

Esteato-hepatite não alcoólica – a propósito de um caso clínico

Non-alcoholic steatohepatitis – a clinical case report

Nuno Devesa *, Paulo Carrola*, José Manuel Silva**, Mário Borges Alexandrino***,
José Júlio Alves Moura[?]

* Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

** Professor Auxiliar de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna

[?] Director de Serviço de Medicina II e Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 16.01.2002

Resumo

Os AA. descrevem o caso de um doente com uma entidade clínica caracterizada por elevação persistente dos enzimas hepáticos e achados histológicos semelhantes aos da hepatite alcoólica, mas sem consumo de álcool em quantidades tidas como lesivas para o fígado.

No caso concreto deste doente houve evolução para cirrose hepática.

A propósito, procedeu-se a uma revisão desta patologia hepática, apenas recentemente reconhecida como entidade clínica distinta.

Palavras chave: esteato-hepatite não alcoólica, obesidade, diabetes

Abstract

The authors describe a clinical case of non-alcoholic steatohepatitis. In this patient's case there was clinical evolution to hepatic cirrhosis.

The authors present a review of this pathology

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, diabetes

Introdução

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) é uma entidade clínica caracterizada por elevação discreta a moderada das transaminases e que se observa habitualmente em mulheres obesas de meia idade padecendo frequentemente de diabetes *mellitus* tipo 2 e dislipidemia, sem que haja ingestão abusiva de álcool.

É uma situação cada vez mais diagnosticada, sendo que, do ponto de vista histopatológico, é semelhante à doença hepática alcoólica, e que, apesar do seu carácter comumente indolente, pode, em cerca de metade dos casos, evoluir para um certo grau de fibrose com progressão posterior para cirrose hepática em cerca de um sexto das EHNA.

O diagnóstico definitivo faz-se por recurso à biopsia hepática, se bem que esta não seja patognomónica, tendo ainda importância do ponto de vista prognóstico – “*grading and staging*” –, reflectindo a severidade e extensão do processo histopatológico.

O tratamento, apesar de carecer de mais e melhores ensaios randomizados, tem como base a perda ponderal e a correcção de patologias associadas à obesidade (sobretudo

central), como a diabetes e a dislipidemia. Alguns estudos apontam como potencialmente eficaz o ácido ursodesoxicólico e a metformina^{1,2}.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 49 anos de idade, raça caucasiana, casado e funcionário público, que é enviado à consulta externa de lipidologia em 1993, por dislipidemia mista com alterações das “provas hepáticas”.

Dos antecedentes familiares salientava-se o facto de ambos os progenitores terem tido doença cerebrovascular e diabetes tipo 2.

Como antecedentes pessoais, trata-se de um doente obeso há já vários anos, com dislipidemia mista há cerca de 12 anos e com diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há cerca de um ano.

Referência a hábitos tabágicos (15 a 20 cigarros/dia) desde os 18 anos (com recente abandono dos mesmos) e hábitos etílicos de cerca de 20 g. de etanol por semana.

O doente referia alimentação variada, sem cuidados dietéticos especiais, realizando apenas duas refeições diárias, em média.

Não referia queixas, nomeadamente astenia ou anorexia. Negava dor ou desconforto abdominal, bem como outra sintomatologia.

Ao exame clínico, o doente apresentava obesidade (essencialmente central) com índice de massa corporal (IMC) de 34 Kg/m² e com perímetro de cinta de 110 cm e de anca de 109 cm. Pele e mucosas coradas e hidratadas. Não eram evidentes xantomas, xantelasmas ou arco corneano. Não eram aparentes organomegalias e o doente não apresentava estigmas de doença hepática crónica. Estava normotenso e sem alterações ao exame do aparelho cardiovascular. Exame neurológico sumário normal. Restante exame objectivo sem alterações de registo.

Do estudo laboratorial realizado é de salientar: dislipidemia mista com redução do C-HDL; Apo B aumentada; PAI-1 aumentado; hiperinsulinismo; função renal normal; função tiroideia normal; hemograma com leucograma e provas de coagulação normais; HbA1c de 7 e ligeira hiperglicemia em jejum. Apresentava também elevação persistente dos enzimas hepáticos – TGP (120 U/L) e TGO (70 U/L) – e γ GT ligeiramente aumentada com valores normais de fosfatase alcalina.

Dada a persistência destas alterações de enzimologia hepática, foram realizadas serologias para hepatites (A, B, C, CMV e EBV), que foram negativas. As causas auto-imunes foram excluídas pela negatividade dos marcadores imunológicos efectuados

(auto-anticorpos antinucleares, antimitocondriais, antimúsculo liso, LKM 1 e 2). Foram também excluídas patologias metabólicas, nomeadamente a doença de Wilson, hemocromatose e défice de alfa-1 antitripsina (doseamentos de ceruloplasmina, cobre, α 1 antitripsina e saturação de transferrina normais). Os marcadores tumorais CEA e α FP foram normais. A ecografia abdominal era compatível com esteatose hepática difusa.

Perante estes resultados, realizou-se biopsia hepática que mostrou cirrose hepática micronodular com esteatose micro e macrovacuolar de intensidade moderada, com actividade inflamatória mínima.

Dada a reduzida ingestão etílica (cerca de 20 g por semana) do doente e perante os resultados laboratoriais e histológicos, fez-se o diagnóstico de esteato-hepatite não alcoólica com evolução para cirrose.

Discussão

O termo esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) foi descrito pela primeira vez em 1980, por Ludwig *et al.*, para caracterizar uma situação de degenerescência hepática gorda com hepatite lobular e ausência de alcoolismo³.

Posteriormente, Powell e os seus colaboradores propuseram os seguintes critérios diagnósticos para a EHNA:

- 1) Biopsia hepática com degeneração gorda e inflamação, com ou sem corpos hialinos de Mallory, fibrose ou cirrose;
- 2) Evidência de baixo consumo de álcool (inferior a 40 g./semana);
- 3) Ausência de outras causas de hepatite (virusais, auto-imunes e outras)

A prevalência desta entidade na população geral não se encontra bem definida. No entanto, de entre os doentes submetidos a biopsia hepática e nas séries realizadas, a prevalência varia de 1,2 % (Japão) a 9 % (países ocidentais)³.

A maioria dos casos ocorre nas 5^a e 6^a décadas de vida, com maior incidência em mulheres. Não obstante, pode ocorrer em idades mais novas, inclusive em crianças^{4,5}.

A condição mais frequentemente associada à EHNA é a obesidade – presente em 69 a 100% dos casos. Cerca de 34 a 75% apresentam diabetes tipo 2. A dislipidemia é outra associação comum (20 a 81 %)^{3, 6-10}.

A síndrome plurimetabólica (caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hipertensão e insulinoresistência) é, por via da diminuição da tolerância à glicose, frequentemente correlacionada com esteatose, fibrose e cirrose hepática^{11,12}.

Outras situações menos usualmente associadas à EHNA são: ressecção de intestino delgado, nutrição parenteral total, diverticulose jejunal com crescimento bacteriano excessivo, doença de Weber - Christian, abetalipoproteinemia e terapêutica com alguns fármacos, nomeadamente a amiodarona, tamoxifeno, glicocorticóides e estrogéneos sintéticos³.

A patogénese da EHNA permanece pouco clara.

A acumulação de gorduras a nível hepático pode ocorrer devido a: aumento do aporte de ácidos gordos ao fígado (como acontece na obesidade e perda ponderal abrupta), aumento da síntese hepática de ácidos gordos livres, diminuição da β -oxidação dos ácidos gordos (associada ao hiperinsulinismo) e diminuição da síntese de VLDL³.

Evidência experimental indica que a infiltração hepática por ácidos gordos aumenta a produção de tecido fibroso no fígado (verificou-se aumento dos fibroblastos no fígado de coelhos com dieta rica em colesterol)³. O evento inicial no aparecimento da fibrose parece ser a activação da célula estrelada hepática pelos peróxidos lipídicos, iniciando-se assim a cascata fibrogénica a nível do fígado³.

Outros estudos experimentais apontam para a existência de mecanismos de lesão hepática semelhantes para a EHNA e para a hepatite alcoólica, como sugerem relações semelhantes de TGO mitocondrial e total, e o facto de em ambas as situações clínicas poder haver indução do citocromo P450 2E1¹³.

Sabe-se também que as citocinas induzidas por endotoxinas, como o α TNF, interleucinas reguladas pelo α TNF (IL-6 e 8) e, ainda, citocinas moduladoras da acção do α TNF podem ser produzidas pelos hepatócitos. Esta rede complexa de citocinas medeia os vários aspectos da lesão e reparação do tecido hepático. Consequentemente, as citocinas controlam, em última análise, a fisiopatologia e a progressão dos danos hepáticos. Como tal, o α TNF e outras citocinas deverão merecer atenção como potencial alvo terapêutico. No entanto, e como as mesmas citocinas são necessárias para a regeneração do parênquima hepático após agressão, o bloqueio completo do α TNF poderá agravar a situação patológica. Há que delinear os sinais e mediadores celulares que modulam o α TNF afim de se desenvolverem potenciais agentes terapêuticos¹⁴.

Em termos clínicos, a maioria dos casos é assintomática (48 a 100%) e, uma pequena percentagem (especialmente em crianças), apresenta um quadro inespecífico de dor ou desconforto abdominal, fadiga e “mal estar”^{3,7,8,9,10}.

Ao exame clínico, o achado inicial mais usual é o de uma hepatomegalia sem evidência de doença hepática crônica.

A alteração laboratorial mais frequente é o aumento persistente dos níveis de transaminases, rondando 2 a 3 vezes o normal. Em regra a TGP é mais elevado que a TGO, ao contrário do que acontece na hepatopatia alcoólica, podendo esta relação ser usada no diagnóstico diferencial das duas afecções¹⁵.

Os valores de ferritina poderão também estar aumentados (até cerca de cinco vezes o normal em algumas séries)³.

Os níveis de fosfatase alcalina estão normais ou discretamente elevados (em menos de 50 % dos casos)³.

Os valores séricos de albumina e bilirrubina, bem como o tempo de protrombina encontram-se, em geral, dentro de valores normais³.

A EHNA tem geralmente um curso clínico estável e indolente. No entanto, quase metade dos doentes poderão evoluir para fibrose (15 a 40 %) e, em algumas séries, cerca de um sexto evolui para cirrose (em alguns estudos epidemiológicos cerca de 1% dos transplantes hepáticos tem um diagnóstico pré - transplante de EHNA)^{3,9}.

Não existe, até à data, nenhuma terapêutica específica com eficácia comprovada.

Devido à forte associação desta entidade clínica com a obesidade, a perda ponderal lenta e progressiva é considerada como medida de acção a implementar (no entanto, em alguns estudos, o efeito da perda ponderal sobre a doença hepática não é consistente)^{11,12,16}.

O ácido ursodesoxicólico tem características que alteram as propriedades dos lípidos e exerce efeitos citoprotectores que podem ter benefício potencial na evolução e prognóstico da EHNA¹.

Outras estratégias terapêuticas, nomeadamente o uso de antioxidantes, em particular a vitamina E, têm sido testadas; um estudo em 11 crianças com EHNA, com idade média de 12 anos, demonstrou normalização dos níveis séricos de TGP e de fosfatase alcalina durante terapêutica com vitamina E na dose de 400 a 1200 UI por dia¹⁷.

Um estudo com 20 indivíduos com EHNA medicados com metformina na dose de 500 mg 2 id durante 4 meses, demonstrou redução significativa dos valores das transaminases (50 % diminuíram até valores séricos normais)².

Constata-se, no entanto, a necessidade da realização de mais estudos e ensaios randomizados, com universo maior de doentes, para validar, ou não, a eficácia de todas estas (e outras) estratégias terapêuticas.

Conclusões

A EHNA é uma entidade clínica distinta e deve ser equacionada como um importante diagnóstico diferencial em doentes com elevações persistentes dos enzimas de função hepática, em especial se houver associação a situações como a obesidade, a diabetes tipo 2 e a dislipidemia (não esquecendo a síndrome plurimetabólica).

O diagnóstico é confirmado por biopsia hepática, cujos aspectos histológicos podem variar desde esteato-hepatite ligeira a fibrose ou mesmo cirrose hepática.

Apesar do seu curso ser geralmente indolente, importa salientar que até cerca de um sexto dos doentes evolui para cirrose, pelo que é necessário um acompanhamento e monitorização periódica dos indivíduos com esta patologia.

Não existe terapêutica específica definitiva, pelo que são necessárias mais estudos e ensaios clínicos visando a validação de várias medidas de tratamento (perda ponderal, ácido ursodesoxicólico, metformina, antioxidantes, etc.).

Bibliografia

1. Laurin, J *et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23(6): 1464-1467.
2. Marchesini, G *et al.* Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
3. Sheth, SG *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Inter Med* 1997; 126: 137-145
4. Baldrige *et al.* Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J. Pediatric* 1995; 127(5): 700-704.
5. Rashid, M *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 48-53.
6. Angulo, P *et al.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30(6): 1356-1362.
7. Diehl, M *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminar Liver Dis* 1999; 19(2): 221-229.
8. Kumar, KS *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75(7): 733-739.
9. Neuschwander *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: an evolving diagnosis. *Can J Gastro* 2000; 14(4): 321-326.

10. Silva, PM *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Médica Port* 1995; 8(5): 323-327.
11. Lucky, FH *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26(2): 98-106.
12. Marceau, P *et al.* Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1513-1517.
13. Weltman, MD *et al.* Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27(1): 128-133.
14. Herbert, T *et al.* Mechanisms of disease: cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *NEJM* 2000; 343 (20): 1467-1476.
15. Sorbi, D *et al.* The ratio of AST to ALT: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1995; 94(4): 1018-1022.
16. Wanless, IR *et al.* Steatohepatitis and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
17. Weltman, MD *et al.* Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27(1): 128-133.