ambiente nutricional ou hormonal muito próprio⁴. Alguns casos cursam com fibrose, crescente e progressiva, com evolução eventual para cirrose. A prevalência da cirrose hepática aos 3 anos é de 8 a 16%¹³. Não foram identificados quaisquer factores, clínicos, histológicos ou outros, com carácter preditivo da evolução cirrótica^{3,10,13}.

Do conjunto destas considerações fica a ideia de que a esteatohepatite não alcoólica é uma doença primária hepática, intrinsecamente moderada, que poderá ser potenciada por factores agravantes secundários, ainda não identificados, e que desempenham um papel, controverso, mas seguramente relacionado com a reacção fibrogénica e cirrótica que ocorre em indivíduos certamente predispostos^{3,22,23}. Assim, e neste contexto, a hepatopatia pseudo-alcoólica é uma das causas frequentemente ignorada da chamada *cirrose criptogénica*¹⁰.

Ainda que, de momento, não haja nenhuma estratégia terapêutica fundamentada para estes doentes, parece razoável tentar a correcção do excesso ponderal e manter um apertado controlo metabólico, glucídico e lipídico. Palmer e Schaffner²⁴ puderam confirmar que a redução do peso, em pelo menos 10%, obtida em obesos, sem hepatopatia primária reconhecida, mas com alterações bioquímicas do perfil hepático, levou à normalização analítica, à diminuição da hepato-esplenomegalia e ao desaparecimento de alguns dos estigmas de doença hepática.

Finalmente, gostaríamos de sublinhar que achamos

fundamental a realização de biópsia hepática a todo o doente diabético, obeso ou com dislipidemia, que tenha hepatomegália, ou alterações persistentes do perfil hepático, depois de excluirmos uma possível hepatopatia primária, com o intuito de detectar precocemente sinais de esteatohepatite⁵, ao mesmo tempo que permitirá vir a obter no futuro um melhor conhecimento da prevalência e da história natural desta entidade.

BIBLIOGRAFIA

1. THALER H: Atiologie und therapie der fettleber. *Dtsch Med J* 1972; 23: 648-53
2. LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB, OTT BJ: Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.* *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8
3. LEE RG: Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-8
4. DIEHL AM, GOODMAN Z, ISHAK KG: Alcoholic liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056-62
5. OLIVERAS MV, SALVA JO, MONCLUS EA, GIL JAB: Esteatohepatitis no alcohólica. Presentacion de un caso con evolucion a cirrosis hepática. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1985; 68: 363-5
6. ITOH S, YOUNG T, KAWAGOE K: Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 650-5
7. GALAMBOS JT, WILLS CE: Relationship between 505 paired liver test and biopsies in 242 obese patients. *Gastroenterology* 1978; 74: 1191-5
8. SHERLOCK S: Viral hepatitis C. *Curr Opin Gastroenterol* 1993; 9: 341-8
9. LEFKOWITZ JH: Pathology of the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 1993; 9: 374-82
10. POWELL EE, COOKSLEY WGE, HANSON R, SEARLE J, HALLIDAY JW, POWELL LW: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up of forty-two patients for up to 22 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80
11. BRAILLON A, CAPRON J-P: Foie et obesité. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 627-34
12. WANLESS IR, LENTZ JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10
13. SANCHEZ DM, HERCE BC, ALGIBEZ AM, SANTOS MN et al: Esteatohepatitis no alcohólica. Evolucion clínica e histológica a medio plazo de diez pacientes. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 733-6
14. ITOH S, TSUKADA Y, MOTOMURA Y, ICHINOE A: Five patients with nonalcoholic diabetic cirrhosis. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1979; 26: 90-7
15. ALTMAN AR, GOTTFRIED EB, PARONETTO F, LIEBER CS: Idiopathic familial cirrhosis and steatosis in adults. *Gastroenterology* 1979; 77: 1211-6
16. LENAERTS J, VARRESEN L, VAN STEENBERGEN W, FEVERY J: Fatty liver hepatitis and type 5 hyperlipoproteinemia in juvenile diabetes mellitus: case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1990; 8: 93-7
17. GITLIN N, FEVERY J: Other studies on liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1992; 8: 481-90
18. BLACK M: Investigations of liver disease and drug toxicity. *Curr Opin Gastroenterol* 1992; 8: 439-48
19. CAPRON J-P, DELAMARE J, DUPAS J-P, BRAILLON A, DEGOTT C, QUENUM C: Fasting in obesity. Another cause of liver injury with alcoholic hyaline?. *Dig Dis Sci* 1982; 27:265-8
20. FLETCHER LM, KWONG-GAIN I, POWELL EE, POWELL LW, HALLIDAY JW: Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1992; 8: 455-9
21. ACHORD JL: Not all fatty livers are benign (Comentário). *Gastroenterology* 1990; 99: 282-3
22. ERIKSSON S, ERIKSSON K-F, BONDESSON L: Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986; 220: 83-8
23. NASRALLA SM, WILLS CE, GALAMBOS JT H: Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 325-7
24. GREENBERGER NJ: Abstract 35-10 (comentário). *Year Book of Medicine* 1991. Chicago: Mosby-Year Book, 1991: 475
25. SANCHEZ DM, HERRUZO JAS, CASTRILLON JV, RUIZ-DELGADO FC, HERNANDEZ ML: Esteatohepatitis no alcohólica. Estudio clinicoanalitico de 40 casos. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 188-93