

COEXISTÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA E PANCREÁTICA NO ALCOÓLICO CRÔNICO. Situação Rara ou Frequente?

CARLOS SOFIA, ANA CADIME, ISABEL COTRIM, PAULO SOUTO, DINIS FREITAS, GOUVEIA MONTEIRO

Serviço de Gastreenterologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Na literatura desponta alguma controvérsia a respeito da importância do envolvimento patológico simultâneo (funcional e/ou morfológico) do pâncreas e do fígado no mesmo paciente alcoólico. Deste modo, e com o intuito de elaborar um juízo sobre a matéria, estudámos, por um lado, e numa base funcional, o pâncreas exócrino num grupo de cirróticos alcoólicos ($n=75$) e, por outro, analisámos, numa tripla perspectiva — clínica, biológica e anatomo-patológica —, o envolvimento patológico do fígado numa série de casos ($n=20$) com pancreatite crónica calcificante. Assim sendo, verificámos que, no essencial, a capacidade secretora do pâncreas estava diminuída em 17,3% dos casos cirróticos, enquanto, por outro lado, a análise clínico-laboratorial e anatomo-patológica do fígado nos pacientes pancreatíticos mostrou suspeição clínico-biológica de doença hepática alcoólica, lesões graves consideradas como pré-cirróticas e cirrose já estabelecida, respectivamente em 56,2%, 12,5% e 6,2% dos casos. Conclui-se que, embora no plano da observação clínico-sintomatológica transparecesse a ideia de raridade na associação de cirrose hepática com pancreatite crónica, certas investigações de índole funcional e/ou histopatológicas, por nós levadas a cabo em pacientes alcoólicos com diagnósticos comprovados daquelas afecções, permitiram indicar que a coexistência do envolvimento patológico dos dois órgãos não deve ser subvalorizada.

SUMMARY

Coexistence of liver and pancreatic diseases in the same alcoholic patient

In all that has been written there is still some controversy about the importance of the simultaneous pathological involvement (functional and/or morphologic) of the pancreas and liver on the same alcoholic patient. Thus, and with the intention of reaching an agreement on the matter, we studied on one hand, on a functional basis, the exocrine pancreas in a group of alcoholic cirrhotics ($n=75$) and, on the other, we analysed on a triple perspective — clinical, biological and anatomic-pathological — the pathological involvement of the liver in a series of cases ($n=20$) with chronic calcifying pancreatitis. In such case, we verified that, essentially, the secretory capacity of the pancreas had diminished in 17,3% of the cirrhotic cases, while on the other hand, the clinical-laboratorial and anatomic-pathological analysis of the liver on pancreatitic patients showed clinical-biological suspicion of alcoholic hepatic disease, serious lesions considered pre-cirrhotic and established cirrhosis, respectively in 56,2%, 12,5% and 6,2% of the cases. We conclude that, although the idea of rarity in associating hepatic cirrhosis with chronic pancreatitis, came through on the clinical-symptomatological observation plan, certain investigations of functional and/or histopathological nature, run by us on alcoholic patients, proved to suffer from these affections, permitted us to indicate that the coexistence of pathological involvement of these two organs should not be underestimated.

INTRODUÇÃO

No âmbito da pluralidade dos efeitos deletérios do alcoolismo sobre o aparelho digestivo é comum considerar-se o fígado como um verdadeiro órgão-alvo da toxicidade alcoólica. Demais a mais, é consabido que a morbilidade e a mortalidade ligadas à doença hepática alcoólica (D.H.A.) constituem, nos nossos dias e nas mais diversas comunidades, problemas médico-sociais de grande acuidade¹.

Outrossim, com relevância similar, a pancreatopatia alcoólica, mormente na clássica forma de pancreatite crónica calcificante (P.C.C.), tem aumentado de incidência nos países com elevados níveis de alcoolismo².

Ora, alguma controvérsia existe quanto à importância do envolvimento patológico simultâneo (funcional e/ou morfológico) do pâncreas e do fígado no mesmo paciente alcoólico. De facto, esse envolvimento tem sido referido com uma frequência variável por diversos estudos de diferentes Centros^{3-14,30}.

De sorte que, na linha dos pressupostos antes sumariados e apontados, resolvemos elaborar um juízo próprio sobre a matéria em apreço. E o tema pode ser examinado sob dois pontos de vista: a) repercussão nociva do etanol no pâncreas dos cirróticos alcoólicos; b) envolvimento patológico do fígado na pancreatite alcoólica.

MATERIAL E MÉTODOS

De um grupo global ($n=202$) de consumidores excessivos de álcool internados no Serviço de Gastreenterologia dos H.U.C.²⁵ — todos eles ingerindo, no mínimo desde há 5 anos e de um modo regular, uma quantidade média diária de etanol igual ou superior a 80 g — destacámos, entre outros subgrupos, um subgrupo de alcoólicos com cirrose hepática ($n=75$; \bar{X} idades em anos = $47,5 \pm 9,4$) e um subgrupo com pancreatite crónica calcificante ($n=20$; \bar{X} idades = $49,8 \pm 6,4$).

Em nenhum dos doentes, os antecedentes pessoais evidenciaram consumo de drogas potencialmente hepatotóxicas. Tão-pouco havia diagnóstico prévio de hepatopatia ou de pancreatopatia da etiologia não-alcoólica assim como dados clínicos, epidemiológicos e serológicos indicadores de patologia de causa vírica.

Por outro lado, em todos os casos rotulados clínica e laboratorialmente de cirrose, o acto afirmativo ou infirmativo da presença de processo cirrótico baseou-se sempre em documentação histológica, isto é, na biópsia hepática percutânea.

Quanto ao diagnóstico de pancreatite crónica, este foi formulado quando a uma história clínica sugestiva se associou a evidência radiológica e ecográfica de calcificações pancreáticas.

Assim sendo, nos pacientes pancreatíticos, pesquisámos sintomas e/ou sinais clínicos sugestivos de D.H.A., analisámos numa base bioquímica a função hepática e colhemos material biopsico (via percutânea/agulha de Menghini) do parênquima hepático para adequado estudo histológico.

Já nos cirróticos alcoólicos, para além do doseamento das gorduras nas fezes (3 dias/método de Van de Kamer)¹⁵, explorámos, sob o ponto de vista funcional, o pâncreas exócrino através do Teste da Secretina — Pancreozimina (T.S.-PZ), utilizando, para o efeito, a técnica já ensaiada no nosso Centro de Gastroenterologia¹⁶.

RESULTADOS

Subgrupo de alcoólicos com pancreatite crónica calcificante — Nestes pacientes, a história clínica primou sempre pela ausência de um conjunto de sintomas ou de sinais que permitisse formular o diagnóstico de doença hepática crónica coexistente (Quadro 1).

QUADRO 1 — Sintomas e sinais clínicos na pancreatite crónica alcoólica (n = 20)

Dores abdominais supra-umbilicais recidivantes	100%
Anorexia	68,7%
Perda de peso	68,7%
Vómitos	56,2%
Astenia	31,2%
Hepatomegalia	31,2%
Clínica de diabetes	12,5%
<i>Delirium tremens</i> ou sinais de privação	12,5%
Hemorragia digestiva alta	12,5%
Icterícia	6,2%
Diarreia	6,2%

Por outro lado, quando isoladamente analisados, os diferentes testes bioquímicos de função hepática não antigiram proporções anómalas muito importantes, salvo no que se refere ao valor indicado para a Gama-GT (60%) — (Quadro 2).

Mas, em que medida e em que grau o fígado será, simultaneamente, afectado pela toxicidade dependente da utilização abusiva das bebidas alcoólicas?

A conta desta questão socorremo-nos da exploração funcional do fígado — considerando-se, arbitrariamente e no mínimo, como critérios de suspeição clínico-laboratorial de doença hepática alcoólica a existência de hepatomegalia e/ou icterícia associada, pelo menos, a dois testes anormais, sendo sempre um deles a relação TGO/TGP > 1,5 — e da análise histológica do parênquima hepático, efectuada, relembre-se, em todos os doentes pancreatíticos.

Os resultados estão expressos na Fig. 1. A partir deles, assinala-se que a suspeita clínico-laboratorial de hepatopatia alcoólica emerge em mais de metade dos casos (56,2%) e que em 62,5% há lesões hepáticas muito provavelmente induzidas

QUADRO 2 — Exploração funcional hepática no subgrupo de alcoólicos com pancreatite crónica (n = 20)

Análises laboratoriais com valores normais	Média (valores extremos)	% de casos com teste laboratorial alterado
BT (< 1 mg/dl)	0,9 (0,3-2,7)	18,7%
ALB. (3,5-5,6 g/dl)	4,2 (2,7-5,1)	12,5%
GLOB. (2,4-3,3 g/dl)	2,8 (2,0-3,9)	12,5%
Inv. ALB./GLOB.	—	6,2%
PROTR. (80-100%)	92,3 (57-100)	12,5%
BSP (< 5%)	6,4 (0-17,7)	31,2%
FA (< 69 U/l)	48,6 (25-192)	6,2%
γ -GT (< 28 U/l)	156,8 (7-1110)	60%
TGP (< 42 U/l)	37,1 (13-112)	18,7%
TGO (< 31 U/l)	58,7 (40-160)	37,5%
TGO/TGP > 2	—	18,7%

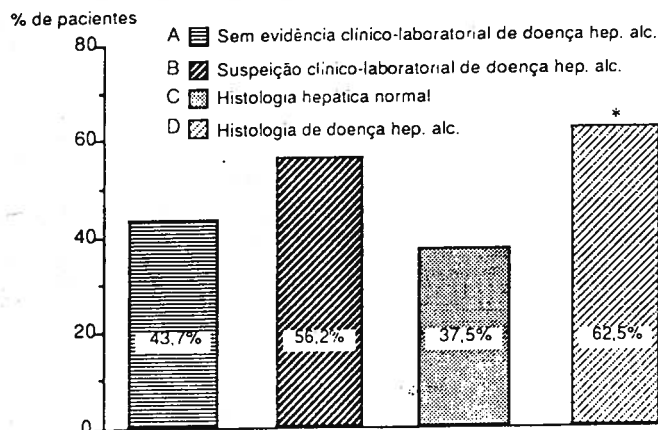


Fig. 1 — Análise clínico-laboratorial e anatomo-patológica do fígado no subgrupo de alcoólicos com pancreatite crónica (n = 20). * Esteatose = 43,7%; Lesões pré-cirróticas = 12,5%; Cirrose = 6,2%.

pelo álcool. O diagnóstico histológico de cirrose coexistente não é, porventura, alto, mas a soma dos casos cirróticos com aqueles onde se diagnosticaram alterações parenquimatosas potencialmente graves conduz a uma taxa de 18,7%.

Subgrupo de alcoólicos com cirrose hepática — O fluido secretor colhido do lúmen duodenal atingiu níveis anormalmente elevados em quase metade dos pacientes cirróticos ou, mais precisamente, em 45,3% dos casos (Quadro 3).

Desta maneira, a hipersecreção individualizou-se como a anomalia funcional pancreática mais frequentemente encontrada nos alcoólicos com cirrose.

Por outro lado, a análise da amplitude do eventual quadro disfuncional pancreático *infraclínico* ou *assintomático* dos cirróticos alcoólicos fica mais esclarecido se se esmiuçar cada caso em função dos níveis da concentração máxima de bicarbonato e, adicionalmente, em função da capacidade secretora enzimática, medindo-se esta, recorde-se, na base da maior concentração de cada enzima encontrada nas diferentes amostras do aspirado duodenal.

QUADRO 3— Alcoólicos com cirrose (n=75): avaliação da incidência (%) de disfunção pancreática exócrina (N=normal; †=valores anormais altos; ‡=valores anormais baixos)

1. Sem evidência clínica de doença pancreática.
2. Rx simples do abdômen: ausência de calcificações pancreáticas.
* ESTEATORREIA (n=15)=20%
* TESTE S-PZ:
* Volume † (n=34): Hipersecreção=45,3%
* Volumes N ou ‡ (n=41):
Bicarbonato † (n=13)=17,3%
Só Bicarbonato † (n=2)
Bicarb. † Lipase † (n=5)
Bicarb. † Lipase † Amilase † (n=4)
Bicarb. † Lipase † Tripsina † (n=1)
Bicarb. † c todas enzimas † (n=1)
Bicarbonato N:
Só Lipase † (n=23)=30,6%
Lipase † Amilase † (n=2)

Ora, o exercício desta avaliação mostrou que 17,3% dos casos cirróticos se encaixava naquilo que se pode rotular como um quadro de hipofunção do pâncreas exócrino. Para mais, no âmbito da falência enzimática, a lipase, quando isoladamente considerada, constituiu a enzima mais vezes perturbada (30,6%).

Finalmente, a dosagem das gorduras nas fezes mostrou uma cifra anômala em 20% dos casos.

DISCUSSÃO

Qual a frequência da coexistência de doença hepática e pancreática no alcoólico?

Esta questão, afinal, tem a sua razão de ser. De facto, está bem documentada a associação epidemiológica do alcoolismo, seja com doença hepática, seja com quadros de pancreatopatia. Donde a possibilidade de um envolvimento patológico (funcional e/ou estrutural) simultâneo dos dois órgãos.

Neste contexto, os resultados apontados na literatura não têm sido unívocos, sendo possível que a explicação para a variabilidade dos dados esteja, pelo menos em parte, na dependência dos vários métodos de análise semiológica utilizados na pesquisa das alterações parenquimatosas e do ponto de partida para essa pesquisa, ou seja, se o estudo analítico se faz a partir de pacientes com diagnóstico de cirrose hepática alcoólica ou de pancreatite alcoólica.

Na primeira situação, isto é, na procura de eventual pancreatopatia na cirrose hepática, note-se que já alguns estudos de material necrópsico de pâncreas obtido de doentes falecidos por cirrose alcoólica revelaram, de um modo geral, uma associação importante entre pancreatopatia e D.H.A.^{4,17}. Por exemplo, Renner et al¹⁸ encontraram 28% dos casos de pancreatite (mais frequentemente crônica) em 1022 autópsias de indivíduos falecidos de hepatopatia alcoólica e numa outra série *post mortem* verificou-se uma incidência combinada de cirrose e de pancreatite em 36% dos casos^{19,20}.

O nosso estudo desenvolveu-se, porém, numa perspectiva funcional. Na verdade, avaliámos a função do pâncreas exócrino num grupo de cirróticos alcoólicos. O estado hipersecretor do pâncreas por nós evidenciado (45% dos casos cirróticos) enquadrava-se na alta variabilidade de cifras (11,7% a 83%) vinda a lume na literatura^{3,5,21}.

Várias razões têm sido apontadas para explicar estes quadros de hipersecreção^{4,6,22-24}. Em nossa opinião, tendo em conta investigações próprias em alcoólicos sem cirrose^{16,25} e em certa oposição com outras informações, o processo cirrótico por si mesmo, e não exclusivamente o parênquima pan-

creático, contribuirá de um modo não-despiciendo para o aumento do volume secretor.

Provavelmente não menos importante será discutir a amplitude do eventual quadro disfuncional pancreático *infraclínico ou assintomático* nos cirróticos alcoólicos.

Daí, neste particular e na nossa experiência, as situações de insuficiência pancreática exócrina grave ou absoluta foram muito raras, acontecimentos que, aliás, outros, também, subscreveram^{3,5,6,21}. Todavia, um exercício mais pormenorizado da capacidade secretora do pâncreas mostrou que 17,3% dos casos cirróticos se encaixava naquilo que se pode rotular como um quadro de hipofunção do pâncreas exócrino. Em acrescento, a actividade da lipase pancreática estava, com frequência (30,6%), afectada. Por fim, releve-se que a cifra de 20% de cirróticos com esteatorreia não se afasta muito do valor atrás citado para a insuficiência pancreática relativa (17,3%), embora, aqui, não se possa olvidar a possível contribuição do processo cirrótico para tal alteração²⁶.

Mas, como atrás referimos, existe um outro ângulo de visão do problema em análise, qual seja o de avaliar o envolvimento patológico do fígado (numa tripla perspectiva: clínica, biológica e anatomo-patológica) nos pacientes com P.C.C. de etiologia etílica.

Desta maneira, utilizando tão-somente uma visão estritamente clínica, as percentagens de diagnóstico de cirrose referidas em grupos de pacientes com pancreatite crônica alcoólica têm sido, de um modo geral, baixas: entre 0% e 8%^{7,8,11,27-29}. Neste ponto estamos também de acordo.

No entanto, na nossa experiência, a suspeição clínico-laboratorial de D.H.A. foi posta em mais de metade dos doentes (56,2%).

Demais a mais, importante, e porventura mais fiel, será avaliar as informações oriundas da documentação histológica hepática obtida nos pacientes pancreatíticos. Na literatura as variações anômalas do tipo cirrótico são amplas, entre 0% e 21,7%^{3,11-14}. Ora, para nós, verdadeiramente, tão-só 37,5% dos casos apresentavam histologia normal. Por outro lado, embora na maioria das restantes situações as lesões fossem apenas esteatóticas, atente-se na percentagem de alterações morfológicas pré-cirróticas (isto é, com um quadro histológico de hepatite aguda alcoólica) ou já cirróticas (18,7%), facto que deve ser entendido como detentor de algum significado.

Em sùmula: embora no plano da observação clínico-sintomatológica transparecesse a ideia de raridade na associação de cirrose hepática com pancreatite crônica, certas investigações de índole funcional e/ou histopatológica, por nós levadas a termo em pacientes alcoólicos com diagnósticos comprovados daquelas afecções, permitiram indicar que a coexistência do envolvimento patológico dos dois órgãos não deve ser subvalorizada.

De todo o modo, torna-se admissível conjecturar que a variabilidade do tipo e do grau de resposta à acção nociva do etanol e da forma de exteriorização anatomo-clínica do processo patológico dependerá, provavelmente, de vários factores, a saber: a) Da susceptibilidade individual (geneticamente determinada?); b) Das diferenças em geral verificadas entre as duas afecções relativamente à duração média da história de alcoolismo e à idade média do início do quadro sintomatológico — respectivamente mais curta e mais baixa na P.C.C. do que na cirrose; c) Da constituição lipídico-proteica da dieta; d) Da influência de eventuais factores imunológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. GOUVEIA MONTEIRO J.: Alcoolismo flagelo médico-social. Rev Gastr 1990; 7: 141.

2. CARLOS SOFIA, MONTEIRO G.J.: O álcool e o pâncreas no centro de Portugal. *Coimbra Méd* 1988; 9: 281.
3. ANGELINI G., PEDEREOLI P., et al.: Liver and pancreatic involvement in chronic pancreatitis and liver cirrhosis of alcoholic etiology. *Gastroenterology* 1982; 82: 1009.
4. BORDALO O., BAPTISTA A., et al.: Effects of ethanol on liver morphology and pancreatic function in chronic alcoholism. *Mount Sinai J Med* 1974; 41: 722.
5. GOLDESNHOVEN G.E.V., HENKE W.J., et al.: Pancreatic function in cirrhosis of liver. *Amer J Dig Dis* 1963; 8: 160.
6. RENNER I.G., RINDERKNE C.H.T., et al.: Pancreatic secretion after secretin and cholecystokinin stimulation in chronic alcoholics with and without cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 1089.
7. SARLES H., SAHEL J.: Pathology of chronic calcifying pancreatitis. *Amer J Gastr* 1976; 66: 117.
8. MARKS I.N.: Alcohol-induced pancreatitis. *Topics in Gastr. Blackwell Sci Publ London* 1979; 7: 303.
9. ODAM, OGIWARA Y., et al.: Studies on the relations between the liver and exocrin pancreas. *Gastr Jap* 1970; 5: 179.
10. STIGENDAL L., OLSSON R.: Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. *Scand J Gastr* 1984; 19: 582.
11. BARROS M.I.B., OHKI Y., et al.: Avaliação estrutural e funcional do fígado em portadores de pancreatite crônica alcoólica. *Arq Gastr. S. Paulo* 1973; 10: 251.
12. HARDT F., SCHMIDT A., et al.: Incidence of alcoholic liver disease in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Symp Alcohol and Gastroint Tract (abstract)*. Bischenberg-Strasbourg 1990.
13. DUTTA S.K., MOBRAHAN S., et al.: Associated liver disease in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis* 1978; 23: 618.
14. DANI R., NOGUEIRA E.D., et al.: Concomitância de lesões hepáticas com pancreatite calcificante do alcoólatra. *Arq Gastr S. Paulo* 1983; 20: 103.
15. VAN DE KAMER J.H., et al.: Rapid method for determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; 177: 347.
16. CARLOS SOFIA, ROSA M., et al.: O pâncreas no alcoólico crônico. *Acta Médica Port* 1983; 4: 281.
17. WOLDMAN E.E., FISHMON D., et al.: Relation of fibrosis of the pancreas to fatty liver and/or cirrhosis: an analysis of one thousand consecutive autopsies. *Jama* 1959; 169: 1281.
18. RENNER I.G., VANAGE W.T., et al.: Pancreatitis associated with alcoholic liver disease. A review of 1022 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 593.
19. CANDIDO F.M., PITCHUMONI C.S., et al.: Coexistent pancreatitis and cirrhosis in alcoholics a clinical and histopathological survey. *Gastroenterology* 1977; 72: 1305.
20. PITCHUMONI C.S., SONNENSHEIN M., et al.: Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Amer J Clin Nutr* 1980; 33: 631.
21. PUGES A.G., COLAS S.N., et al.: Pancreatopatia en la cirrosis hepática. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1978; 53: 309.
22. DREILING D.A., GREENSTEIN A.J., et al.: The hipersecretory states of the pancreas. *Am J Gastr* 1973; 59: 505.
23. BODE C.H., ZELDER O., et al.: Choleresis induced by secretion: distinctly increased response in cirrhotics. *Scand J Gastr* 1972; 7: 697.
24. JUSTUS P.G., NHEELDON S.G., et al.: Secretin half-life in cirrhotics. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 162: 351.
25. CARLOS SOFIA.: O alcoolismo: visão do problema, no Homem e na sociedade. Alguns aspectos da repercussão do alcoolismo crônico no foro gastroenterológico. Tese de Doutorado, Coimbra 1988.
26. PINTO CORREIA J., AREIAS M.E., et al.: Perturbações da absorção intestinal na cirrose hepática. *Médico* 1969; 53: 207.
27. STRUMM W.B., SPIRO H.M.: Chronic pancreatitis. *Ann Int Med* 1971; 74: 264.
28. AMMANN R.W., HAMMER B., et al.: Chronic pancreatitis in Zurich 1963-1972. *Digestion* 1973; 9: 404.
29. BOURRY J., SARLES H.: Hepatic lesions and chronic pancreatitis. *Gastr Biol* 1979; 3: 293.
30. TANAKA T.: Low frequency of associated liver cirrhosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Amer J Gastr* 1990; 85: 213.