

VALOR DOS LÍPIDOS ASCÍTICOS E DO GRADIENTE SERO-ASCÍTICO DE ALBUMINA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ASCITES

J.E. PINA CABRAL, MAXIMINO CORREIA LEITÃO, CARLOS GUERRA, LUÍS TOMÉ, M.^a LUÍSA PINTO, DÁRIO COSTA E GOUVEIA MONTEIRO

Serviço de Gastrenterologia e Laboratório de Bioquímica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

A concentração no líquido ascítico de colesterol (Ct) e triglicéridos (Tg) foi comparada com o gradiente sero-ascítico de albumina (grad. s-a alb.) em 58 doentes. Destes, 41 apresentavam doença hepática crónica (DHC) e 17 neoplasia maligna (4 com metastização hepática). Na DHC os valores (média \pm desvio-padrão) de Ct (27.1 ± 20.1 mg/dl), Tg (34.2 ± 33.8 mg/dl) e do grad. s-a alb. (1.9 ± 0.6 g/dl) diferiram significativamente dos achados nos casos de ascite maligna (Ct 103.1 ± 45.1 mg/dl; Tg 62.1 ± 43.0 mg/dl; grad. s-a alb. 0.5 ± 0.4 g/dl — $p < 0.001$ em todos os casos). Avaliou-se a sensibilidade (S), especificidade (E) e acuidade diagnóstica global (AG) destes parâmetros no diagnóstico diferencial das ascites malignas versus ascites causadas por DHC. Foram os seguintes os resultados obtidos: Ct - S = 82.4%; E = 85.4%; AG = 84.5%. Tg - S = 29.4%; E = 95.1%; AG = 75.9%. Grad. s-a alb. - S = 88.2%; E = 97.6%; AG = 94.8%. A exclusão dos quatro casos de ascite maligna com metastização hepática por ecografia e/ou TAC modifica as acuidades globais da seguinte forma: Ct - 85.4%; Tg - 85.4% e; Grad. s-a alb. - 97.9%. Conclui-se que: 1) o gradiente sero-ascítico de albumina possuiu o melhor valor discriminativo dos parâmetros em apreço, e; 2) a sua combinação com as modernas técnicas imagiológicas não invasivas incrementa o seu valor diagnóstico.

SUMMARY

Value of ascitic lipids and serum-ascitis albumin gradient in the differential diagnosis of ascites

In order to compare its diagnostic value in the differentiation between malignant and hepatic ascites, we analysed the ascitic fluid concentrations of cholesterol (Ct) and triglycerides (Tg) and the serum-ascites albumin gradient (S-A alb grad) in 58 patients — forty one with chronic liver disease (CLD) and 17 with malignancy. In CLD group the mean values \pm SD for Ct (27.1 ± 20.1 mg/dl), Tg (34.2 ± 33.8 mg/dl) and S-A alb grad (1.9 ± 0.6 g/dl) were significantly different from those obtained in malignant ascites (Ct 103.1 ± 45.1 mg/dl; Tg 62.1 ± 43.0 mg/dl; S-A alb grad 0.5 ± 0.4 g/dl) ($p < 0.001$ for all parameters). Application of the cutoff concentrations given in the literature revealed the following results: Ct - Sensitivity (Se) 82.4%, Specificity (Sp) 85.4%, Efficiency (E) 84.5%; Tg - Se 29.4%, Sp 95.1%, E 75.9%; S-A alb grad - Se 88.2%, Sp 97.6%, E 94.8%. The exclusion of the 4 patients with massive hepatic metastasis from malignant group by ultrasound or computer tomography gave an efficiency of 87.0% for Ct, 88.9% for Tg and 98.1% for S-A alb grad. We conclude that: 1) S-A alb grad is the best analysed parameter in the discrimination between malignant and hepatic ascites, 2) the combination with non-invasive imaging methods increases its diagnostic value.

INTRODUÇÃO

A existência de ascite está associada a múltiplas entidades patológicas. As hepatopatias crónicas, o síndrome de Budd-Chiari e as cardiopatias que ocasionam um decréscimo marcado do retorno venoso são situações caracterizadas pela vigência de hipertensão no território portal. As causas de ascite não associadas a hipertensão portal englobam as rupturas ductais (bilíares, pancreáticas, torácicas), a metastização peritoneal de neoplasias malignas, a tuberculose peritoneal, o mixedema, certos tumores ováricos benignos (síndrome de Meigs), etc.

Na prática clínica, as hepatopatias crónicas, com particular destaque para a cirrose, e os processos malignos abdomino-pélvicos constituem as doenças mais vezes subjacentes à formação de ascite.

A classificação tradicional, separando as ascites em *exsudatos* e *transudatos* a partir do seu teor proteico, carece de valor diagnóstico¹. Na realidade, níveis elevados de proteínas ascíticas ($> 3,0$ g/dl) ocorrem em 12% a 17% dos doentes cirróticos^{2,3}, sobrepondo-se aos valores usuais das ascites malignas. O quociente ascite/soro de proteínas totais não representa substancial acréscimo de eficiência diagnóstica².

Outros parâmetros têm, igualmente, sido avaliados. A LDH^{2,4}, a concentração de glicose^{5,6} e a contagem celular^{2,5,7} não são métodos dotados de particular acuidade. O pH e a concentração de ácido láctico das ascites malignas apresentam habitualmente valores sobreponíveis aos dos casos de peritonite bacteriana espontânea^{8,9}, uma complicação que pode ocorrer em 17% das ascites cirróticas¹⁰. A fibronectina ascítica, sendo um teste de acuidade diagnóstica controversa¹¹⁻¹³, não está disponível na maioria dos centros

clínicos. O antígeno carcino-embrionário é útil, mas a sua identificação no líquido ascítico não acontece em todos os casos de ascite maligna^{14,15}. A observação citológica, tratando-se embora de um exame específico, apresenta um elevado número de falsos-negativos¹⁶.

Paré et al.¹⁷ demonstraram que o gradiente sero-ascítico de albumina (grad. s-a alb.) constitui um excelente parâmetro discriminativo e, mais recentemente, Jungts et al.¹⁶ publicaram resultados similares de eficiência diagnóstica referentes à concentração ascítica de colesterol. Não é conhecida qualquer análise comparativa entre estes parâmetros.

O presente estudo foi, justamente, elaborado com o objetivo de comparar no mesmo grupo de doentes, o valor do gradiente sero-ascítico de albumina (grad. s-a alb.) e das concentrações ascíticas de colesterol e triglicéridos na discriminação das ascites malignas versus ascites causadas por doença hepática crônica (DHC).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 60 doentes ascíticos consecutivos. Excluíram-se dois casos em que não foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico. Dos restantes 58 doentes, 41 apresentavam DHC. O diagnóstico assentou na história e exploração clínicas combinadas com as alterações das provas laboratoriais de função hepática e dos resultados das técnicas imagiológicas executadas. O diagnóstico de cirrose hepática foi confirmado histologicamente em 17 doentes (14 casos de cirrose alcoólica, 2 casos de cirrose após hepatite crônica activa AgHbs+ e 1 caso de cirrose criptogénica). A gravidade da situação clínica impediu a realização de biópsia hepática nos outros doentes deste grupo. A existência de neoplasia hepática foi excluída através da ultrassonografia, tomografia axial computadorizada (TAC) e/ou laparoscopia.

Dezassete doentes apresentavam ascite de etiologia maligna (carcinoma gástrico em 2 casos, carcinoma ovárico em 6 casos, carcinoma do útero em 2 casos, carcinoma cólico em 2 casos, seminoma num caso, carcinoma da vesícula biliar num caso, carcinoma do esófago num caso e neoplasia de origem desconhecida noutro caso). Em todos os doentes o diagnóstico se baseou na comprovação histológica. A existência de implantes peritoneais foi confirmada por citologia, laparoscopia e/ou cirurgicamente. Em 4 casos a ecografia e a TAC demonstraram a existência de metastização hepática maciça.

A detecção da ascite foi realizado através do exame clínico e, em casos duvidosos, confirmada por ecografia abdominal. Todos os doentes foram submetidos à colheita simultânea de amostras de sangue e líquido ascítico. A determinação dos parâmetros laboratoriais realizou-se num aparelho automático Hitachi 737® com reagentes Boehringer Mannheim® (colesterol — CHOD-PAP; triglicéridos — GPO-PAP; albumina — BCP).

Define-se gradiente sero-ascítico de albumina como a diferença entre as concentrações sérica e ascítica de albumina. Para a análise dos respectivos valores diagnósticos utilizaram-se os valores discriminativos propostos na literatura^{16,17}: colesterol 48 mg/dl; triglicéridos 65 mg/dl e grad. s-a alb. 1.1 g/dl. A sensibilidade (S) foi calculada como $S = \frac{a+d}{a+d+c} \times 100$, a especificidade (E) como $E = \frac{b+c}{b+c+d} \times 100$ e a acuidade diagnóstica global (AG) como $AG = \frac{a+b+c+d}{a+b+c+d} \times 100$ sendo a = verdadeiro positivo, b = verdadeiro negativo, c = falso positivo e d = falso negativo. O t de Student e a regressão linear simples foram os métodos utilizados no tratamento estatístico dos dados. Considerou-se significativa uma probabilidade (p) inferior a 0.05. Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão.

RESULTADOS

As concentrações ascíticas de colesterol e triglicéridos e do grad. s-a alb. apresentam-se no Quadro I. Na DHC os valores de colesterol (27.1 ± 20.1 mg/dl), triglicéridos (34.2 ± 33.8 mg/dl) e do grad. s-a alb. (1.9 ± 0.6 g/dl) diferiram significativamente dos achados nos casos de ascite maligna (colesterol 103.1 ± 45.1 mg/dl; triglicéridos 62.1 ± 43.0 mg/dl; grad. s-a alb. 0.5 ± 0.4 g/dl — p < 0.001 em todos os casos).

QUADRO I — Concentrações do grad. s-a alb. e dos lípidos ascíticos nos doentes com hepatopatia crônica e neoplasia maligna

| | DHC (n=41) | NM (n=17) |
|-----------------------|-------------|--------------|
| Colesterol (mg/dl) | 27.1 ± 20.1 | 103.1 ± 45.1 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 34.2 ± 33.8 | 62.1 ± 43.0 |
| Grad. s-a alb. (g/dl) | 1.9 ± 0.6 | 0.5 ± 0.4 |

DHC = doença hepática crônica; NM = neoplasia maligna; grad. s-a alb. = gradiente sero-ascítico

A figura 1 mostra a distribuição individual de cada parâmetro analisado e a respectiva média ± desvio-padrão. No que respeita ao grad. s-a alb., apenas 1 caso de DHC e 2 de neoplasia maligna foram indevidamente classificados. A determinação do colesterol ascítico resultou em erro diagnóstico em 6 casos de hepatopatia crônica e 3 de ascite maligna. Os níveis de triglicéridos ascíticos apresentaram uma larga sobreposição de valores entre os doentes dos dois grupos.

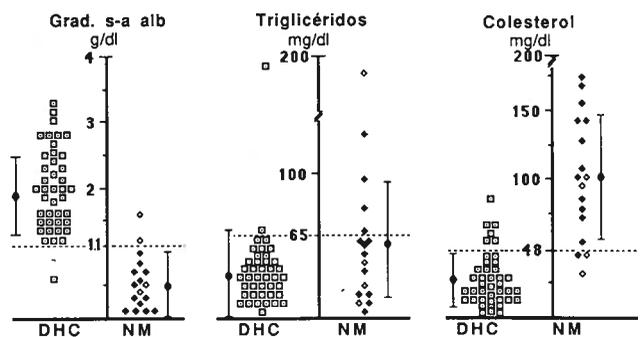


Figura 1 — Distribuição dos valores do gradiente sero-ascítico de albumina (grad. s-a alb.), triglicéridos e colesterol ascíticos nos doentes com doença hepática crônica (DHC) e neoplasia maligna (NM) (♦ = metastização hepática maciça; valores discriminativos [de acordo com refs. (16) e (17)]; —●— = média ± desvio padrão).

No Quadro II expressam-se os valores percentuais referentes à sensibilidade, especificidade e acuidade diagnóstica global destes parâmetros no diagnóstico diferencial das ascites malignas versus ascites causadas por DHC. O grad. s-a alb. fornece os melhores valores em qualquer dos casos. Os triglicéridos ascíticos apresentam sensibilidade particularmente reduzida (29,4%). A análise dos gradientes sero-ascíticos e dos quocientes ascite/soro de colesterol e triglicéridos não se revelou superior às respectivas concentrações ascíticas.

QUADRO 2 — Valor do gradiente sero-ascítico de albumina e lipídios ascíticos na discriminação das ascites malignas vs. ascites causadas por hepatopatia crônica

| | Colesterol | Triglicéridos | Grad. s-a alb. |
|---------------------|------------|---------------|----------------|
| Sensibilidade (%) | 82.4 | 29.4 | 88.2 |
| Especificidade (%) | 85.4 | 95.1 | 97.6 |
| Acuidade global (%) | 84.5 | 75.9 | 94.8 |

A exclusão do grupo das ascites malignas dos 4 doentes que apresentavam metastização hepática maciça nos exames ultrassonográfico e de tomografia computadorizada conduz à seguinte reformulação dos valores de acuidade global: colesterol — 87.0%; triglicéridos — 88.9% e; grad. s-a alb — 98.1%.

Adicionalmente, investigou-se a correlação entre a concentração ascítica de albumina e as taxas de colesterol e triglicéridos ascíticos observadas em cada doente. Constatou-se uma correlação muito significativa entre os valores de albumina e colesterol ($y=0.017x+0.529$; $R=0.75$; $p=0.0001$) (Fig. 2) mas não entre as taxas de albumina e triglicéridos por um lado ($y=0.01x+0.942$; $R=0.38$; $p<0.01$), e os níveis de colesterol e triglicéridos por outro ($y=0.496x+30.02$; $R=0.42$; $p<0.01$).

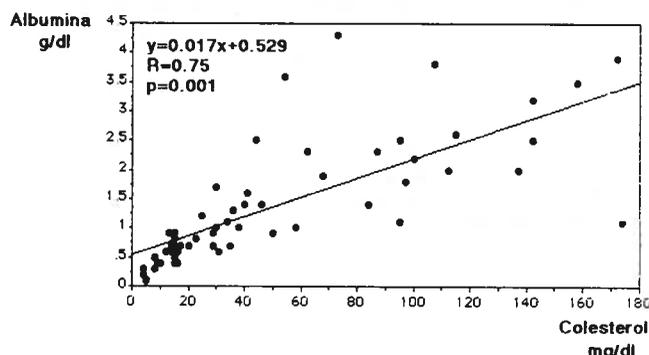


Figura 2 — Correlação entre as concentrações ascíticas de albumina e colesterol nos 58 doentes estudados.

DISCUSSÃO

Paré et al.¹⁷ analisaram o valor do gradiente sero-ascítico da albumina na distinção entre ascites causadas por DHC e ascites ocasionadas por patologia tumoral maligna, comparando-o com alguns dos parâmetros classicamente utilizados na abordagem diagnóstica das ascites (proteínas totais e desidrogenase láctica). Os seus resultados sugeriram que o gradiente de albumina oferece uma acuidade acrescida no diagnóstico diferencial das ascites; apenas 1 de 29 casos de doença hepática por um lado, e 14 de 15 doentes com ascite maligna por outro, apresentaram um grad. s-a alb. inferior a 1.1 g/dl.

A elevação do gradiente s-a de albumina traduz, indirectamente, a existência de hipertensão no território portal. Na verdade, e em concordância com a lei de Starling, o movimento de fluidos através duma membrana capilar é condicionado pelo equilíbrio das forças hidrostática e colóido-osmótica existentes de um e outro lado da mem-

brana. Assim, quando ocorre um aumento da pressão portal (pressão hidrostática) este tende a ser contrabalançado por um aumento do gradiente oncótico entre o lumen vascular do território portal por um lado, e os espaços intersticiais e o líquido ascítico por outro. A albumina é o principal determinante da pressão oncótica, razão pela qual o gradiente sero-ascítico de albumina reflecte o gradiente de pressão oncótica e — consequentemente — a pressão hidrostática vigente no leito portal.

No caso das ascites *exsudativas* o seu aparecimento e manutenção ocorrem na ausência de hipertensão portal. Em tais situações — como nos casos em que existem metástases peritoneais de formações malignas — o que está em causa é o aumento da permeabilidade da serosa e/ou a obstrução da drenagem linfática e não, necessariamente, a oclusão do sistema venoso. Uma vez que não ocorre hipertensão portal não se verifica, igualmente, o acréscimo compensatório do gradiente oncótico.

Rovelstad et al.¹⁸ e Polak et al.¹⁹ constataram uma elevação significativa das concentrações ascíticas de lipídios nos doentes com neoplasia maligna quando comparadas com os níveis habituais dos doentes com DHC. Posteriormente, Jüngst et al.¹⁶ investigaram o seu valor diagnóstico concluindo que a determinação do colesterol ascítico constituía um parâmetro com melhor eficiência diagnóstica que a análise dos triglicéridos, fosfolípidos e proteínas totais ascíticas na discriminação das ascites malignas vs. ascites cirróticas. Não é conhecida qualquer análise comparativa anterior do valor diagnóstico dos lipídios ascíticos e do grad. s-a alb., razão pela qual empreendemos o presente estudo.

O aumento do colesterol das ascites malignas resultará, provavelmente, do acréscimo de filtração de proteínas e lipoproteínas plasmáticas que ocorre nestes enfermos.¹⁶ Neste sentido aponta a existência, por nós constatada, duma correlação significativa entre a sua concentração em cada doente e a respectiva taxa de albumina ascítica (Fig. 2).

A circunstância de os triglicéridos não compartilharem esta correlação sugere que possam ter, pelo menos em parte, uma origem diferente e daí resulte a sobreposição de valores entre os dois grupos. Efectivamente, Malagelada et al.²⁰ demonstraram que, nos ascíticos cirróticos, pequenos quilomícrons de que os triglicéridos são os constituintes principais escapam continuamente dos linfáticos intestinais para o fluido ascítico. Seja como for, os nossos resultados reforçam a convicção de que este parâmetro não tem utilidade prática no diagnóstico diferencial das ascites.

A compressão venosa intra-hepática resultante da presença de volumosas metástases no fígado pode condicionar um acréscimo da pressão portal. Nos 3 doentes de Paré et al.¹⁷ com ascite maligna e um grad. s-a alb. mais elevado observava-se importante metastização hepática. Em tais casos o diagnóstico é, em regra, facilmente obtido através de técnicas imagiológicas como a ecografia e a TAC. Na nossa série estes métodos diagnósticos foram aplicados sistematicamente e, na verdade, a exclusão dos 4 doentes com comprometimento importante do fígado pelo processo neoplásico resultou num incremento da acuidade global que, no caso do grad. s-a alb., ronda de muito perto os 100%.

Uma vez que o grad. s-a alb. se relaciona de forma inespecífica com a pressão portal, não pode deixar de se considerar a possibilidade de outras entidades patológicas menos frequentes serem a causa da ascite e determinarem valores do grad. s-a alb. sobreponíveis aos característicos da DHC ou das doenças malignas. Aliás, a mesma circunstância pode ocorrer no que respeita aos lipídios ascíticos.

CONCLUSÕES

Em síntese, conclui-se dos dados apresentados que o gradiente sero-ascítico de albumina apresenta o melhor valor

discriminativo de entre os parâmetros analisados e que a sua combinação com as técnicas imagiológicas não invasivas — permitindo a detecção dos casos de metastização hepática volumosa — incrementa o seu valor diagnóstico.

AGRADECIMENTOS

Aos Colegas pela permissão de estudarmos os seus doentes. Às Equipas de Enfermagem pela excelente colaboração prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. RECTOR, W.G., REYNOLDS T.B. — The serum-ascites albumin difference is superior to the ascites total protein concentration in the separation of "transudative" and "exsudative" ascites. *Am J Med* 1984; 77: 83-6.
2. BOYER T.D., KAHN A.M., REYNOLDS T.B. — Diagnostic value of ascitic fluid lactic dehydrogenase, protein, and WBC levels. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1103-5.
3. SAMPLINER R., IBER F. — High protein ascites in patients with uncomplicated hepatic cirrhosis. *Am J Med Sci* 1974; 267: 275-9.
4. BITELMAN B., BORGES DE LIMA, RAFIN D.B. et al. — Diagnostic value of lactic dehydrogenase activity determination in ascitic fluid. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 172.
5. BAR-MEIR S., LERNER E., CONN H.O. — Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 136-44.
6. POLAK M., COSTA A.C.T. — Diagnostic value of the estimation of glucose in ascitic fluid. *Digestion* 1973; 8: 347-52.
7. WILSON J.A.P., SUGUITAN E.A., CASSIDY W.A. et al. — Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 645-8.
8. BROOK I., ALTMAN R.S., LOEBMAN W.W. et al. — Measurement of lactate in ascitic fluid — an aid in the diagnosis of peritonitis with particular relevance to spontaneous bacterial peritonitis of the cirrhotic. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 1089-94.
9. CUERVAS-MONS V., ALBILLOS A., CANTON T. et al. — Estudo comparativo do valor diagnóstico do pH láctico e contagem celular em líquido ascítico na peritonite bacteriana espontânea do cirrótico. *Gastroenterol y Hepatol* (ed. port.) 1985; 8: 227-33.
10. PINZELLO G., SIMONETTI R., et al. — Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly non alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983; 3: 545-9.
11. MAL F., NIZARD G., LABADIE H. et al. — La fibronectine dans le liquide d'ascite: sa signification diagnostique. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 639-42.
12. SCHOLMERICH J., VOLK B.A., KÖTTGEN E., et al. — Fibronectin concentration in ascites differentiates between malignant and nonmalignant ascites. *Gastroenterology* 1984; 87: 1160-4.
13. VILLAR M., GARCIA-BRAGADO F., VILARDEL M. et al. — Fibronectin concentration in ascites does not differentiate between malignant and nonmalignant ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 556-7.
14. LOEWENSTEIN M.S., RITGERS R.A., FEINERMAN A.E. et al. — Carcinoembryonic antigen assay of ascites and detection of malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 635-8.
15. NYSTROM J.S., DYCE B., WADA J. et al. — Carcinoembryonic antigen titers in effusion fluid. *Arch Intern Med* 1977; 137: 875-9.
16. JÜNGTS D., GERBES A.L., MARTIN R., et al. — Value of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. *Hepatology* 1986; 6: 239-43.
17. PARÉ P., TALBOT J., HOEFS J.C. — Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology* 1983; 85: 240-4.
18. ROVELSTAD R.A., BARTHOLOMEW L.G., CAIN J.C., et al. — The value of examination of ascitic fluid and blood for lipids and proteins by electrophoresis. *Gastroenterology* 1958; 34: 436-50.
19. POLAK M., COSTA A.C.T., BITELMANN B. et al. — Diagnostic value of the biochemical profile (protein, cholesterol, glucose, mucoprotein, amylase) of ascitic fluid. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1978; 33: 186-99.
20. MALAGELADA J.R., IBER F.I., LINSCHER W.G. — Origin of fat in chylous ascites of patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1974; 67: 878-86.

Pedido de Separatas:
José Eduardo Pina Cabral
Serviço de Gastreenterologia dos H.U.C.
3000 Coimbra