

# Cadernos de Formação em Gastrenterologia

## **Esteatohepatite não alcoólica**

**Coordenador: Miguel Carneiro de Moura**

Serviço de Gastrenterologia e  
Unidade de Hepatologia  
Hospital de Santa Maria  
Faculdade de Medicina de Lisboa  
Av. Egas Moniz  
1649-028 Lisboa

## **Sumário**

- |                 |  |
|-----------------|--|
| <b>pag. 100</b> | <b>Questionário</b>  |
| <b>pag. 101</b> | <b>Actualização</b><br>Esteatohepatite não alcoólica<br>I. Epidemiologia e Patogénese<br>II. Clínica e Diagnóstico<br>III. Tratamento<br><i>Miguel Carneiro de Moura</i> |
| <b>pag. 115</b> | <b>Caso Clínico</b><br>Quando a esteatohepatite não alcoólica (NASH) se apresenta sem factores de risco aparentes, o que fazer?<br><i>Helena Cortez-Pinto</i>            |
| <b>pag. 119</b> | <b>Revisão Bibliográfica</b><br><i>Miguel Carneiro de Moura</i><br><i>Helena Cortez-Pinto</i>  |
| <b>pag. 125</b> | <b>Entrevista</b><br><i>Maria Augusta Cipriano</i>   |
| <b>pag. 129</b> | <b>Resposta ao Questionário</b>  |

## QUESTÕES SOBRE NASH

- 1) A epidemiologia da NAFLD é ainda mal conhecida mas certos factos são hoje aceites. Indique a frase que está correcta:
  - a) É mais frequente na raça negra do que na caucasiana;
  - b) A prevalência da NAFLD na Europa Ocidental oscila entre 40-45%;
  - c) A prevalência da NASH será de 10-15% na população em geral;
  - d) Uma proporção significativa de indivíduos com NAFLD não tem factor de risco identificado.
  
- 2) Os estudos sobre a história natural nos doentes com NAFLD identificam factores predizentes de maior progressão. Qual a resposta incorrecta?
  - a) Diabetes *mellitus* tipo 2;
  - b) Cirrose;
  - c) Idade superior a 45 anos;
  - d) Presença de autoanticorpos, como AAN de título elevado.
  
- 3) Qual das seguintes alterações não faz parte dos critérios aceites de diagnóstico da esteatohepatite não alcoólica:
  - a) Esteatose;
  - b) Balonização dos hepatócitos;
  - c) Corpos hialinos de *Mallory*;
  - d) Inflamação lobular;
  - e) Fibrose perisinusoidal na região acinar 3;
  
- 4) A esteatohepatite não alcoólica é considerada a componente hepática da síndrome metabólica. Esta síndrome incluiu outros componentes excepto:
  - a) Aumento dos triglicéridos séricos;
  - b) Obesidade central;
  - c) Glicémia sérica em jejum elevada;
  - d) Hipertensão arterial;
  - e) Colesterol HDL elevado.
  
- 5) Um doente assintomático com suspeita de NASH realiza uma biópsia hepática. Esta mostra estrutura conservada e esteatohepatite com fibrose acentuada. Os depósitos de ferro são discretos, mas predominantes nos macrófagos. O que vai dizer ao doente? Escolha a melhor resposta:
  - a) Não tem NASH mas pode ter hemocromatose;
  - b) Com esta biópsia pode estar tranquilo e provavelmente não terá complicações futuras da sua lesão hepática;
  - c) Devem ser quantificados na biópsia os corpos hialinos de *Mallory* o que tem valor prognóstico;
  - d) Está em risco de desenvolver complicações de doença hepática, e no futuro pode necessitar da transplantação do fígado.
  
- 6) Qual dos seguintes agentes é actualmente mais promissor na terapêutica específica da esteatohepatite não alcoólica:
  - a) Acido ursodesoxicólico;
  - b) Vitamina E;
  - c) Agentes sensibilizadores da insulina;
  - d) Betaína;
  - e) Clofibrato.

## ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA

M. CARNEIRO DE MOURA

O fígado gordo não alcoólico (*non-alcoholic fatty liver disease* ou NAFLD) tem recebido mais atenção nos últimos anos porque uma das suas apresentações, a esteatohepatite não alcoólica (*non alcoholic steatohepatitis* ou NASH) pode evolucionar para formas mais graves de doença hepática, como a cirrose e possivelmente o carcinoma hepatocelular (1-2). Recentemente foi calculado que cerca de 30 milhões de indivíduos nos Estados Unidos da América têm NAFLD e que a doença hepática terminal associada ao NAFLD pode representar 14% dos transplantes hepáticos (3). A obesidade e a diabetes *mellitus* tipo II, factores de risco importantes da NAFLD, estão a aumentar tanto na Europa como nos Estados Unidos da América, e estas entidades emergem como um peso adicional aos sistemas de saúde dos países desenvolvidos.

### PERSPECTIVA HISTÓRICA

Em 1980, Ludwig e colaboradores utilizaram o termo esteatohepatite não alcoólica para descrever 20 doentes estudados na Clínica Mayo, em Rochester, nos Estados Unidos da América, que apresentavam os aspectos histológicos da hepatite alcoólica mas que não tinham história de abuso de bebidas alcoólicas (4). Nestes doentes não se tinham diagnosticado outras causas de doença hepática crónica. Sessenta por cento eram mulheres com uma idade média de 54 anos, 90% eram obesos, 25% tinham hiperlipoproteinemia, 25% tinham diabetes *mellitus* tipo II, e 85% tinham sido referenciados para avaliação devido a hepatomegalia e/ou provas hepáticas alteradas. No exame objectivo, 75% tinham hepatomegalia e 25% mostravam estigmas de doença hepática crónica. As aminotransferases estavam elevadas (alanina aminotransferase, ALT e/ou aspartato aminotransferase, AST) em 90% dos doentes. Na biópsia hepática, os aspectos característicos eram a esteatose macrovacuolar, moderada a grave, associada a inflamação lobular. Os autores encontraram corpos hialinos de Mallory em 70%, fibrose perisinusoidal, centro lobular e/ou septal em 70% e cirrose hepática em 15% dos doentes. Ludwig subdividiu a esteatohepatite não alcoólica em dois grupos: primária, associada com a obesidade e as patologias associadas, e secundária, que incluía as formas de esteatohepatite associadas á cirurgia, medicamentos e outras doenças, como a doença de

Wilson e a abetalipoproteinemia. Nos últimos dez anos muito se tem escrito e aprendido sobre a esteatohepatite não alcoólica, que se tornou uma patologia muito frequente na prática clínica. É hoje aceite que a esteatohepatite não alcoólica é um dos componentes de um espectro de doenças hepáticas esteatóticas não alcoólicas, que foi proposto designar como NAFLD (1,5-6).

Nesta revisão, onde apresentamos a situação actual do problema, principalmente na sua vertente clínica, utilizaremos as abreviaturas NAFLD e NASH para uniformizar os textos deste caderno de formação e facilitar a comparação com a literatura publicada internacionalmente.

### Quadro I - Condições associadas com NASH

#### Condições metabólicas adquiridas

- Obesidade
- Diabetes *mellitus*
- Hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
- Alimentação parentérica total
- Emagrecimento rápido
- Jejum agudo

#### Erros metabólicos hereditários

- Doença de Wilson
- Glicogenose tipo I
- Tirosinemia
- Abetalipoproteinemia
- Hipobetalipoproteinemia
- Síndrome de Weber-Christian

#### Intervenções cirúrgicas

- Bypass* ileojejunal
- Diversão biliopancreática
- Bypass* jejunocólico
- Ressecção intestinal extensa
- Gastroplastia para obesidade mórbida

#### Medicamentos/Toxinas

- Amiodarona
- Tamoxifen
- Glucocorticóides
- Maleato de perhexilina
- Estrógenios sintéticos
- Cloroquina
- Terapêutica antiretroviral intensiva ("HAART")
- Isoniazida
- Exposição industrial a petroquímicos

#### Outras causas

- Diverticulose jejunal com proliferação bacteriana anormal
- Lipodistrofias parciais
- Doença celiaca

## Actualização

### NOMENCLATURA E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

A NAFLD representa um espectro de situações que se caracterizam histologicamente pelo depósito anormal da gordura no fígado, principalmente macrovacuolar. O espectro da doença inclui a esteatose simples, a esteatose com inflamação não específica, a esteatose com inflamação incluindo a presença de polimorfonucleares neutrófilos, balonização dos hepatócitos com ou sem fibrose sinusoidal e corpos hialinos de *Mallory*, e finalmente a cirrose hepática. De acordo com a definição original, estes achados histológicos encontram-se na ausência de consumo de bebidas alcoólicas ou em quantidades inferiores a 10 g/dia para a mulher e menos de 20 g/dia para o homem. O grau de actividade e o estadiamento da doença têm importância prognóstica porque os estudos da história natural sugerem que os doentes com NASH têm maior risco de progressão da fibrose e estão também em risco de

desenvolver a cirrose e as suas complicações.

A NAFLD pode ser primária ou idiopática, que é a situação mais frequente, mas pode estar associada a muitas causas secundárias (Quadro I). Quando a esteatose macrovacuolar se associa com a inflamação caracterizada principalmente pela acumulação de neutrófilos, apoptose dos hepatócitos e fibrose, a situação é designada de esteatohepatite (NASH). A NASH também pode ser primária ou secundária. Como os critérios de diagnóstico são histológicos, a biópsia hepática é essencial para um diagnóstico preciso e para uma classificação correcta, graduando a actividade da inflamação e estadiando a fibrose hepática. Contudo, na prática clínica, a presença de aspectos clínicos de NAFLD na ausência de outras formas conhecidas de doença hepática é o modo habitual de diagnóstico. A questão de fazer a biópsia hepática em todos os doentes suspeitos de esteatose ou de NASH é ainda muito debatida e será abordada no capítulo do diagnóstico.

..

## I - EPIDEMIOLOGIA E PATOGÉNESE

### Epidemiologia e História Natural

A prevalência, incidência e história natural da NAFLD na população em geral é difícil de estudar e continua um tema controverso. A prevalência da NAFLD é calculada de forma diferente de acordo com a população estudada e a metodologia usada (séries clínicas, estudos de imagiologia, estudos de autópsia e rastreio da população em geral). Na conferência sobre NASH organizada pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado ("EASL") no Estoril em Setembro de 2004, Bellantini, de Modena, fez uma revisão extensa dos trabalhos publicados em diferentes países usando diferentes métodos e a prevalência da NAFLD variava entre 10-51% (7) Uma estimativa mais correcta da prevalência da NAFLD nos países ocidentais oscila provavelmente entre 14 e 24 % (3). A prevalência da NASH também é difícil de calcular. Com base em estimativas de séries seleccionadas, a NASH existirá em 2-3% da população em geral(6).

Estes dados transpostos para Portugal, que em muitos aspectos culturais e nutricionais se assemelha à Itália, podemos estimar que existem aproximadamente 1.400.000 a 2.400.000 indivíduos com NAFLD, dos quais cerca de 200.000 a 300.000 terão NASH. São números importantes que importa confirmar em estudos longitudinais de populações bem limitadas como é o caso do estudo epidemiológico *Dyonisos* realizado em Itália (8). Entre Janeiro de 2002 e Agosto de 2003, na

população dos residentes de Campogalliano (Modena), que participou no projecto *Dyonisos*, Bellantini e colaboradores realizaram o estudo de um coorte (9). Cada indivíduo ("caso") preenchendo os critérios de *Dyonisos* para a presença de doença hepática (n= 497) foi emparelhado com um indivíduo escolhido de forma aleatória da mesma idade e sexo mas sem doença hepática ("controlo"). Todos os casos foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial completa e realizaram uma ecografia hepática, uma avaliação antropométrica e uma análise dos hábitos alimentares durante um período de 7 dias. Neste estudo o diagnóstico de NAFLD foi feito aplicando o critério da *American Association of Gastroenterology*, aceitando um consumo diário de 20 g/dia de álcool como o limiar para distinguir a doença hepática não alcoólica da doença hepática alcoólica. Bellantini e colaboradores demonstraram que a prevalência da NAFLD era a mesma nos doentes e nos controlos (22% vs.23%). Uma análise multivariável mostrou que a idade, o sexo, a gamaglutamiltransferase (GGT), o índice de massa corporal, a insulina em jejum e alguns dos aspectos do síndrome metabólico (glicémia, triglicéridos e hipertensão sistólica) eram independentes e factores predizentes de NAFLD, o que não acontecia com as aminotransferases, o colesterol HLD e pressão arterial diastólica. De especial interesse

foi a observação que a NAFLD e a doença hepática alcoólica na população geral partilhavam muitos factores de risco comuns, e que além do sexo masculino e da idade, a única variável que significativamente separava os dois grupos era a glicémia. O estudo do seguimento durante 10 anos de um coorte de indivíduos que tomou parte no estudo Dyonisos de 1991-1992 mostrou que 20% desenvolveu esteatose hepática, correspondendo a uma incidência de 2% ao ano (9). A conclusão de Bellantini é que, de acordo com os dados existentes, especialmente os obtidos na população em geral, a NAFLD parece ser a doença hepática mais frequente nos países ocidentais e também a causa principal da elevação das aminotransferases (10).

A NAFLD foi considerada de início como uma doença quase que exclusivamente dos adultos. Contudo, as estimativas mais recentes indicam que a prevalência da NAFLD aumentou significativamente em todos os segmentos da população atingindo também as crianças e adolescentes (12-16). Numa revisão recente foram apontados os valores de 2,6% para a prevalência da NAFLD nas crianças e podendo atingir 58% nas crianças obesas (14). O aumento da prevalência da obesidade e da diabetes tipo II na população é o responsável pelo ressurgimento da NASH pediátrica.

A história natural da NAFLD não é ainda bem conhecida, principalmente porque são poucos os estudos prospectivos de seguimento prolongado destes doentes, com uma avaliação histológica seriada. Os dados que existem sugerem que a NAFLD é uma doença benigna na grande maioria dos doentes. Alguns trabalhos têm demonstrado que o prognóstico da esteatose na ausência de necrose e de fibrose é muito favorável, com potencial diminuto de progressão histológica ou clínica (15-17). Contudo em alguns doentes, a NAFLD pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (2,18).

Um dos problemas é que a maioria dos estudos de história natural da NAFLD e NASH se referem a um pequeno número de casos, de populações altamente seleccionadas. Um dos maiores estudos publicados incluiu 98 doentes referenciados a um centro especializado terciário (5). Este estudo mostrou que a ocorrência de cirrose, mortalidade global e mortalidade associada a doença hepática era de 15%, 36% e 7%, respectivamente, durante um valor médio de seguimento de 8,3 anos. Não está ainda confirmado se estes resultados se aplicam a doentes recrutados na comunidade, fora dos grandes centros urbanos. A progressão da NAFLD para cirrose parece ser diferente entre os grupos étnicos. Os hispânicos com NAFLD progridem para NASH e cirrose com maior frequência do que os negros e os brancos. Em contraste com os hispânicos, os negros parecem ter menor risco do desenvolvimento da NASH e das formas mais avançadas de doença hepática (19,20).

O nosso conhecimento sobre a progressão da esteatose para NASH e de NASH para cirrose é também limitado. Tornou-se claro numa série de observações que a esteatose simples raramente progride para NASH excepto quando ocorre uma segunda agressão. Contudo, uma vez existindo NASH, uma percentagem significativa de doentes (25-30%) pode desenvolver fibrose importante e cirrose (21-22). Por outro lado, várias linhas de evidência, bem estudadas por Caldwell na Universidade da Virgínia, sugerem que muitos dos casos rotulados previamente de cirrose criptogénica podem ser explicadas por esteatohepatite anterior (23). Estudos mais recentes sugerem que até doentes com esteatose hepática e aminotransferases normais podem ter actividade inflamatória importante e fibrose (24). Estas observações levantam o dilema de qual melhor estratégia a tomar em doentes com evidência de esteatose na ecografia e com ALT normal. Devem ser todos biopsados? Temos de saber se o resultado da biópsia hepática vai ter alguma consequência terapêutica. Voltaremos a esta questão mais adiante.

### Patogenia da NAFLD e NASH do Adulto

A patogenia da NAFLD no homem não é inteiramente explicada mas inclui diferentes mecanismos e uma interacção complexa entre factores genéticos e ambientais (1,3). Uma predisposição genética é sugerida pela agregação de NASH e cirrose criptogénica em determinadas famílias e pelos estudos de polimorfismo genético, mostrando mutações em genes que codificam proteínas como o promotor do factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a proteína de transferência dos triglicéridos microsossomal (envolvida no transporte dos triglicéridos para fora dos hepatócitos) e os genes HFE (3).

Christopher Day e Oliver James, hepatologistas e investigadores da Universidade de Newcastle (Inglaterra) propuseram a hipótese das duas agressões (*two hit hypothesis*) para explicar a progressão da NAFLD, que é actualmente a mais aceite (25). O primeiro *hit* consiste no depósito aumentado de triglicéridos no citoplasma dos hepatócitos. O responsável do primeiro *hit* parece ser a resistência à insulina (tanto periférica como hepática) que está quase uniformemente presente, mesmo em indivíduos magros com NAFLD (26-27). A resistência à insulina promove a adipogénese anormal e o depósito aumentado dos triglicéridos nos hepatócitos. Como é que o depósito anormal de triglicéridos conduz à inflamação e à fibrose não é ainda claro e muitas teorias tem sido propostas para explicar a segunda agressão. A doença não progride sem que ocorram outros eventos celulares (o segundo *hit*) que promovem a inflamação, morte celular e fibrose, que são os aspectos histológicos característicos da NASH. Estudos em modelos animais de NAFLD têm fornecido mais informação sobre as



**Atualização**

alterações fisiológicas e moleculares que podem ser a segunda agressão na progressão de NAFLD. Como mecanismos potenciais de segunda agressão apontam-se a sobrecarga oxidante secundária a disfunção mitocondrial, peroxidação lipídica e o depósito do ferro (1-3). Vários efectores de lesão hepática, incluindo os níveis elevados do TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e leptina, têm sido propostos como mediadores da inflamação e da lesão. Estas investigações e este tópico têm sido objecto de revisões recentes (3,27-28).

A resistência á insulina parece ser um factor patogénico chave no desenvolvimento da NASH (28,29). Define-se pela diminuição da capacidade da insulina exercer as suas funções biológicas nos tecidos alvo, como o músculo esquelético, o fígado e o tecido adiposo. A resistência á insulina acarreta a acumulação de triglicéridos no hepatócito devido a um aumento do aporte dos ácidos gordos livres ao fígado, a um aumento da síntese dos ácidos gordos, a uma diminuição do catabolismo dos ácidos gordos e a uma dificuldade em exportar os triglicéridos do fígado. A hiperinsulinémia, a resistência á insulina e as suas consequências ou associações clínicas, a síndrome metabólica, demonstram-se com elevada frequência em doentes com NAFLD. Por outro lado, a NAFLD encontra-se em doentes com resistência grave á insulina, como as lipodistrofias congénitas ou adquiridas.

O transporte intracelular da glicose estimulado pela insulina está dependente da translocação do transportador GLUT4 de um compartimento intracelular para a membrana plasmática, o que ocorre depois da actuação da insulina sobre o seu receptor específico. Nas diferentes formas de resistência á insulina o nível de expressão do transportador GLUT4 está alterado, por exemplo encontrou-se uma diminuição da expressão do gene GLUT4 nos adipócitos de indivíduos obesos, diabéticos ou com intolerância a glicose, sem que esteja alterado o seu grau de expressão noutras células, como as do músculo esquelético (30).

Recentemente levantou-se a hipótese de que os adipócitos possam ter um papel central no desenvolvimento tanto da resistência á insulina como da NAFLD. O adipócito reconhece-se como um importante órgão endócrino que pode desencadear um processo inflamatório crónico relacionado com o aparecimento da NASH (31). O adipócito é capaz de sintetizar um conjunto de moléculas como o TNF- $\alpha$ , a leptina, a resistina e os ácidos gordos cuja concentração se correlaciona com a resistência á insulina. Observou-se por outro lado que a gordura visceral (e não a massa de gordura corporal total) é um factor predizente de esteatose hepática, da hiperinsulinémia, da diminuição da captação de glicose pelo fígado e da resistência á insulina. Nas situações de resistência á insulina, como acontece na maioria dos doentes com NAFLD, o excesso de insulina tem um

efeito diferente no adipócito e no hepatócito. No adipócito a insulina favorece a lipólise com a consequente maior libertação de ácidos gordos livres que se vão acumular no fígado; no hepatócito a insulina estimula a síntese dos ácidos gordos e inibe a sua beta-oxidação mitocondrial (31). Por outro lado os níveis elevados da insulina podem inibir a síntese da apolipoproteína B100, componente das VLDL, dificultando o transporte dos triglicéridos para o exterior do hepatócito.

De acordo com o modelo das duas agressões, a presença de excesso de gorduras no hepatócito pode desencadear o processo necro-inflamatório e de fibrose que se observa nos doentes com NASH. Como já anteriormente dissemos toda uma variedade de factores (*stress* oxidativo, citocinas, toxicidade dos ácidos gordos, excesso de ferro) podem estar envolvidos na progressão da simples esteatose para NASH. Há evidência que sugere que estes factores não actuam necessariamente de uma forma sequencial mas em paralelo, alguns interferindo na fase de esteatose simples.

A esteatose não é sempre quiescente, porque as grandes concentrações intra-hepáticas de ácidos gordos livres e a saturação da beta-oxidação mitocondrial, tornaria os hepatócitos susceptíveis a uma segunda agressão na qual podem intervir factores adicionais que provocariam o *stress* oxidativo e a peroxidação lipídica, originando um elevado fluxo de electrões á cadeia respiratória mitocondrial e um aumento da produção dos radicais livres de oxigénio (ROS). Por outro lado nas situações de exagerado metabolismo dos ácidos gordos no fígado, os ROS podem também resultar da beta-oxidação ao nível dos peroxissomas e da ómega-oxidação mitocondrial, vias alternativas, para dispor dos ácidos gordos livres, utilizando os citocromos P450 (CYP2E1, CYP4A) (32). Vários estudos têm mostrado que nos doentes com NASH existem alterações ultra-estruturais das mitocóndrias, diminuição da actividade dos complexos mitocondriais, deficiência na produção de ATP mitocondrial (o aumento das proteínas UCP-2, responsáveis pelo *uncoupling* na cadeia respiratória), que também conduzem á produção de ROS (32-33). O *stress* oxidativo ou sobrecarga oxidante ocorre quando a produção de pro-oxidantes excede os mecanismos antioxidantes do fígado. A sobrecarga oxidante pode acarretar peroxidação lipídica, que desencadeia a activação das células estreladas e a necrose dos hepatócitos, contribuindo para a progressão da lesão hepática e da fibrose.

A produção de citocinas está aumentada na NASH e nela podem estar envolvidos vários factores; é importante o efeito dos ROS nos vários tipos de células do fígado e nos adipócitos. Este facto deve-se á capacidade de activação que tem os ROS sobre factores de transcrição, fundamentalmente o factor nuclear kB (NFkB). Este factor encontra-se normalmente na sua forma inactiva

porque está unido a uma proteína IKK. Os ROS tem a capacidade de activar a enzima IKK- $\beta$  que vai desacoplar o NF $\kappa$ B da IKKB portanto este factor fica livre de migrar para o núcleo e iniciar processos de transcrição. Estes processos determinam a formação de varias citocinas, como o TNF- $\alpha$ , o factor de crescimento tumoral beta (TGF- $\beta$ 1), o ligando *Fas* e a interleucina 8 (IL-8). Por sua vez cada uma destas citocinas pode desencadear outros processos em cascata ou directamente intervir na lesão hepatica. O TNF alfa e o TGF-  $\beta$ 1 podem iniciar a morte celular programada (apoptose) ao activar as caspases, enzimas responsáveis pela execução da mesma. O TGF- $\beta$  1 pode intervir na formação dos corpos hialinos de *Mallory* e activar a síntese do colagénio pelas células estreladas e a IL-8 é um potente activador dos granulócitos neutrófilos (32). Em situações de activação do NF- $\kappa$ B, os hepatócitos podem sintetizar o ligando *Fas*, segrega-lo para o exterior e este ao actuar sobre os receptores *Fas* de outros hepatócitos desencadear a sua apoptose.

Um aumento dos níveis dos ácidos gordos livres, além de serem mediadores da resistência à insulina e actuarem na sobrecarga oxidante, podem também ter uma hepatotoxicidade directa, levando à lesão hepatocelular na NASH (34,35). É o tema actual de lipotoxicidade hepática que foi abordado na reunião do Estoril e tema de um curso monotemático na reunião da AASLD em Boston em 2004.

A leptina é uma proteína primariamente derivada dos lipócitos que regula o apetite e o consumo da energia. A leptina promove a resistência à insulina e contribui para o *stress* oxidativo e para aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias. A leptina pode ter um papel na fibrogénese da NASH e ser um potencial terceiro *hit* que explique porque razão certos doentes de NASH desenvolvem progressão da fibrose e evoluem para cirrose. A

leptina produzida também pelas células estreladas activadas pode contribuir para a fibrose hepática quer directamente quer via TGF- $\beta$ 1 (36). Valores elevados de leptina têm sido encontrados em doentes com NASH mas o seu significado não está ainda esclarecido (37-38). Hiperleptinemia crónica não significa necessariamente aumento da actividade da leptina. É provável que as células estreladas hepáticas possam com o tempo tornar-se refractárias aos efeitos da leptina ou que o desenvolvimento da cirrose implique a presença de outros factores.

Uma outra citocina, também produzida pelos adipócitos, tem um efeito antagónico da leptina, e portanto representa um mecanismo de defesa aos processos envolvidos na segunda agressão. A adiponectina é uma adipocina favorável porque: 1) antagoniza o TNF- $\alpha$  e 2) actua através dos seus receptores celulares para limitar a entrada dos ácidos gordos nos hepatócitos, aumentar a oxidação dos ácidos gordos e a exportação de lipidos destas células. A adiponectina é também um potente agente sensibilizador da insulina. Esta é uma área de investigação neste momento (39-41).

Procurámos resumir os dados actuais que foram apresentados na reunião da EASL do Estoril em Setembro de 2004 e que sugerem que os tratamentos específicos para a NAFLD devem ter alvos bem definidos e relevantes: a resistência a insulina, o desequilíbrio das citocinas, apoptose hepática e a fibrose. Trabalhos recentes da Unidade de Hepatologia (HSM e IMM) em colaboração com a Prof.<sup>a</sup> Doutora Cecília Rodrigues (Faculdade de Farmácia de Lisboa) abrem possibilidades de novos agentes anti-apoptose poderem ser no futuro um das abordagens te-rapêuticas em certos doentes de NASH (42). Como acontece noutras doenças hepáticas crónicas provavelmente a melhor estratégia será individualizar o tratamento e fazê-lo *a la carte*.

∴

## II - CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

### Manifestações Clínicas

A apresentação clínica na NAFLD é muito variável mas a maioria dos doentes está assintomática e é referenciada habitualmente por elevação persistente das aminotransferases séricas. Os sintomas que têm sido descritos em associação com a doença hepática esteatósica não alcoólica incluem uma dor vaga (desconforto) no hipocôndrio direito, cansaço e mal-estar. Na prática clínica a suspeita de NAFLD levanta-se porque se detecta uma elevação das aminotransferases séricas ou se encontra uma hepatomegalia durante a avaliação por suspeita de doença hepática ou de outra situação médica.

A hepatomegalia tem sido descrita em percentagens variáveis nas diferentes séries publicadas e pode atingir 75 %. Os estigmas de doença hepática crónica como os angiomas faciais, eritema palmar, esplenomegalia ou ascite são raros, excepto nos doentes que têm cirrose hepática (1,43-44).

A alteração dos testes hepáticos pode encontrar-se em cerca de 50% dos doentes com esteatose simples e está presente em 80% dos que têm formas mais avançadas de doença. O habitual é uma elevação ligeira da ALT e/ou AST com valores que raramente excedem 10 vezes o

## Actualização

valor normal. A ALT é geralmente mais elevada do que a AST, em contraste com o padrão de transaminases que se encontra na doença hepática alcoólica. A fosfatase alcalina e a GGT podem estar elevadas, mas a bilirrubina sérica, o tempo de protrombina e a albumina estão geralmente normais, excepto quando existe cirrose. Cerca de 25% dos doentes com NAFLD podem ter títulos elevados do anticorpo anti-nuclear ( $> 1/320$ ). O anticorpo anti-mitocôndria e os marcadores serológicos de hepatite B e C são negativos. A ceruloplasmina e a  $\alpha$ -1-antitripsina são normais. O valor do ferro sérico e os depósitos de ferro no fígado podem estar elevados em doentes com NAFLD, mas a hemocromatose genética é rara. É importante sublinhar que não há uma correlação entre a clínica e o laboratório com a gravidade da NAFLD (44-5). Os métodos de imagem são importantes na avaliação dos doentes suspeitos de NAFLD. A ecografia hepática, que é o método mais usado, pode mostrar um fígado "brilhante" devido ao aumento da ecogenicidade do fígado, em contraste com o parênquima renal, sugestivo de esteatose hepática. Também se pode notar uma acentuação das estruturas vasculares. Um estudo recente avalia a utilidade da imagiologia na NAFLD e mostra que a ecografia e a TAC tem elevada sensibilidade (100% e 93%) para detectar a presença de  $> 33\%$  de gordura hepática, com um valor preditivo positivo de 62 e 76%, respectivamente (46). Contudo nenhum destes métodos imagiológicos, incluindo a própria ressonância magnética nuclear, permite distinguir a esteatose da esteatohepatite, nem avaliar a presença ou ausência de inflamação ou de fibrose. Na prática clínica a ecografia é útil para sugerir o diagnóstico de NAFLD, mas não permite predir a gravidade da doença e nem substituiu a biópsia hepática no diagnóstico da NASH.

### Histologia

A esteatose hepatocelular é a característica dominante da NAFLD, principalmente na forma macrovacuolar, com um único vacuolo de gordura a deslocar o núcleo, ou com pequenas gotículas bem definidas intracitoplasmáticas. Podem observar-se grupos de hepatócitos com esteatose microvacuolar (46) A acumulação da gordura começa na região acinar 3 e nos casos mais graves pode ocupar todo o lóbulo. Não há contudo um critério uniforme para a avaliação da esteatose. De maior relevância é não existirem critérios histológicos estritos para definir qual é a quantidade mínima de gordura no fígado para ser considerada "patológica". Também não parece haver um consenso entre anatomopatologistas quanto aos critérios mínimos para definir a NASH. Este problema será abordado na intervenção da Dra. Maria Augusta Cipriano.

A dificuldade em diferenciar a NASH da esteatohepatite alcoólica na histologia e o reconhecimento de que certas doenças específicas estão associadas com NAFLD e NASH foram temas abordados na conferência do Estoril. A classificação de Elisabeth Brunt para elaborar um exame histopatológico da NAFLD (47) parece ter apoio em muitos especialistas, e foi revista por Dina Taniakos. O termo esteatohepatite seguido da situação clínica a que está associada quando conhecida (por exemplo, diabetes, obesidade, hiperlipidemia, etc.) pode ser mais apropriado no diagnóstico histopatológico. O significado das formas de fibrose portal isolada em doentes de obesidade mórbida (48) não está esclarecido e é uma área de investigação futura. Segundo os autores desta interessante observação a fibrose portal sem outras alterações poderia ser o precursor da NASH na obesidade mórbida.

### Diagnóstico

A maioria dos doentes com NAFLD é avaliada porque se apresenta com aminotransferases elevadas, hepatomegália, ou ambas. Muitas vezes o que alerta o clínico e preocupa o doente é a elevação da GGT, tradicionalmente associada com a lesão hepática alcoólica e não se valoriza o quadro persistente de elevação das aminotransferases. Muitas vezes a elevação das transaminases é flutuante (49). É essencial na avaliação inicial destes doentes excluir outras causas de doença hepática o que implica realizar uma combinação de testes hepáticos, outros exames laboratoriais e exames imagiológicos. Os estudos laboratoriais devem incluir sistematicamente um perfil hepático completo, hemograma e plaquetas, AgHBs, anti-VHC, auto-anticorpos (ANA, AMA, AML), estudo dos parâmetros do metabolismo do ferro, a ceruloplasmina nos doentes jovens e a  $\alpha$ -1-antitripsina. O primeiro exame de imagem é a ecografia que pode mostrar um aumento de ecogenicidade e uma maior visualização dos vasos intra-hepáticos, mas a ausência destes achados não exclui o diagnóstico de NAFLD. A especificidade da tomografia axial computadorizada é maior mas o custo é mais elevado e não permite distinguir a esteatose da NASH.

Um aspecto importante no diagnóstico é distinguir a NAFLD da doença hepática alcoólica, o que nem sempre é fácil. Como demonstrou a nossa experiência na Unidade de Hepatologia (HSM), e depois confirmada por outros centros, no doente ambulatorio não há testes clínicos, bioquímicos ou imagiológicos que distingam uma situação da outra (44), e mesmo do ponto de vista histopatológico há poucas, e por vezes, não há diferenças entre a NASH e a hepatite alcoólica. Portanto o diagnóstico de NAFLD só se pode aceitar na ausência de



## Actualização

um consumo significativo de álcool (definido nos trabalhos mais recentes como menos de 10 g/dia na mulher e menos de 20 g/dia no homem). Deve ser sempre obtida uma história detalhada do consumo das bebidas alcoólicas, do doente e dos familiares.

O papel da biópsia hepática para fazer o diagnóstico de NAFLD tem sido muito debatido (50-57). A grande maioria dos clínicos não hepatologistas considera o diagnóstico de NAFLD um diagnóstico de exclusão quando os exames laboratoriais não indicam outra causa de doença hepática crónica e um exame radiológico mostra evidência de esteatose hepática. É evidente que a maioria dos doentes com NAFLD não realizam a biópsia hepática para confirmar o diagnóstico. O principal argumento contra o uso de rotina da biópsia hepática para diagnosticar NAFLD é que os achados da biópsia hepática não vão afectar o tratamento da maioria dos doentes, porque as opções terapêuticas são ainda limitadas. A biópsia hepática é um método invasivo, não totalmente isento de riscos e os benefícios em termos do doente podem ser no mínimo duvidosos. Por outro lado, os estudos clínicos e epidemiológicos mostram que o tamanho da população em risco de NAFLD é muito grande, e existem naturalmente constrangimentos à disponibilização da logística e dos efectivos médicos para biopsiar todos os candidatos, o que vai implicar uma selecção.

Skelly e col. estudaram 354 indivíduos com valores elevados da ALT e nos quais tinham sido excluídas as causas mais frequentes de doença hepática (55). Depois da biópsia verificaram que 66% dos doentes tinham esteatose ou NASH. Contudo em 19% encontraram um diagnóstico alternativo e 6% tinham uma histologia normal. Este e outros trabalhos posteriormente realizados mostram que um diagnóstico clínico assente na exclusão e na imagiologia pode falhar em cerca de 30% dos casos. Outros argumentam que ter o diagnóstico preciso não vai alterar a atitude clínica. Este aspecto foi estudado por Sorbi e col. na Clínica Mayo (56). Seleccionaram 36 doentes com ALT persistentemente elevada e que não tinham diagnóstico depois de esgotados os métodos não invasivos. Para cada doente os autores estabeleceram um diagnóstico mais provável e uma estratégia terapêutica antes de realizar a biópsia hepática. Depois de efectuada a biópsia reavaliaram os diagnósticos e os tratamentos propostos, e verificaram que a informação obtida na biópsia hepática alterou o diagnóstico em 14%, reduziu a monitorização laboratorial em 36 % e mudou as recomendações terapêuticas em 30%.

O argumento a favor de realizar a biópsia hepática em todos os doentes com possível NAFLD apoia-se em várias linhas de evidência: 1) o valor predizente positivo de uma avaliação não invasiva é fraco, (2) não existe boa correlação entre os aspectos clínicos, laboratoriais e his-

tológicos na NAFLD, 3) a biópsia hepática é o único teste diagnóstico que pode, com segurança, identificar e quantificar a esteatose hepática, inflamação, necrose e fibrose e 4) o estágio histológico da NAFLD é o melhor indicador do prognóstico. Por outro lado, o conhecimento da história natural e do tratamento da NAFLD tem sido prejudicado pela falta de dados histológicos. Por todas estas razões, muitos hepatologistas recomendam a biópsia hepática em todos os doentes com um diagnóstico provável de NAFLD.

A melhor estratégia clínica provavelmente encontra-se entre estas duas opções extremas e foi esta em parte a recomendação da conferência sobre NASH do Estoril. O diagnóstico de certeza implica sempre a biópsia hepática, mas este talvez não seja necessário em todos os doentes. A melhor atitude envolve a selecção dos doentes que mais podem beneficiar da biópsia hepática, ou seja aqueles nos quais exista outra evidência de maior risco de progressão para cirrose e nos quais a biópsia hepática pode vir a ter impacto no tratamento e na monitorização.

Alguns estudos recentes já identificaram factores predizentes das formas mais avançadas de NAFLD em populações seleccionadas (1,58-61). Embora a generalização destes estudos possa ser contestada, os resultados podem ser usados para desenhar uma estratégia de abordagem ao papel da biópsia hepática na NAFLD (Quadro II). Doentes com obesidade, elevação persistente das aminotransferases mesmo no contexto de um bom controle da glicémia e do emagrecimento, doentes mais idosos, múltiplos componentes da síndrome metabólica, AST/ALT <1, alterações marcadas de outras provas hepáticas, sinais ou sintomas de hipertensão portal, são os que têm maior probabilidade de terem uma doença avançada ou risco de mais rápida progressão. A biópsia hepática nestes doentes pode fornecer informação útil que conduza a estratégias de tratamento mais agressivas e a participação em ensaios clínicos de novas terapêuticas. Os recentes avanços em métodos não invasivos, quer bioquímicos, como a construção dos índices predizentes (*scores*) de fibrose hepática, quer elastográficos, caso do

### Quadro II - Factores predizentes da fibrose na NAFLD

#### Parâmetros clínicos

- Idade avançada (> de 50 anos)
- Obesidade
- Diabetes *mellitus* / resistência à insulina
- Hipertensão

#### Parâmetros laboratoriais

- AST/ALT > que 1
- Triglicéridos > a 1.7mmol/L
- ALT > a 2 x o limite do normal

#### Parâmetros histológicos

- Grau da esteatose
- Actividade necroinflatória (balonização, necrose)
- Presença de ferro corável

## Actualização

Fibroscan®, que determina a rigidez do fígado, são promissores, mas não têm ainda a aplicabilidade clínica para substituir a biópsia hepática (62-64).

Vários trabalhos recentes sugerem que o carcinoma hepatocelular pode ser uma complicação da NAFLD (18,65-68). Em ratinhos geneticamente obesos ob./ob., deficientes em leptina e que raramente desenvolvem cirrose, existe uma incidência aumentada do carcinoma hepatocelular semelhante ao que acontece entre os doentes diabéticos e obesos; a sugestão é de que seriam as anomalias metabólicas, bem estudadas no modelo experimental em causa, que facilitariam a progressão da NASH para o carcinoma hepatocelular. Em doentes com cirrose criptogénica detectou-se uma maior incidência do carcinoma hepatocelular que nos cirróticos de etiologia vírica ou alcoólica, o que sugeriu que o carcinoma hepatocelular fosse uma complicação tardia relacionada com a NASH, face às observações de Caldwell (23). Contudo os estudos mais recentes mostram uma asso-

ciação entre a diabetes e o carcinoma hepatocelular na presença da infecção pelo VHB, VHC ou cirrose alcoólica (66-68). Este facto sugere que a diabetes possa ser apenas um marcador de hepatopatia avançada com maior probabilidade de progredir para carcinoma hepatocelular. As investigações mais recentes de Ana Mae Diehl, na Carolina do Norte, mostram aumento de células progenitoras (ou células ovais) no fígado de doentes com NAFLD e perturbações da imunidade inata, que levantam outras possibilidades de carcinogénese no doente com esteatose e resistência à insulina (69). Por outro lado, existem modelos experimentais de lesão mitocondrial crónica, associados a sobrecarga oxidante e acumulação intra-hepática de células ovais que desenvolvem carcinoma hepatocelular (69,70). É pois previsível que nos próximos anos se possa registar um aumento da incidência do carcinoma hepatocelular complicando a NASH resultado da epidemia da obesidade e das alterações metabólicas associadas.



### III - TRATAMENTO

#### Opções de Tratamento

A decisão de intervir nos doentes com NAFLD, principalmente nos que tem NASH, tem por objectivo actuar sobre a lesão hepática e evitar a sua progressão para a fibrose avançada, a cirrose e até o carcinoma hepatocelular. A informação sobre a história natural da NAFLD e NASH é ainda limitada, pelo que as recomendações terapêuticas actuais não são baseadas na evidência de estudos controlados e prospectivos (1,71).

#### Devem Ser Tratados os Doentes Com Esteatose Simples?

Embora a maioria dos doentes com esteatose simples não tenha risco de progredir, alguns doentes com esteatose isolada (principalmente os que tem a síndrome metabólica) podem estar sujeitos a agressões adicionais na sua evolução clínica e progredir para NASH (21-22). Na ausência de trabalhos que estabeleçam a eficácia clínica das várias intervenções propostas para estes doentes, melhorar as condições associadas com a síndrome metabólica é uma recomendação aceite. São necessários estudos de seguimento prolongado da história natural destes doentes bem como novas opções terapêuticas.

#### Quais as Opções Terapêuticas para os Doentes com NASH ?

Não existe uma opção terapêutica óptima para a NASH (Quadro III). Estes doentes apresentam muitas vezes situações clínicas associadas, como a obesidade, intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão que fazem parte da síndrome metabólica e que por si constituem um risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovascu-

#### Quadro III - Opções terapêuticas para a Esteatohepatite Não Alcoólica

##### Diminuir a Resistência à Insulina

- Exercício físico
- Emagrecimento
- Dieta
- Cirurgia bariátrica
- Bloquear a absorção de calorias

##### Medicamentos

- Metformina
- Tiazolidinedionas

##### Agentes citoprotectores

- Vitamina E
- Acido ursodesoxicólico
- Betaína

##### Agentes para diminuir os lípidos

- Estatinas
- Fibratos

Adaptado de Neuschwander-Tetri BA (71)

lar. Justifica-se tratar estas doenças associadas com o duplo objectivo de reduzir o risco cardiovascular e impedir a progressão da lesão necro-inflamatória hepática. Quando o NASH é secundário a uma causa bem definida, como medicamentos, hepatotoxinas ou uma doença médica específica, é importante retirar esse agente tóxico ou tratar essa doença associada. Nas formas de NASH primário, quase sempre associado a resistência à insulina, as principais medidas são as modificações do estilo de vida e depois a associação de agentes para corrigir a resistência à insulina.

### Tratamento das Doenças Associadas

O emagrecimento melhora a sensibilidade à insulina, e alguns casos de NASH podem melhorar com a perda de peso. Uma perda de peso gradual quando obtida e sustentada melhora a lesão hepática, mas as dietas de muito baixo teor calórico podem agravar a histologia hepática e devem ser evitadas. A melhoria das provas hepáticas, principalmente as aminotransferases, é quase universal nas crianças obesas e nos adultos após a redução do peso (72-75). Os regimes de emagrecimento devem ser individualizados para cada doente e estes regimes devem incluir não só a dieta, mas o exercício físico (1,71), medicações anti-obesidade, como o orlistat (76), e a cirurgia da obesidade (77), isoladas ou em combinação.

Não existem estudos clínicos controlados e randomizados sobre o controlo do peso como tratamento da NASH. Muitos dos trabalhos publicados referem-se a pequenas séries clínicas, ensaios não randomizados, estudos retrospectivos e casos clínicos. Embora a maioria dos estudos mostre uma melhoria das enzimas hepáticas com a redução do peso, a grande maioria dos trabalhos não apresenta os resultados seriados da histologia hepática (71). É difícil de convencer, mesmo no contexto de um ensaio terapêutico, os doentes a repetir a biópsia hepática quando estes não têm queixas e as provas hepáticas estão normais ou minimamente alteradas. Por outro lado, não existe um consenso entre os especialistas sobre qual deve ser o ritmo apropriado da perda de peso e a composição específica da dieta para doentes com NASH. As recomendações recentemente propostas por um painel de especialistas norte-americanos para os doentes com NASH são geralmente aceites (78). Este painel recomenda como objectivo inicial uma perda de peso de 10% do valor basal nos primeiros 6 meses, ou seja cerca de 0,5 a 1 Kg por semana. Se obtiverem resultados recomenda-se uma reavaliação do doente para iniciar ou não uma perda de peso para atingir o peso ideal. Melhorar a sensibilidade à insulina com modificações do estilo de vida ou medicamentos melhora geralmente os níveis da glucose e o perfil lipídico nos doentes com

diabetes e hiperlipidemia. De acordo com os conceitos actuais da fisiopatologia da NASH é de esperar que aumentando a sensibilidade à insulina, que está diminuída na grande maioria dos doentes, se melhore a lesão hepática mas nem sempre na clínica o controlo adequado da glucose e do perfil lipídico se acompanha de melhoria da patologia hepática. Vários medicamentos com diferentes propriedades e diferentes mecanismos de acção estão propostos para o tratamento da NASH e estão actualmente a ser avaliados. A maioria só foi ainda avaliada em pequenos estudos piloto de um ano de duração ou menos tempo. Consideraremos seguidamente os medicamentos que tem sido mais estudados e a posição actual sobre o seu interesse na prática clínica.

### Medicamentos que Diminuem a Resistência à Insulina

A resistência à insulina é uma presença consistente nos doentes com NAFLD. Por esta razão, vários agentes que melhoram a sensibilidade à insulina têm sido avaliados no tratamento da NASH. Os mais estudados são a metformina e as tiazolidinedionas que actuam como ligando dos PPAR-gama (ligando com grande afinidade para os receptores gama do peroxisoma proliferante activado).

A metformina é uma biguanida que diminui a produção hepática da glucose e desvia os ácidos gordos da síntese dos triglicéridos para a beta-oxidação nas mitocôndrias. A metformina reduz assim a hiperinsulinémia e aumenta a sensibilidade do fígado à insulina, sem risco de hipoglicémia. É usada como anti-diabético oral. No modelo do ratinho ob./ob. a metformina mostrou ser eficaz em reduzir a hepatomegália, diminuir a esteatose e melhorar as alterações enzimáticas, provavelmente através da redução da expressão hepática do TNF- $\alpha$ , uma citoquina que induz a resistência à insulina e provoca lesões necro-inflamatórias semelhantes à NASH (79). Num ensaio clínico aberto, o tratamento com metformina (na dose de 500 mg, duas vezes por dia durante 4 meses) foi avaliado em 14 doentes com NASH e 6 doentes que recusaram o tratamento foram usados como controlos. Este estudo pioneiro de Marchesini (80) demonstrou que a metformina reduzia a hepatomegália, aumentava a sensibilidade à insulina e normalizava os valores da ALT em 50% dos casos. A suspensão do tratamento associava-se com a elevação da ALT para valores pré-tratamento. Não se observaram alterações no grupo de controlo. Um estudo randomizado recente comparou o efeito da metformina (850 mg) e dieta *versus* uma dieta de restrição calórica e lipídica durante 6 meses em doentes com NASH e mostrou uma melhoria significativa dos valores da ALT e da resistência à insulina no grupo que recebeu a metformina (81). Embora mais doentes no grupo da metformina tivessem mostrado melhoria da actividade necroinflamatória hepática em com-

## Actualização

paração com o grupo que só fez a dieta, não se encontraram diferenças significativas entre os dois grupos. Durante um seguimento pós-tratamento de 6-12 meses não se observou o retorno das ALT aos valores pré-tratamento. A metformina está actualmente a ser avaliada num grande estudo controlado *versus* placebo.

As tiazolidinedionas melhoram a sensibilidade à insulina no tecido adiposo. Num estudo piloto realizado por Caldwell (82) em doentes com NASH a troglitazona normalizou as aminotransferases em 7 de 10 doentes num tratamento de 3-6 meses de duração sem efeitos na histologia. A troglitazona foi retirada do uso clínico como antidiabético porque apareceram casos fatais de lesão hepatocelular do tipo idiossincrático. Outras tiazolidinedionas, de segunda geração, a pioglitazona e a rosiglitazona, foram recentemente introduzidas no mercado, como antidiabéticos orais. Não se demonstraram até ao momento lesões hepáticas graves. A administração de 45 mg diários de pioglitazona a 11 doentes com diabetes *mellitus* tipo II durante 6 semanas provocou uma elevação da adiponectina plasmática, uma diminuição da gordura hepática e uma melhoria da sensibilidade hepática e periférica à insulina, sugerindo que este agente pode ter um papel importante na mobilização da gordura hepática (83). Num estudo mais recente em doentes com NAFLD, a pioglitazona, na dose de 30 mg/dia durante 48 semanas, diminuiu significativamente a ALT, que se tornou normal em 72% dos doentes (84). A histologia hepática mostrou uma melhoria da esteatose, da necrose hepática, e da fibrose. Os estudos de ressonância magnética nuclear do fígado mostraram uma diminuição do volume hepático e da quantidade da gordura hepática. Muitos doentes registaram melhoria da sensibilidade à insulina, avaliada por testes de tolerância à glicose, oral e endovenoso. Num grande ensaio, a rosiglitazona na dose de 4 mg duas vezes por dia durante 48 semanas, foi testada em doentes de NAFLD obesos (50% com intolerância à glicose ou diabetes). Em 45% dos doentes observou-se uma melhoria da actividade inflamatória na biópsia hepática e uma quase completa normalização das transaminases no final do tratamento (85). Contudo 6 meses mais tarde a ALT voltou a subir aos níveis existentes antes do tratamento. Também se demonstrou uma melhoria significativa da sensibilidade à insulina. Não se observaram efeitos adversos. A rosiglitazona e a pioglitazona parecem ser seguras, mas existe ainda alguma reserva quanto à sua utilização a longo prazo em doentes com NASH. Por outro lado a administração prolongada destas tiazolidinedionas associa-se a um aumento do peso e uma redistribuição da gordura de localizações centrais para periféricas.

Em conclusão, os fármacos sensibilizadores da insulina parecem ser os agentes mais promissores para o trata-

mento da NASH. De momento, o mais utilizado na clínica é a metformina, principalmente nos doentes que tem intolerância glicose ou diabetes. As glitazonas têm o inconveniente de induzir aumento de peso o que num tratamento prolongado pode ser um inconveniente.

Estes agentes são também potencialmente hepatotóxicos e o seu uso em doentes de NASH deve ser considerado experimental e está reservado aos ensaios clínicos.

## Agentes Citoprotectores

### *Antioxidantes*

A vitamina E melhora as enzimas hepáticas nas doses de 400-1200 mg/dia em doentes com NAFLD e também em certos modelos experimentais de NASH. A vitamina E pode ser benéfica porque protege as estruturas celulares da agressão dos radicais livres e de produtos reactivos da peroxidação lipídica. Outro efeito para melhorar a progressão da NASH estaria relacionado com a modulação de citocinas, inibindo a expressão intra-hepática do TGF- $\beta$ , implicado na fibrogenese. A vitamina E é bem tolerada, de administração oral e de baixo custo pelo que a sua utilização em doentes com NAFLD parece atractiva. A vitamina E foi testada em dois pequenos estudos piloto. Lavine tratou 11 crianças obesas e NAFLD com vitamina E (400 a 1200 UI/dia). Esta intervenção melhorou os testes bioquímicos em todas as crianças sem perda de peso e algumas voltaram a ter testes hepáticos anormais depois de suspender a vitamina E (86). Num estudo piloto em adultos, Hasegawa verificou que a vitamina E (300 UI/dia) administrada a 12 doentes com NASH e 10 com NAFLD durante 12 meses reduzia o nível das enzimas hepáticas em comparação com os valores basais (87). Na histologia notou-se uma melhoria da inflamação e da fibrose em 7 de 9 doentes com NASH que realizaram biópsia hepática no final do tratamento. Num ensaio controlado e randomizado, a vitamina E (1000 UI/dia) em combinação com a vitamina C (1gr/dia) foi avaliada em 23 doentes com NASH e aos 6 meses observou-se uma melhoria do grau de fibrose no grupo tratado em comparação com os valores basais, mas não se demonstrou diferença significativa entre os dois grupos (88).

A betaína é um outro antioxidante que impede a acumulação da gordura nos hepatócitos. A betaína é um metabolito da colina e em ratinhos alimentados com álcool aumenta os níveis da S-adenosilmetionina e protege o fígado do depósito de triglicéridos e do *stress* oxidativo (89). A betaína foi administrada durante um ano em 10 doentes com NASH. Todos os doentes melhoraram as enzimas hepáticas e alterações histológicas (esteatose, necro-inflamação fibrose) melhoraram ou mantiveram-se inalteradas (90). Como não foi usado um



grupo controlo este facto limita a importância destas observações.

### **Acido Ursodesoxicólico**

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é um ácido biliar hidrofílico com propriedades citoprotectoras e imunomoduladoras e já demonstrou em estudos piloto que melhora ou normaliza as enzimas hepáticas. Baseado nestes resultados foi delineado por investigadores da Mayo Clínic um ensaio randomizado, duplamente cego e controlado com placebo em doentes com NASH. Cento e sessenta e seis doentes com NASH, diagnosticada por biópsia hepática, foram randomizados em dois grupos comparando o AUDC 13-15 mg/Kg/dia *versus* placebo durante um período de dois anos de tratamento (91). Não se demonstraram no final do estudo diferenças significativas no grau de esteatose, inflamação e fibrose nos dois grupos. Em conclusão, o AUDC nesta dosagem em adultos obesos com NASH não mostrou ser diferente do placebo. São necessários novos estudos randomizados e controlados que incluam um maior número de doentes, provavelmente utilizando doses mais altas (15-20 mg/Kg/dia) e mantidas durante períodos mais prolongados.

### **Medicamentos para Reduzir os Lípidos**

Os fármacos que reduzem os lípidos no sangue periférico têm sido também avaliados em doentes com NASH. Um ensaio randomizado com o gemfibrozil na dose de 600mg/dia durante 4 semanas em 46 doentes com NASH mostrou uma melhoria das enzimas hepáticas, o que não se observou nos controlos. Não foi realizada a biópsia hepática para determinar os efeitos na histologia (92). O clofibrato não demonstrou qualquer efeito em doentes com NASH num estudo piloto (93). O bezafibrato em dois doentes com cancro da mama que desenvolveram NASH pelo tamoxifeno induziu melhoria da ALT e desaparecimento da esteatose hepática na ressonância magnética nuclear (94). Este fármaco ao actuar, como ligando do receptor alfa do peroxissoma proliferante activado, poderia compensar a insuficiente beta-oxidação mitocondrial nos doentes com NASH. O probucol, um hipolipemiante com propriedades antioxidante, administrado em 27 doentes com NASH na dose de 500 mg/dia durante 6 meses, demonstrou uma diminuição significativa das ALT (95). Tratou-se de um estudo não controlado e não se realizaram biópsia hepática pós-tratamento. A atorvastatina mostrou resultados promissores, sugerindo que os inibidores da redutase do 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A podem ser úteis na terapêutica da NASH (96).

Um problema clínico frequente é a questão do uso das

estatinas em doentes com NAFLD ou NASH. Como não existe evidência que as estatinas possam aumentar a lesão hepática causada pela NASH, a maioria dos hepatologistas permite o uso de estatinas em doentes com elevação das aminotransferases atribuída a NASH quando estes fármacos estão indicados, aconselhando uma monitorização regular das enzimas e a suspensão da estatina se estes valores aumentam acima dos valores basais (97). Neuschwander-Terri, um especialista de NASH, levanta num artigo recente a possibilidade das estatinas, que têm múltiplos efeitos na inflamação em geral, poderem ter acção por essa via na terapêutica da NAFLD (71). Os metabolitos do colesterol desempenham um papel importante na regulação dos sinais intracelulares. Moléculas de sinalização como o *ras* precisam de ancorar na membrana celular para activação, e este é um processo dependente de metabolitos do colesterol. As estatinas, interferindo com a síntese do colesterol, podem ter efeitos potencialmente benéficos ao travar a sinalização pró-inflamatória, que por sua vez influencia a resposta necro-inflamatória ao excesso de gordura nos hepatócitos. Esta conceptualização teórica exige mais investigação básica e a confirmação em estudos clínicos.

### **Transplantação Hepática**

Pode estar indicada em doentes com cirrose hepática associada a NASH em estádios terminais (98). Alguns doentes com NASH e cirrose hepática tem co-morbilidades que de certo modo contra-indicam ou limitam a utilidade da transplantação hepática. Contudo, a transplantação hepática representa a única alternativa terapêutica para os doentes com NASH em fase avançada e doença hepática descompensada. Embora a evolução do transplante nestes doentes seja boa deve saber-se que a NASH pode recorrer no alo-enxerto (99). As causas desta recorrência não são conhecidas mas provavelmente são múltiplas, incluindo a hipertrigliceridemia, a obesidade, a diabetes e a terapêutica corticoide.

### **Considerações Gerais**

Apesar de ensaios clínicos preliminares de agentes que interferem em diferentes mecanismos da patogenia da NASH demonstrarem efeitos benéficos, não existem actualmente terapêuticas aprovadas para estes doentes e com maior razão para o grupo mais alargado das situações incluídas na NAFLD.

A redução gradual do peso é um primeiro passo útil na terapêutica dos doentes com NASH. Outro aspecto a considerar é um esforço concertado para manter um controlo da glicémia e do perfil lipídico. Os doentes de NASH com fibrose mais avançada na biópsia hepática



## Atualização

têm pior prognóstico e devem ser monitorizados regularmente. Manter o controle dos distúrbios metabólicos se existem e propor a inclusão destes doentes em ensaios terapêuticos para avaliar o benefício de novos fármacos é uma recomendação aceita. A terapêutica farmacológica específica é promissora, mas são necessários os resultados de ensaios controlados para definir a vantagem e a segurança da administração prolongada dos vários agentes referidos nesta revisão. De momento nenhum destes medicamentos deve ser recomendado fora do contexto de ensaios clínicos.

Os progressos sobre a fisiopatologia molecular da NAFLD que se registam a um ritmo impressionante vão permitir desenvolver outras estratégias e novos fármacos para o controle da NAFLD e a terapêutica da NASH. Este facto não deve minimizar a importância das modificações do estilo de vida, uma dieta equilibrada e o exercício físico, que são de momento para a maioria dos doentes da NAFLD a melhor e a mais segura forma de tratamento.

## BIBLIOGRAFIA

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-140.
- Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-52.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
- Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, and Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur. J.Gastroenterol.Hepatol.* 2004; 16:1087-93.
- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-1449.
- Bedogni G, Miglioli L, Passalacqua M, Cortesi F, Battistini N, Tiribelli C, and Bellentani S. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver (NAFL) in the general population of Northern Italy. (Abstr). *J.Hepatol.* 2004; 40: 29.
- Ruhl CE, and Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferases activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:960-967.
- Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
- Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004;89:648-52.
- Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004;8:54-58
- Teli M, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
- Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)-two decades latter : are we smarter about its natural history ? *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:2042-47.
- Dam-Larsen F, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, Becker U et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-5.
- Marrero J, Fontana R, Su G, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-54.
- Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespeneide EE. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1496-1500.
- Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass N et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver disease in persons with newly diagnosed chronic liver disease *Hepatology* 2005; 41: 372-379.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease : a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies *J Hepatol* 2005; 42: 132-38.
- Ratziu V, Poynard T. NASH : a hidden and silent fibroser finally revealed *J Hepatol* 2005 , 42 :12-14.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespeneide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669.
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associate with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292
- Day CP, James OFW. Steatohepatitis : a tale of two "hits" ? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
- Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver : another feature of the metabolic syndrome ? *Clin Nutr* 1999 ; 18:353-358.
- Sjoholm A, Nystrom T. Endothelium inflammation and insulin resistance. *Lancet* 2005; 365: 610-612
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshashi F, Rizzo WB, Contos MJ et al, Non-alcoholic steatohepatitis association with insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;102:1183-1192
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behung C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-505.
- Ducluzeau PH, Fletcher LM, Vidal H, La ille M, Tavaré JM. Molecular mechanisms of insulin stimulated glucose uptake in adipocytes. *Diabetes Metab* 2002;28:85-92.
- Kaplan, LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115: 997-1001.
- Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:51-57.
- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chaco VP et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human non-alcoholic steatohepatitis. A pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659-1664.
- Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40:185-194.
- Romics L, Kodys K, Dolganiuc A, Graham L et al. Diverse regulation of NK-kB and peroxisome proliferator activated receptors in murine nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 40: 376-385
- Anania FA. Leptin, liver and obese mice-fibrosis in the fat lane. *Hepatology* 2002; 36: 246-248.

37. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis : a manifestation of lipotoxicity ? *Hepatology* 2002; 36 : 403-409.
38. Chalasani N, Crabb DW, Cummings OW, Kwo PY et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis ? *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 2771-2776.
39. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG et al. Beyond insulin resistance in NASH. TNF- $\alpha$  or adiponectin ? *Hepatology* 2004; 40:46-54.
40. Masaki T, Chiba C, Tatsukawa H, Yasuda T et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- $\alpha$  in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004 ; 40: 177-184
41. Czaja MJ. Liver injury in the setting of steatosis : crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatology* 2004; 40: 19-22.
42. Ribeiro PS, Cortez Pinto H, Sola S , Castro RE et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, activation of NF- $\kappa$ B in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastro* 2004;99:1708-1717.
43. Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107; 1103-1109.
44. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, de Moura. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-179.
45. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24:3-20.
46. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
47. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474.
48. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ et al. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects : a spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 40: 475-83.
49. Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. Fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:371.
50. McNair A. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) : why biopsy ? *Gut* 2002;51:898.
51. Laurin J. Motion-all patients with NASH need to have a liver biopsy : argument against the motion. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 722-726.
52. Talwalker JA. Motion-all patients with NASH need to have a liver biopsy : argument for the motion. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 718-721.
53. Hubscher SG. Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J Gastroenterol & Hepatol* 2004; 16: 1107-1116.
54. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease : is biopsy necessary ? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15: 539-543.
55. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35:195-199.
56. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henrey J, Lindor K. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastro* 200;95: 3206-3210.
57. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal results of liver function tests dealt in primary care ? Audit of yield and impact. *Brit Med J* 2001; 322: 276-278.
58. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993; 42: 548-551.
59. Angulo P, Keach JC, Batts KP , Lindor KD. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362
60. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic steatohepatitis : predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100
61. Gramlich T, Kleiner D, McCullough A, Matteoni C et al. Pathologic features associated with fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 196-199.
62. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R et al. Serum markers detect the presence of fibrosis : a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713
63. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
64. Ratziu V, Le Calvez, Imbert-Bismur F, Messous D, et al. diagnostic value of biochemical markers ( Fibrotest ) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;38:729A.
65. El-Serag H, Tran T, Everhart J. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-468
66. Regimbeau JM, Colombat M, Mogno P, Durand F et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : S69-S73
67. Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C et al. Excess risk of primary liver cell cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1472-1477.
68. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J med* 2003; 348: 1625-1638.
69. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003; 163: 1301-1311.
70. Santamaria E, Avila MA, Latasas UM, Rubio A et al. Functional proteomics of nonalcoholic steatohepatitis: mitochondrial proteins as targets of S-adenosylmethionine. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3065-3070.
71. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease. In " Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Diseases , 5th edition Theodore M Bayless and Anna Mae Diehl , 2005 B.C. Decker Inc. Hamilton , London , pag 671-674.
72. Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small bowel bypass. *N Eng J Med* 1970;282:829-834.
73. Eriksson S, Eriksson FK, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity : a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986;220:83-88.
74. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-107.
75. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.
76. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003;12:189-92.
77. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Simard S et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.
78. American Gastroenterological Association. AGA Medical Position Statement : Non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:1702-1705.
79. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Huckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.

## Atualização

80. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
81. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-44.
82. Caldwell SH, Hespeneiden EE, Redick JA, Iezzoni IC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastro-Enterol* 2001;96:519-525.
83. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies JJ, Glass L. Decreased plasma adiponectin concentrations are correlated to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone treated typ 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 200-206.
84. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
85. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
86. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediat* 2000;136:734-738.
87. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K et al. Diagnostic significance of measuring TGF beta 1 levels and effect of tocopherol in patients with NASH. *Gastroenterology* 1997; 112; 1278.
88. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-90.
89. Barak AJ, Beckenhauer HC, Badaksh S, Tuma DJ. The effect of betaine in reversing alcoholic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1100-1102
90. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre P, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-2717.
91. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
92. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:384
93. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
94. Salbara T, Onishi S, Ogawa Y et al. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; 353:1802
95. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi S et al. Probucof in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis : a double blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 414-418
96. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. ( Abstract ) *Gastroenterology* 2001;120: A544.
97. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity : focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41:690-695
98. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:686-93.
99. Czaja AB. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:185-186.



## QUANDO A ESTEATOHEPATITE NÃO-ALCOÓLICA (NASH) SE APRESENTA SEM FACTORES DE RISCO APARENTES, O QUE FAZER?

H. CORTEZ-PINTO

### CASO CLÍNICO

Trata-se de um homem de 47 anos, director comercial, casado, que se apresenta na Consulta de Hepatologia pela primeira vez, em 1997, por elevação das aminotransferases desde há 5 anos, que tinham persistido elevadas até à altura da Consulta. Quando questionado, o doente negava qualquer sintomatologia excepto um cansaço ligeiro. Nos antecedentes pessoais havia a referir apendicectomia aos 6 anos, existência de um rim em ferradura, asma em criança e cirurgia a hérnia discal 7 anos antes. Em relação aos hábitos alcoólicos, referia ingestão de 40 g álcool/dia, que tinha suspenso 2 anos antes, estando desde então abstémico. Referia a prática de desporto de forma regular e intensa, que tinha interrompido cerca de 10 anos antes. Negava ter hábitos tabágicos. Negava ingestão regular de medicamentos ou contacto com tóxicos. Nos antecedentes familiares: mãe com diabetes tipo 2 diagnosticada há cerca de 5 anos. Quanto ao exame objectivo, o doente apresentava-se com um bom estado geral, anictérico, sem estigmas de doença hepática ou de alcoolismo, com um peso de 90 kg e uma altura de 1,85 m, correspondendo a um índice de massa corporal - IMC ( $\text{Peso/Altura}^2$ ) de 26,3, e um perímetro da cintura de 96 cm. Foram realizadas avaliação laboratorial e ecografia abdominal. A avaliação laboratorial inicial revelou elevação das aminotransferases (AST/ALT - 74/192 U.I./L), e da gama-glutamyltransferase - 316 U.I./L, sendo normais: fosfatase alcalina - 126 U.I./L; bilirrubina total - 0,4, proteinograma: albumina - 4,9, gama-globulina - 0,8 g/dl, e tempo de protrombina - 100%. A ecografia abdominal foi considerada normal. Da investigação das outras causas de doença hepática, verificou-se que os marcadores dos vírus B e C eram negativos, a ceruloplasmina era normal assim como a alfa 1- antitripsina. Em relação aos parâmetros do ferro, estes eram normais: ferro/transferrina - 123  $\mu\text{g/dL}/322 \mu\text{g/dL}$  e ferritina - 226 ng/ml. Os auto-anticorpos revelaram um anticorpo anti-nuclear (ANA) e um anticorpo anti-mitocondrial (AMA) negativos, com um anticorpo anti-músculo liso (AML) positivo.

### QUAL O DIAGNÓSTICO? COMO DEVE SER ESTABELECIDO?

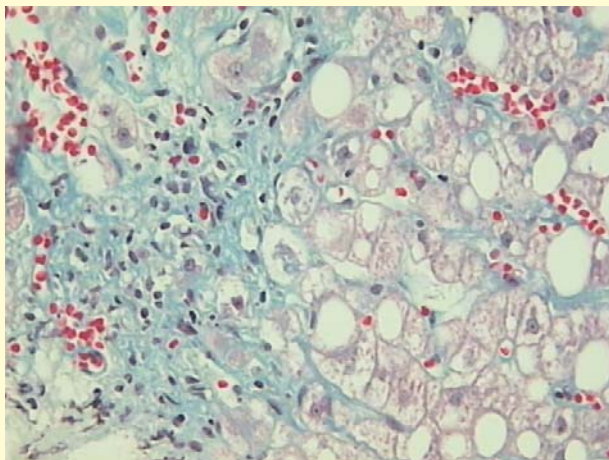
Estávamos assim perante um doente com elevação persistentes das aminotransferases e da  $\gamma$ -GT, em que tinham sido excluídas outras causas de doença hepática, excepto um AML positivo. A hipótese mais provável seria tratar-se de uma esteatohepatite não alcoólica (NASH). De facto, este é o padrão laboratorial típico, com  $\text{AST/ALT} < 1$  e elevação da  $\gamma$ -GT. A presença de um anticorpo anti-músculo liso positivo na ausência de hipergamaglobulinémia e de outros aspectos sugestivos, não deve levar-nos a pensar que estamos perante uma hepatite auto-imune. Com efeito, na NASH os auto-anticorpos como ANA, AML ou AMA podem estar positivos em 10-25% dos doentes, por vezes com um padrão flutuante (1-7). Representam uma resposta humoral inespecífica que para alguns autores está associada a um padrão de maior gravidade de lesão na biópsia-hepática (7). Cotler et al., num estudo com 74 doentes (8), encontraram prevalências de 34% e 6% de positividade para ANA e AML respectivamente. As mulheres apresentaram mais frequentemente ANA positivo que os homens, e a gravidade de esteatose, inflamação e fibrose nas biópsias hepáticas foram semelhantes no grupo ANA positivo ou negativo. Por outro lado, Loria et al. (5) encontraram uma associação entre títulos elevados de ANA, mas não de AML, e resistência à insulina. Também os níveis de imunoglobulina M podem estar elevados (9).

Em relação ao diagnóstico de NASH, este permanece como o diagnóstico mais provável, apesar da ecografia não revelar esteatose. De facto, os métodos de imagem, nomeadamente a ecografia abdominal têm limitações nesta situação clínica: vários estudos demonstraram uma especificidade de 77-95% e sensibilidade de 67-100% para a esteatose quando esta afecta mais de 30% do fígado, e especificidade de 85-89% e sensibilidade 55-77% para fibrose (1,10-12). A outra limitação, talvez mais significativa, é a sua incapacidade para distinguir esteatose de esteatohepatite (11-13).

Decidiu-se assim realizar biópsia hepática percutânea (Figura 1) que revelou: tecido hepático de arquitectura lobular conservada; congestão e dilatação sinusoidal; aspectos regenerativos dos hepatócitos; moderada esteatose macro e microvacuolar multifocal; raros



hepatócitos de núcleo glicogenado; necrose hepatocelular focal; alterações degenerativas balonizantes dos hepatócitos. Estes aspectos foram considerados compatíveis com esteatohepatite não alcoólica.



**Figura 1** - Esteatohepatite caracterizada pela presença de hepatócitos balonizados com corpos hialinos de Mallory, infiltrado inflamatório com alguns neutrófilos e fibrose pericelular. Biópsia por agulha, azul de anilina-cromotrópico (CAB). Imagem cedida por cortesia da Dr<sup>a</sup> Adília Costa.

### QUE FACTORES DE RISCO APRESENTAVA ESTE DOENTE?

As associações mais frequentes com a NASH são a obesidade, a diabetes e a dislipidemia, que em muitos casos preenchem os critérios de síndrome metabólica (Quadro I), tendo como factor comum a resistência à insulina (15-20). Neste doente verificava-se existir sobrecarga de peso, pelo IMC de 26,3, que também tem sido associado à NASH. Para avaliar qual a evidência de resistência à insulina, o método mais usado pela sua relativa simplicidade é o índice HOMA (*Homeostatic Model Assessment Formula*) - IR (resistência à insulina) = glicose (mmol/L) x insulina ( $\mu\text{mol/m}$ )/22,5, utilizando glicemia e insulinemia de jejum (21). Não há um verdadeiro valor de referência para determinar resistência à insulina, mas tem sido proposto que um HOMA  $\geq 3$  iden-

**Quadro I** - Critérios de diagnóstico para a Síndrome Metabólica (14).

Factor de risco	Nível anormal
Perímetro da cintura	
Homem	> 102 cm
Mulher	> 88 cm
Glicémia sérica de jejum	$\geq 110$ mg/dl
Triglicéridos séricos	$\geq 150$ mg/dl, ou sob fibratos
HDL colesterol	
Homem	<40 mg/dl
Mulher	<50 mg/dl
Pressão arterial	$\geq 130/\geq 85$ mmHg, ou sob tratamento farmacológico

tifica os doentes com resistência à insulina (16). Neste doente os valores de glicemia e de insulina em jejum, eram respectivamente 80 mg/dl e 6,1U/L, resultando num HOMA de 1,2, não existindo assim evidência através deste parâmetro de resistência à insulina. Quanto à dislipidemia os valores de colesterol total, HDL e triglicéridos eram respectivamente de 205 mg/dl, 52 mg/dl e 118 mg/dl. Havia assim apenas uma muito discreta elevação do colesterol total com valores normais de HDL. Quanto à presença de síndrome metabólica definida pela presença de 3 ou mais dos critérios apontados no Quadro I, o doente não apresentava hipertensão, nem elevação dos triglicéridos, nem HDL do colesterol, a glicemia era inferior a 110 mg/dl e o perímetro da cintura era inferior a 102, pelo que o doente não apresentava nenhum dos elementos da síndrome metabólica. Podemos assim dizer que este doente não apresentava o perfil habitual do doente com NASH, se considerarmos as suas formas primárias, apesar de haver de facto uma percentagem de doentes que não tem evidência de resistência à insulina. Há também a possibilidade que a resistência à insulina exista de uma forma subtil, que não é detectada por estes métodos relativamente grosseiros de avaliar a sensibilidade à insulina, e que o doente venha a desenvolver resistência à insulina no futuro, já que tem um familiar de 1<sup>o</sup> grau com diabetes. De qualquer forma, quando um doente não apresenta o perfil habitual, é necessário ser mais cuidadoso a excluir as formas secundárias de NASH mais raras. Entre estas, devemos considerar a abeta e hipobetalipoproteinemia, que têm sido descritas associadas à NASH (22-5). A hipobetalipoproteinemia (FHBL) familiar é uma doença co-dominante caracterizada por níveis plasmáticos reduzidos de lipoproteínas de baixa densidade, que pode ser causada por mutações no gene que codifica a apolipoproteína B-100 (apo B), levando à formação de apo Bs truncadas que têm uma capacidade reduzida de exportar lípidos dos hepatócitos como lipoproteínas. Para excluir esta possibilidade, obtivemos o doseamento da Apo B que foi de 1,17 g/L, valor dentro da normalidade; de facto a presença de hipobetalipoproteinemia deve ser suspeitada quando os valores do colesterol e dos triglicéridos são muito inferiores ao normal, o que não era o caso neste doente.

### QUE TRATAMENTO, E QUAL A EVOLUÇÃO CLÍNICA?

O principal objectivo do tratamento é prevenir a progressão para doença hepática terminal com o desenvolvimento de cirrose e insuficiência hepática (4). Na maioria dos casos, a doença é assintomática, não sendo necessário controlar os sintomas, excepto nas fases tardias da doença em que o tratamento é semelhante às ou-



tras formas de doença hepática. Nenhuma medida terapêutica provou de forma científica melhorar as lesões de NASH ou evitar a sua progressão (26, 27). Assim, as medidas recomendadas passam por uma correcção dos factores de risco. Infelizmente essas medidas não são úteis para todos os doentes, e é difícil estabelecer uma estratégia terapêutica nos doentes que não satisfazem os factores de risco conhecidos, como é o caso deste doente.

Decidiu-se assim aconselhar o doente a perder peso de forma lenta e gradual e a retomar a prática regular de exercício físico. O doente não conseguiu perder peso de forma mantida, mas aderiu à prática regular de exercício, não se verificando contudo uma diminuição significativa das aminotransferases. Em 1999 decidiu-se iniciar terapêutica com ácido urso-desoxicólico na dose de 1000 mg/dia, não tendo esta terapêutica resultado em qualquer redução das aminotransferases. De facto, Laurin et al. verificaram que a utilização de ácido urso-desoxicólico numa dose de 13-15 mg/Kg/dia durante 12 meses levava a melhoria bioquímica (FA,  $\gamma$ -GT e aminotransferases) e no grau de esteatose, embora não tivesse sido eficaz nas outras alterações histopatológicas (28). No entanto, um estudo controlado com placebo, mais recente (29), em 166 doentes com NASH tratados com a mesma dose de 13-15 mg/Kg/dia durante 2 anos, não confirmou estes achados, verificando-se que apesar de haver melhoria das aminotransferases, e da histologia no grupo tratado, esta melhoria também se verificou no grupo placebo.

Durante os anos seguintes e até ao momento actual o doente tem-se mantido assintomático, mantendo no entanto aminotransferases elevadas ainda que com oscilações (Quadro II). Pela suspeita de poder tratar-se de uma hepatite C, com anti-VHC negativo, foi pedido o PCR do vírus C que foi negativo. Decidiu-se não fazer terapêutica com fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina como sejam a metformina ou as tiazolidinedionas (TZD), dado não haver qualquer evidência de resistência à insulina. As TZD são uma nova classe de fármacos, que aumentam a sensibilidade periférica à insulina sem estimular a sua secreção e que não causam hipoglicémia, mesmo em doentes euglicémicos. As TZD mostraram aumentar a sensibilidade à insulina no tecido adiposo e fígado e redistribuir a gordura do tecido adiposo visceral, músculo liso e células dos ilhéus pancreáticos para os depósitos lipídicos subcutâneos inertes, apresentando também actividade anti-inflamatória, e

parecem promissoras no tratamento de NASH em estudos piloto (30, 3). Têm o inconveniente de tenderem a condicionar um ganho ponderal, que de acordo com alguns autores pode ser de 0,5 Kg por mês (32), o que pode ser prejudicial a longo prazo, especialmente em tratamentos prolongado.

No que diz respeito ao prognóstico deste doente, as características clínicas indiciam um bom prognóstico, uma vez que o pior prognóstico tem sido associado à presença de diabetes, ao sexo feminino e a idade mais avançada; as características histológicas pela ausência de fibrose também são um factor de bom prognóstico (33, 34).

## BIBLIOGRAFIA

1. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-723.
2. Tajiri K, Takenawa H, Yamaoka K, Marumo F, Sato C. Nonalcoholic steatohepatitis masquerading as autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:538-540.
3. da Silva PM, Eliseu T, Costa MM, Bastos H, Nobre FL. Nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Medica Portuguesa* 1995;8:323-327.
4. Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
5. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, Carulli L, Verrone AM, Borsatti A et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003;48:2173-81.
6. Laroussi N, Mosnier JF, Morel Y, Deugnier Y, Dumas O, Audigier JC. Non alcoholic steatohepatitis: a multifactorial, frequent, paucysymptomatic liver disease with a fibro-tic outcome. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:475-9.
7. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316-20.
8. Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, Jensen DM, Jakate S. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:801-4.
9. Feher J, Lengyel G. A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res* 2003;31:537-51.
10. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657.
11. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-43.
12. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
13. de Kneegt RJ. Non-alcoholic steatohepatitis: clinical significance and pathogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001;88-92.
14. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

**Quadro II - Evolução das aminotransferases.**

Data	1997	1999	2001	2003	2005
AST (U.I./L)	74	40	36	69	53
ALT (U.I./L)	192	96	73	170	123
Gama-GT (U.I./L)	316	231	213	338	269
Fosfatase alcalina (U.I./L)	126	145	114	102	116

15. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
17. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379.
18. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, Oliveira AG, Moura MC. Nonalcoholic fatty liver - Another feature of the metabolic syndrome? *Clinical Nutrition* 1999;6:353-358.
19. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517.
20. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
22. Schonfeld G, Patterson BW, Yablonskiy DA, Tanoli TS, Averna M, Elias N, Yue P et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: triglyceride assembly into VLDL particles is affected by the extent of hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2003;44:470-8.
23. Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, Erspamer L, Tondelli E, Bertolini S, Calandra S. A study of fatty liver disease and plasma lipoproteins in a kindred with familial hypobetalipoproteinemia due to a novel truncated form of apolipoprotein B (APO B-54.5). *J Hepatol* 2000;33:361-70.
24. Castellano G, Garfia C, Gomez-Coronado D, Arenas J, Manzanares J, Colina F, Solis-Herruzo JA. Diffuse fatty liver in familial heterozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:379-82.
25. Hagve TA, Myrseth LE, Schrumph E, Blomhoff JP, Christophersen B, Elgjo K, Gjone E et al. Liver steatosis in hypobetalipoproteinemia. A case report. *J Hepatol* 1991;13:104-11.
26. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-739.
27. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
28. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
29. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
30. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
31. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
32. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003;63:1373-405.
33. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
34. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

M. CARNEIRO DE MOURA

### **Determinantes da associação entre o excesso do peso e a elevação das aminotransferases séricas nos Estados Unidos da América**

Ruhl CE, Everhart JE

*Determinants of the association of overweight with elevated serum aminotransferase activity in the United States.*

Gastroenterology 2003;124: 71-9.

Clark JM, Diehl AM

*Defining nonalcoholic fatty liver disease: Implications for epidemiologic studies.*

Gastroenterology 2003; 124: 248-50.

Na clínica o fígado gordo não alcoólico ("NAFLD") caracteriza-se pela elevação das aminotransferases séricas (ALT), a hepatomegalia, e a acumulação da gordura no fígado (na maioria dos casos detectada por ecografia) num indivíduo que não consome bebidas alcoólicas em excesso. O seu espectro é largo, desde a esteatose simples, passando pela esteatohepatite não-alcoólica (*non-alcoholic steatohepatitis* ou NASH), a cirrose hepática e eventualmente o carcinoma hepatocelular. Os factores de risco que se associam com o desenvolvimento da NAFLD são a obesidade, o sexo feminino, a intolerância à glicose e a hiperlipidémia; com menos frequência encontram-se várias doenças genéticas e metabólicas, intervenções cirúrgicas e o uso de medicamentos. Uma hipótese patogénica é a de que a obesidade central ou intra-abdominal pode mediar a relação entre a obesidade e a NAFLD através da interacção ao nível do fígado dos valores elevados dos triglicéridos, a leptina, outras citocinas e insulina. Os autores deste trabalho desenharam um estudo numa população nacional utilizando a ALT como método substituto do diagnóstico histológico da NAFLD para avaliar se a adiposidade central e alguns marcadores metabólicos se relacionam com o desenvolvimento da NAFLD, e qual a contribuição do excesso de peso e da obesidade na elevação da ALT.

Em 5724 adultos, participantes no *3rd US National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-1994) realizaram-se estudos antropométricos e vários exames laboratoriais. Nenhum dos participantes incluídos neste estudo tinha consumo excessivo de álcool, hepatite B, hepatite C, excesso de ferro ou diabetes *mellitus*.

Encontrou-se uma elevação da ALT em 2,8% da população. Oitenta e quatro por cento dos indivíduos com ALT elevada eram obesos ou tinham excesso de peso, e 45% eram obesos. Uma análise univariável identificou como factores associados a ALT anormal ( $P < 0,05$ ): idade mais jovem; sexo masculino; etnicidade mexicana-

americana; valores mais elevados do índice de massa corporal (IMC); quociente do perímetro cintura/anca, leptina em jejum, triglicéridos, insulina e glicémia. A proporção da ALT elevada devido ao excesso de peso e da obesidade ( $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ ) foi de 65%. Um análise multivariável, atendendo ao quociente do perímetro da cintura/anca, a factores demográficos e à glicémia, diminuiu mas não eliminou a associação do IMC mais elevado com a alteração da ALT. Depois de adicionar a esta análise os valores da leptina e da insulina em jejum, a ALT anormal estava significativamente associada com o quociente do perímetro cintura/anca, a leptina e a insulina, enquanto o ICM não mostrava ser um factor independente. Os valores elevados da ALT foram detectados em 4,3% dos homens, 1,6% das mulheres, 2,6% dos brancos não hispânicos, 1,9% dos negros não hispânicos, 8,4% dos mexicanos-americanos e 3,1% dos outros grupos étnicos. Encontraram-se também valores elevados da ALT em 2,4% dos indivíduos com glicémia normal em jejum, 7,4% dos que tinham hiperglicémia e 6,0% dos que tinham diabetes não diagnosticada.

A primeira conclusão deste estudo foi a demonstração de que a adiposidade central, a hiperleptinémia e a hiperinsulinémia são os determinantes principais da associação entre o excesso de peso e a elevação das ALT na população estudada. Esta associação era mais acentuada para os indivíduos que tinham um IMC na metade superior da distribuição. Outra conclusão importante foi o cálculo da contribuição que o excesso de peso e a obesidade têm na elevação da ALT. Entre os indivíduos com excesso de peso e com obesidade, a fracção da população com ALT elevada era de 65% para o excesso de peso e obesos e de 31% só para os obesos. Estes resultados num estudo que abrange uma grande população nacional, salientam a importância da obesidade como factor de risco da NAFLD e sugerem que as medidas para reduzir o excesso de peso e diminuir a obesidade podem eliminar cerca de 65% das situações com elevação das ALT na população geral e influenciar directamente o desenvolvimento da NAFLD.

No excelente editorial que acompanha este artigo, J Clark e Ana Mae Diehl sublinham a importância que os estudos epidemiológicos têm para a compreensão de muitas doenças, em especial das que são indolentemente progressivas durante décadas. A contribuição de Ruhl e Everhardt é um avanço maior para clarificar o peso da doença hepática crónica na população dos Estados Unidos. Os resultados do trabalho sugerem que a doença hepática oculta pode ser muito mais frequente, do que se suspeitava, abrangendo cerca de 5 milhões de indivíduos.

Por outro lado a evidência de que as alterações da ALT se associam ao síndrome metabólico apoiam a con-

## Revisão Bibliográfica

clusão dos autores que a maioria das anormalidades laboratoriais detectadas são devidas ao NAFLD. Dada a prevalência crescente da obesidade nas crianças e nos adultos este facto tem implicações de saúde pública importantes. Alguns argumentam que estas interpretações são prematuras sem a prova histológica da esteatose hepática. Outros continuam cépticos em relação aos riscos da NAFLD, mesmo se confirmada, no que diz respeito a evoluções futuras clinicamente significantes. A controvérsia continua e continuará até dispormos de melhores testes não invasivos para diagnosticar e estadar a NAFLD e ser possível monitorizar os indivíduos identificados com longo seguimento.

Por outro lado, o estudo de Ruhl e Everhart demonstra o impacto que a incerteza do diagnóstico não invasivo pode ter nos estudos epidemiológicos. Usando apenas a ALT, como marcador de NAFLD, as autoras estimaram que a prevalência da NAFLD nos Estados Unidos é de 2,8%. Esta estimativa é muito inferior aos cálculos feitos na população em geral noutros países, que variam entre 16-20% , quando se baseiam na ecografia para o diagnóstico de esteatose hepática. Utilizando os critérios mais recentes para definir elevação das ALT (valores superiores a 30 U/L nos homens e superiores a 19 U/L nas mulheres) , Ruhl e Everhart encontram valores mais elevados, 12,4% nos homens e 13,9 % nas mulheres, significativamente superiores ao valor original de 2,8%. Clark e Diehl consideram prudente colocar a NAFLD na mesma categoria de risco que os outros componentes da síndrome metabólica e que deve receber a mesma atenção medica que os seus *bed fellows* - obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

### **Evolução histológica do fígado gordo não alcoólico: um estudo longitudinal de 103 doentes com biópsias hepáticas sequenciais**

Adams LA, Sanderson SS, Lindor K, Angulo P  
*The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies*  
J Hepatology 2005; 42: 132-8

Ratzu V, Poynard T  
*NASH : a hidden and silent fibroser finally revealed ?*  
J Hepatology 2005; 42: 12-4

Acompanhando o aumento da incidência da obesidade e da diabetes, o fígado gordo não alcoólico ( NAFLD) emerge como uma das doenças hepáticas crónicas mais frequentes. A doença está estreitamente associada à insulino resistência e pode progredir para NASH e para

a cirrose hepática e todas as suas complicações. Está ainda por esclarecer qual a proporção de doentes com NAFLD que tem uma evolução progressiva. Por outro lado , o ritmo da progressão da lesão hepática ou das alterações da histopatologia ao longo do tempo é mal conhecido. Os objectivos deste importante estudo dos investigadores da Clínica Mayo eram: 1) determinar num grande número de doentes, a evolução histológica da NAFLD e analisar as alterações da histologia hepática num período de seguimento prolongado e 2) examinar se os parâmetros clínicos e laboratoriais são predizentes da progressão da fibrose.

A metodologia foi bem definida: rever os dados de 103 doentes que realizaram biopsias seriadas na ausência de tratamento eficaz e classificar as biopsias de uma forma cega. Dos 103 doentes, a repetição da biopsia hepática foi feita no seguimento em 26 doentes e no protocolo de um ensaio clínico em 77. Estes 77 doentes incluíam 50 participantes de um ensaio controlado com placebo ( 27 randomizados para placebo e 23 para ursodiol) e 27 participantes num estudo piloto de clofibrato ou ursodiol. Neste estudo tanto as enzimas hepáticas como a histologia não sofreram alterações após um ano de tratamento com clofibrato. No outro ensaio não se verificaram diferenças significativas entre o placebo e o ursodiol (Hepatology 2004; 39: 770-8). O intervalo entre as biopsias nos 26 doentes seguidos de rotina e nos 77 doentes incluídos nos ensaios clínicos não era estatisticamente significativo.

O intervalo médio entre as biópsias foi de 3,2 + 3,0 anos (intervalo 0,7 a 21, 3). A fibrose progrediu em 37% , permaneceu estável em 34% e regrediu em 29%. A gravidade da esteatose, inflamação, balonização dos hepatócitos melhorou significativamente. As aminotransferases diminuíram significativamente entre as biopsias, em paralelo com a melhoria da gradação da esteatose e da inflamação mas não com o estadiamento da fibrose. A progressão da fibrose por ano variou entre -2,05 a 1,7 pontos do *score*. Um estudo multivariável mostrou que a diabetes (P=0,007) e um estágio baixo de fibrose inicial se associava com uma progressão maior da fibrose (P < 0,001), bem como um índice de massa corporal alto (IMC) (P= 0,008) quando se excluiu a cirrose.

Os autores concluem que a progressão da fibrose na NAFLD é lenta ao longo do anos mostrando uma variação considerável entre os doentes estudados. As alterações nas aminotransferases não mostraram paralelismo com a variação do índice da fibrose. Os doentes diabéticos com um IMC elevado e um estágio de fibrose inicial baixo estão em risco de uma mais rápida progressão da fibrose. Os autores sugerem que estes doentes devem ser seleccionados para uma estreita monitorização e ser incluídos em ensaios terapêuticos para prevenir a progressão da doença.



O editorial de Ratziu e Poynard escarpeliza os problemas metodológicos deste estudo. Os autores afirmam que, apesar de algumas limitações metodológicas (erro de amostragem das biopsias, tempo de intervalo entre as biopsias, diferenças entre progressores e não progressores no momento da primeira biópsia), os dados deste trabalho são muito semelhantes a outros estudos publicados recentemente. Fassio e col., num pequeno estudo em 22 doentes de NASH, mostraram que quase o dobro dos doentes tinha progressão da fibrose em comparação com os que mostravam regressão da fibrose (32% versus 18%) (Hepatology 2004; 40: 820-6). A proporção de doentes com variação significativa da fibrose (superior a 2 estádios na escala de Ischak) era a mesma nos progressores e nos regressores, aproximadamente metade dos doentes. Neste estudo também se observou a progressão da fibrose apesar da normalização das aminotransferases e esta progressão não foi prevista por critérios clínicos ou laboratoriais nem mesmo pela presença de outras alterações histológicas na biópsia basal. Curiosamente a fibrose agravou-se em alguns doentes apesar de uma discreta perda de peso. Harrison e col. em 22 doentes de NASH com biopsias repetidas (Am J Gastroenterol 2003; 98: 2042-2047) descrevem a progressão e a regressão da fibrose em proporções semelhantes ao estudo de Fassio (32% versus 18%).

Embora á primeira vista, os resultados destes estudos sejam concordantes, uma análise mais detalhada mostra algumas inconsistências em relação ao que sabíamos sobre a fibrose hepática na NAFLD. Estudos anteriores identificaram, entre outros, a idade e a resistência à insulina (e manifestações da síndrome metabólica) como principais factores preditivos da fibrose na NASH. Em contraste, nenhum destes parâmetros se correlacionou com a progressão da fibrose nos estudos longitudinais, nem as variações do IMC se correlacionaram com a mudança na pontuação da fibrose. Apesar da forte correlação entre a actividade necro-inflamatória e a fibrose, a progressão da fibrose parece ocorrer com a melhoria na

inflamação, balonização e esteatose.

Ratziu e Poynard levantam portanto a questão de alguns destes achados dos estudos longitudinais serem artefactos e não cor-responderem à realidade. Uma das justificações pode ser o erro de amostragem da biópsia hepática. Como em outras doenças hepáticas, o erro de amostragem pode ter significado NASH e representar cerca de 10-30% das discordâncias da biópsia hepática. A análise cuidadosa do trabalho de Adams e col. apresenta contudo um argumento contra o papel do erro de amostragem nos resultados apresentados: quanto maior o intervalo entre as biópsias, maior foi a proporção de doentes com agravamento da fibrose.

Ratziu e Poynard concluem que os dados obtidos no estudo do grupo da Mayo contém informação relevante sobre a evolução histológica da NASH. A progressão da fibrose hepática é uma constatação na NASH, e ocorre a um ritmo superior que a regressão da fibrose, entre um quarto e um terço dos doentes num intervalo de 4 anos ou mais. Em alguns doentes a progressão é de pelo menos dois estádios (por ex. de F2 para F4), o que é clinicamente relevante. A normalização das aminotransferases não é garantia de uma boa evolução, porque a fibrose parece ser independente. Esta observação levanta dúvidas sobre a posição actual, defendida por muitos, de protelar o diagnóstico histológico da NASH quando se regista uma diminuição das aminotransferases com o emagrecimento. Se a perda de peso é igual ou inferior as 10% nos doentes que permanecem obesos e mantém outros factores de risco, parece não ser justificado manter esta atitude expectante. Outra questão é a de quando realizar uma segunda biópsia no seguimento dos doentes de NAFLD. Os resultados do trabalho de Adams e col. parecerem indicar o intervalo de 4 anos. Conhecidas as dificuldades da realização em larga escala da biópsia hepática é tarefa futura desenvolver os novos marcadores serológicos de fibrose. Só então será revelada a verdadeira natureza da NASH: uma doença fibrosante escondida que silenciosamente lesa o fígado.

..



H. CORTEZ-PINTO

**Adiponectina - Uma nova adipoquina que poderá ter um papel importante na patogênese da NASH, no diagnóstico diferencial com a esteatose e eventualmente no seu tratamento.**

Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J.

*Beyond insulin resistance in NASH: TNF- $\alpha$  or adiponectin?* Hepatology 2004; 40: 46-54.

O fígado gordo não alcoólico, *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) é reconhecido com frequência crescente na prática clínica como uma causa de doença hepática. No entanto, o seu espectro é muito largo, indo desde a esteatose hepática isolada, passando pela esteatohepatite não-alcoólica, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), que é caracterizada por alterações necro-inflamatórias, degenerescência balonzante dos hepatócitos, graus variáveis de fibrose, e finalmente cirrose e eventualmente carcinoma hepatocelular. Reconhece-se que muitos casos de cirrose criptogénica, poderão corresponder a formas avançadas de NASH em que a esteatose e as alterações inflamatórias já não estão presentes. Foi proposto por Day et al. um modelo de duas agressões (*two hit model*) para explicar a progressão de esteatose para NASH, em que a primeira agressão seria a acumulação de gordura nos hepatócitos sob a forma de triglicéridos. Esta primeira agressão dependeria sobretudo da resistência à insulina, que levaria a um aumento do aporte de ácidos gordos livres ao fígado resultante da lipólise periférica aumentada e do aumento dos depósitos de gordura viscerais. A segunda agressão resultaria sobretudo de fenómenos de *stress* oxidativo, e libertação de citocinas e mediadores de inflamação.

A literatura recente sugere um papel importante para os mediadores inflamatórios, e citocinas como o TNF e as adipoquinas, que são citocinas produzidas pelo tecido adiposo na patogênese da síndrome metabólica e da NASH.

O objectivo do estudo de Hui et al. foi precisamente avaliar o papel potencial de uma adipoquina, a adiponectina na patogênese da NASH, através da medição dos níveis séricos de adiponectina, TNF- $\alpha$ , e do receptor solúvel do TNF2 (sTNF2) em 109 doentes com NAFLD (80 com NASH e 29 com esteatose apenas), e 82 controlos saudáveis, emparelhados para o sexo,

idade, e índice de massa corporal. A resistência à insulina foi avaliada através do modelo homeostático (HOMA-IR). Verificou-se que os níveis de adiponectina eram significativamente mais elevados nos controlos normais e mais baixos nos doentes com NASH, verificando-se uma correlação inversa entre a probabilidade de ter NASH e os níveis de adiponectina. Além disso, os doentes com NASH tinham níveis mais baixos de adiponectina e mais elevados de HOMA, quando comparados com os doentes com esteatose, não se verificando no entanto diferença em relação aos níveis de TNF- $\alpha$  e de sTNF2 entre estes dois grupos. Os autores concluíram que a hipoadiponectinemia é um aspecto da NASH independente da resistência à insulina, e que níveis reduzidos de adiponectina se associam a necroinflamação mais extensa e podem contribuir para o desenvolvimento de NASH.

Este estudo tem implicações importantes nesta área, não só em termos de investigação, como também em potenciais aplicações práticas futuras. A primeira consiste na possibilidade dos níveis de adiponectina serem usados como um critério para distinguir a esteatose da NASH, já que níveis inferiores a 10 mcg/mL mostraram uma forte associação à NASH, necessitando no entanto estes resultados de ser validados por um grupo independente. A segunda decorre do facto cada vez mais reconhecido do papel protector da adiponectina sobre o fígado, com propriedades citoprotectoras, não só através de um bloqueio do TNF- $\alpha$  como também da redução da hepatotoxicidade dos ácidos gordos livres, e ainda pelo seu potencial papel antifibrótico. Estas observações levantam a possibilidade da administração de adiponectina exógena, na tentativa de reverter não apenas a NASH mas também as alterações associadas à síndrome metabólica. Esta possibilidade, sem dúvida excitante, deve ser considerada com reserva, dado que temos exemplos recentes, como por exemplo o do uso da leptina na obesidade, que não chegaram a cumprir as expectativas nela depositadas.

Em resumo, o papel da adiponectina no espectro e progressão da NAFLD parece ser importante, aguardando-se novos estudos nesta área para confirmar estes dados recentes, de forma a que num futuro próximo possam resultar aplicações práticas, numa situação clínica tão frequente mas em que dispomos de tão poucas armas terapêuticas.

### **Progressão cronológica da elevação das aminotransferases numa população de não-alcoólicos**

Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Sauver JS, Muto A, Okada T, Lindor K

*Chronological Development of Elevated aminotransferases in a Nonalcoholic Population*

Hepatology 2005; 41: 64 -71

Apesar de vários factores de risco, nomeadamente a obesidade e a resistência à insulina terem sido associados à NAFLD, estes nunca foram validados prospectivamente. Daí o interesse deste estudo, realizado com o objectivo de, para além de determinar a frequência de NAFLD e os seus factores de risco, estabelecer uma ordenação cronológica entre o aparecimento da obesidade e o aparecimento de aspectos da resistência à insulina e da NAFLD, através de um estudo realizado num grupo de indivíduos japoneses aparentemente normais. Foram estudados 1537 indivíduos, funcionários de um Departamento estatal japonês, tendo-se identificado um grupo de indivíduos sem evidência de lesão hepática prévia ou infecção pelo vírus B ou C, e com consumo alcoólico <140 g/semana, (529 de 1537 indivíduos), e um subgrupo de 287 indivíduos livre de aspectos relacionados com a resistência à insulina. Utilizou-se a elevação das aminotransferases como marcador da NAFLD. Durante 5 anos vigiou-se o aparecimento de elevação das aminotransferases, aspectos de resistência à insulina ou ganho de peso, verificando-se uma incidência de elevação das aminotransferases de 31 por 1000 pessoas-ano (71 acontecimentos). Nos indivíduos com menos de 40 anos, os seguintes factores aumentaram o risco de elevação das aminotransferases: sexo masculino (risco relativo [RR]: 4,6), índice de massa corporal elevado (RR:2,1), hipertensão (RR:2,6), e valores baixos das lipoproteínas de alta densidade do colesterol (RR:2,8), enquanto a idade (RR:0,6 para cada 5 anos) diminuía o risco. Nos indivíduos com mais de 40 anos, a intolerância à glicose (RR:5,3) foi o único factor de risco significativo. Neste subgrupo, o ganho de peso precedia as aminotransferases elevadas e outros aspectos de resistência à insulina, que apareciam sequencialmente na ordem de baixos valores de HDL do colesterol, hipertrigliceridemia/hipertransaminasemia/hipertensão/intolerância à glicose. Os autores concluem assim que foi demonstrada uma associação cronológica entre as aminotransferases elevadas e os factores de risco para a NAFLD.

Este estudo, apesar das limitações decorrentes do facto de se considerar a hipertransaminasemia de causa não viral e não-alcoólica como equivalente de NAFLD, e ainda de ignorar o grupo de doentes que podem ter

NAFLD com aminotransferases normais, permite tirar algumas conclusões em relação à evolução cronológica da NAFLD. De facto, como estudos anteriores já tinham sugerido, o primeiro fenómeno é habitualmente o ganho de peso, seguido depois pelas alterações do perfil lipídico que surge em simultâneo com a elevação das aminotransferases e hipertensão, sendo a intolerância á glicose o último fenómeno a manifestar-se. Esta confirmação permite-nos compreender melhor um fenómeno frequentemente observado na prática clínica, que é o facto de não ser muitas vezes evidente na avaliação inicial dos doentes suspeitos de NAFLD a presença de intolerância à glicose, a não ser que sejam usados testes muito sensíveis de resistência à insulina, verificando-se no entanto durante os anos posteriores de seguimento, o aparecimento de intolerância à glicose e mais tarde de diabetes. A outra questão pertinente prende-se com a demonstração clara que o aumento de peso precede o desenvolvimento de hipertransaminasemia e aspectos da síndrome metabólica (resistência à insulina) que este estudo realça. Este achado tem implicações importantes na compreensão da patofisiologia da NAFLD assim como no delinear das estratégias de prevenção para esta doença.

### **Tratamento da esteatohepatite não-alcoólica com os sensibilizadores à insulina - Glitazonas**

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR

*Improved Nonalcoholic Steatohepatitis After 48 Weeks of Treatment With the PPAR-gamma Ligand Rosiglitazone*

Hepatology 2003; 38: 1008-17

Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo L, Ghany M et al.

*A Pilot Study of Pioglitazone Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis*

Hepatology 2004;39: 188-96

Nenhuma medida terapêutica provou de forma científica melhorar as lesões de NAFLD/NASH ou evitar a sua progressão. No entanto, dado o papel fulcral que a resistência à insulina parece ter na patogénese da doença, tem havido um grande interesse na utilização dos agentes sensibilizantes à insulina, para o tratamento desta doença. Entre estes, foi utilizada a metformina e as glitazonas ou tiazolidinedionas (TZD). Estas últimas são uma nova classe de fármacos, que aumentam a sensibilidade periférica à insulina sem estimular a sua secreção não causando hipoglicémia mesmo em doentes

euglicémicos. A troglitazona foi retirada do mercado por hepatotoxicidade. Já a rosiglitazona e a pioglitazona diferem estruturalmente da troglitazona e não estão associadas a lesão hepática semelhante.

As TZD actuam ligando-se como agonistas ao factor nuclear PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator activated receptor*) que actua a vários níveis: regula a diferenciação do tecido adiposo, afecta o metabolismo lipídico (depósitos de AGL e sistema de sinalização da insulina), afecta a sensibilidade à insulina (e os efeitos do TNF- $\alpha$ ) e afecta a inflamação através de vários genes reguladores em vários tecidos incluindo adipócitos, células endoteliais, células mononucleares e miócitos lisos vasculares. As TZD's também têm um efeito directo no PPAR- $\gamma$  das células estreladas hepáticas. A activação do PPAR- $\gamma$  nestas células, retarda a síntese de colagénio e a fibrose tanto *in vitro* como *in vivo*.

As TZD mostraram aumentar a sensibilidade à insulina no tecido adiposo e fígado e redistribuir a gordura do tecido adiposo visceral, músculo liso e células dos ilhéus pancreáticos para os depósitos lipídicos subcutâneos inertes, apresentando também actividade anti-inflamatória.

No estudo de Neuschwander-Tetri et al., 30 doentes com excesso de peso ou obesos foram medicados com rosiglitazona, na dose de 4 mg duas vezes por dia durante 48 semanas, mostrando melhoria na sensibili-

dade à insulina e nas aminotransferases, na ausência de efeitos adversos. A melhoria histológica foi tão significativa, que no fim do tratamento, 45% das biópsias hepáticas já não satisfaziam os critérios para o diagnóstico de NASH. No entanto, verificou-se um aumento de peso em 67% dos doentes, com um aumento médio de peso de 7,3%.

No estudo de Promrat et al., 18 doentes não-diabéticos com NASH, foram medicados com 30 mg/dia de pioglitazona durante 48 semanas mostrando uma redução significativa nos níveis de ALT que normalizaram em 72% dos casos, bem como uma melhoria histológica em termos de esteatose, necro-inflamação e fibrose. A ressonância magnética hepática efectuada confirmou uma diminuição na hepatomegália e no conteúdo lipídico hepático, com boa correlação com o grau de esteatose conforme avaliado pela biopsia hepática. Verificou-se também um ganho médio de peso de 4%.

Em resumo, os agentes sensibilizantes à insulina parecem fármacos promissores na NASH. No entanto estes estudos são ensaios piloto, sem um braço controle, numa doença em que qualquer intervenção geralmente resulta numa melhoria das aminotransferases. Para além disso, as TZD's tendem a condicionar um ganho ponderal, que de acordo com alguns autores pode ser de 0,5 Kg por mês, o que pode ser prejudicial a longo prazo, especialmente em tratamentos prolongado.

∴

M. AUGUSTA CIPRIANO\*

### 1. Em que critérios histopatológicos se baseia um diagnóstico de esteatohepatite não alcoólica?

As lesões histopatológicas típicas da esteatohepatite não alcoólica estão centradas na região acinar 3 e são a esteatose, a balonização hepatocelular, a inflamação lobular, incluindo um componente de polimorfonucleares neutrófilos, a fibrose peri-sinusoidal e os corpos hialinos de *Mallory* (1).

Embora a **esteatose** possa ser mista, o componente macrovacuolar deve ser superior ao microvacuolar e a quantidade mínima, regra geral aceite é de 5-10%.

O termo **balonização** aplica-se aos hepatócitos que apresentam citoplasma volumoso e claro, de aspecto edematoso e traduz sofrimento hepatocelular devido a disfunção microtubular, podendo resultar em necrose lítica. A morte celular por apoptose leva à formação de corpos acidófilos, que são um estímulo para a fibrogénese. Os hepatócitos balonizados podem encontrar-se, mais frequentemente, nas zonas de esteatose e de fibrose peri-sinusoidal.

O **infiltrado inflamatório lobular**, na maioria dos casos, tem intensidade ligeira e pode ser misto, contendo quer células mononucleadas, quer polimorfonucleares neutrófilos, sendo estes últimos muito úteis, mas não necessários para o diagnóstico. Outras formas de inflamação lobular na esteatohepatite incluem: pequenos lipogranulomas, por vezes com eosinófilos, microgranulomas e células de *Küppfer* pigmentadas. Pode também existir um grau ligeiro de inflamação portal, mas se este for maior que o lobular deve levantar a suspeita de hepatite crónica associada.

O padrão característico de **fibrose** da esteatohepatite não cirrótica (ASH e NASH) traduz-se pela deposição de colagénio no espaço peri-sinusoidal na região acinar 3. Quando a fibrose é intensa pode ser identificada em H&E, mas a sua correcta avaliação requer o uso de técnicas histoquímicas, sendo a reticulina de *Gordon & Sweet* e o *picrosirius* mais sensíveis que o tricrómio de *Masson*. A fibrose peri-sinusoidal associa-se, muitas vezes, a lesões activas de esteatohepatite, mas a sua presença, na ausência destas, pode indicar episódios anteriores de esteatohepatite. Com a progressão da doença pode surgir fibrose portal e periportal, fibrose em ponte e finalmente cirrose; quando a fibrose é marcada e há remodelação, a fibrose peri-sinusoidal pode deixar de existir.

Os **corpos hialinos de Mallory** correspondem a inclusões intra-celulares em forma de corda, localizan-

do-se na esteatohepatite (ASH e NASH) nos hepatócitos da região acinar 3 e na colestase crónica, toxicidade ao cobre e em certos medicamentos na região acinar 1; podem também ser observados na hiperplasia nodular focal, lesões hepatocelulares proliferativas e carcinoma hepatocelular. Na NASH, os corpos hialinos são geralmente pequenos e mal formados e, quando presentes, facilitam o diagnóstico (não são condição necessária); estão quase sempre associados a graus mais severos de esteatohepatite e a hepatócitos envolvidos por fibrose peri-sinusoidal e quando observados em grande número sugerem hepatite alcoólica. Os corpos hialinos de *Mallory* são formados através de um processo metabólico activo e a sua identificação ou confirmação pode fazer-se por imunohistoquímica com os anticorpos ubi-quitina, citoqueratinas 8 e 18 e p62.

Podem ainda integrar o quadro histológico de NASH: megamitocôndrias, depósitos ligeiros (grau 1 ou 2) de pigmento granular de ferro (Perls positivo) nos hepatócitos e/ou células sinusoidais, e núcleos glicogenados periportais (sobretudo na obesidade e diabetes *mellitus*).

### 2. A esteatohepatite não alcoólica faz parte de um espectro mais alargado de alterações histopatológicas que vão da esteatose simples à cirrose. Existe uniformidade entre os anatomopatologistas na definição de critérios mínimos de esteatohepatite não alcoólica? Quer fazer algum comentário a propósito da classificação de Elisabeth Brunt?

Não há de facto uniformidade entre os anatomopatologistas em relação aos critérios mínimos de diagnóstico de NASH. Na tentativa de avaliar a variabilidade de critérios e enfatizar as áreas de discordância, dez patologistas internacionais, com trabalhos publicados sobre NAFLD e NASH, responderam recentemente a um questionário (1); este incluía 23 lesões histopatológicas e opções para as separar em: necessárias, comuns mas não suficientes ou necessárias, úteis mas não suficientes ou necessárias, pouco comuns mas podendo ocorrer e involgares. Ficou claro que o diagnóstico não depende apenas de um somatório de características, mas que o padrão geral de lesão é também importante. A esteatose e a balonização foram as lesões consideradas pela maioria dos patologistas como necessárias ou uma das três características a ser consideradas como critério de diagnóstico. Neste grupo de patologistas, dois consideraram que a esteatose não é uma característica necessária e enfatizaram a importância da lesão celular sob a forma de balonização ou de corpos hialinos de *Mallory*. Em relação à localização, 80% consideraram a localização na região acinar 3 como necessária ou comum e 20%

\*Assistente Graduada de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

## Entrevista

consideram-na útil para o diagnóstico. Os critérios para avaliar a esteatose são semi-quantitativos (divisão do parênquima afectado em terços: <33%, 33-66% e >66%) ou descritivos não havendo uniformidade de métodos para sua avaliação; além disso, a quantidade mínima de esteatose considerada como patológica tem sido motivo de debate, sendo aceite pela maioria que um valor até 5% pode ser considerado normal baseado em medidas do teor lipídico. Na revisão a que vimos fazendo referência, a quantidade considerada como mínima variou entre "qualquer quantidade" até 15-30%.

A balonização foi considerada necessária para o diagnóstico por 60% dos patologistas, e assim como aconteceu com a esteatose, os patologistas que não a consideram um critério necessário para o diagnóstico, acham que ela deve integrar um grupo de três características diagnósticas.

Em relação à inflamação lobular: 50% acharam-na necessária e 50% útil para o diagnóstico. O tipo de célula inflamatória foi também motivo de divergência: para 20% são necessários PMNs enquanto os restantes se dividiram entre comuns (40%) e úteis (30%) e um dos inquiridos achou-os raros. Os resultados em relação ao infiltrado inflamatório crónico variaram de necessário (10%), a comum (60%) e útil (10%) e um observador achou-os raros.

A necessidade de fibrose para o diagnóstico de NASH foi também controversa; embora considerada útil ou comum, 80% dos patologistas não a acham necessária para o diagnóstico.

Os corpos hialinos de Mallory não foram considerados necessários para o diagnóstico, mas podem ser uma das duas lesões necessárias para o diagnóstico (com a esteatose e a fibrose peri-sinusoidal) ou, em combinação com a esteatose, uma das três lesões necessárias (inflamação mista na região acinar 3, balonização e fibrose pericelular).

Como **conclusão**, os patologistas concordam que a NASH do adulto se caracteriza por uma combinação de lesões nas quais esteatose, balonização, inflamação lobular e fibrose peri-sinusoidal geralmente predominantes

na região acinar 3 (90%), são os componentes primários mais importantes. Os critérios mínimos de diagnóstico variam em termos de combinação específica de lesões (Quadro I). Uma consideração poucas vezes discutida é o facto das variações histológicas poderem reflectir variações no *status* metabólico do doente individual aquando da biopsia.

Assim, as **alterações histológicas mínimas**, que a maioria dos patologistas considera necessárias para o diagnóstico de NASH no adulto, são uma esteatose macrovacuolar predominante, superior a 5-10% e centrada na região acinar 3, um infiltrado lobular misto (mononucleares e/ou polimorfonucleares neutrófilos) e balonização hepatocelular também na mesma localização. Muitas das doenças hepáticas crónicas são avaliadas histologicamente através de sistemas numéricos semi-quantitativos para determinar o grau de actividade necro-inflamatória (*grading*) e o grau de fibrose e distorção arquitectural (*staging*). Elisabeth Brunt propôs um sistema semelhante (Quadro II), simples e reprodutível, que unifica as lesões necro-inflamatórias (lobular e portal), a esteatose e a balonização num grau e a fibrose num estágio com base numa revisão de 51 biópsias de doentes com NASH bem caracterizada (3). A importância de utilizar um sistema destes para avaliar lesões morfológicas, é que cada componente individual pode ser analisado separadamente para determinar o seu significado prognóstico ou a resposta à terapêutica. Além disso, a pontuação global do grau e do estágio podem ser comparados com estudos da história natural e com testes terapêuticos.

### 3. Qual o significado da fibrose portal isolada no contexto da doença hepática esteatósica não alcoólica? Tem alguma experiência destes casos recentemente descritos em doentes com obesidade mórbida sem critérios de NASH?

Um estudo publicado recentemente (4), em que foram analisadas biópsias hepáticas realizadas a 195 doentes com obesidade mórbida antes da realização da cirurgia

Quadro I - Resultados do inquérito efectuado a 10 Hepatopatologistas.

	Esteatose	Balonização	Inflamação lobular	Corpos Mallory	Fibrose peri-sinusoidal	Predomínio região acinar 3
3 em 3	+	+	+			comum
2 em 3	+			+	+	
3 em 3	necessária necessária	necessária necessária	+ ou + ou		+	comum
Esteatose + 2 em 3	necessária necessária	+ ±	+ necessária	±	+	necessário
Esteatose + 2 em 3	necessária necessária +	± + necessária	±		± comum comum	

Adaptado de Brunt EM (1)



## Entrevista

## Quadro II - Gradação e Estadiamento das Lesões Histopatológicas da NASH

## GRAU 1, LIGEIRO

**Esteatose:** macrovacuolar predominante, <33% e até 66%

**Balonização:** ocasional nos hepatócitos da região acinar 3

**Inflamação lobular:** inflamação dispersa e ligeira, aguda (polimorfonucleares) ou crônica (células mononucleadas)

**Inflamação portal:** ausente ou ligeira

## GRAU 2, MODERADO

**Esteatose:** qualquer grau, geralmente mista (macro e microvacuolar)

**Balonização:** evidente na região acinar 3

**Inflamação lobular:** polimorfonucleares associados a hepatócitos balonizados e a fibrose pericelular; pode observar-se infiltrado inflamatório crônico

**Inflamação portal:** ligeira a moderada

## GRAU 3, SEVERO

**Esteatose:** tipicamente >66% (panacinar); frequentemente mista

**Balonização:** predominante na região acinar 3; marcada

**Inflamação lobular:** inflamação aguda e crônica dispersa; polimorfonucleares concentrados na região acinar 3, nas áreas de maior balonização e fibrose

**Inflamação portal:** ligeira a moderada

## ESTADIAMENTO (FIBROSE)

**Estádio 1:** fibrose perivenular na região acinar 3, peri-sinusoidal ou pericelular, focal ou extensa

**Estádio 2:** como acima referido, associada a fibrose periportal, focal ou extensa

**Estádio 3:** fibrose em ponte, focal ou extensa

**Estádio 4:** cirrose

Adaptado de Brunt EM (2)

de *by-pass* e depois de excluídas outras causas de doença hepática, mostrou uma prevalência de 30,3% para esteatose, de 33,3% para fibrose portal isolada e de 36,4% para NASH. A fibrose portal isolada foi definida como a existência de fibrose portal associada a esteatose na ausência de lesão hepatocelular na região acinar 3. Os indivíduos com este tipo de lesão tinham alterações metabólicas que estavam entre o fígado gordo, por um lado, e a NASH, por outro o que faz pensar, que na obesidade mórbida a fibrose portal isolada precede a NASH. Estes autores especulam como possível mecanismo para o seu desenvolvimento, que a libertação do tecido adiposo visceral de hormonas e citocinas, drenadas directamente na veia porta, criaria nos espaços porta e em indivíduos susceptíveis um meio especial, que levaria à formação de fibrose portal na ausência de lesões na região acinar 3.

O espectro histopatológico e a história natural da NAFLD inclui esteatose hepática progredindo para NASH e posteriormente fibrose hepática e cirrose, mas nos doentes com **obesidade mórbida** deve integrar a **fibrose portal isolada** (4).

Não é raro observarmos, na nossa prática, algum grau de fibrose portal em doentes com esteatose de grau severo e com a hipótese clínica de esteatohepatite não alcoólica-

ca. No entanto, desconhecemos na maioria dos casos a etiologia subjacente, nomeadamente se se trata de indivíduos com obesidade mórbida.

#### 4. Um outro problema sempre presente para o clínico e também para o patologista é a distinção entre esteatohepatite alcoólica e não alcoólica. Na sua experiência existem diferenças que se podem valorizar para suspeitar de lesão provocada pelo álcool num doente clinicamente considerado como esteatohepatite não alcoólica?

Embora o espectro das lesões observadas no fígado gordo não alcoólico e na NASH sejam semelhantes às da doença hepática alcoólica, estas não têm que ser necessariamente iguais. Há lesões da **hepatite alcoólica** que até à data não foram descritas na NASH como a necrose hialina esclerosante, lesões das veias hepáticas terminais e sublobulares (fibrose perivenular, flebosclerose e doença veno-oclusiva) e as alterações colestáticas (reação ductular, colangiólite e colestase aguda) (5,6). Sabemos também que lesões com grande gravidade histológica, a presença de grande número de corpos hialinos de *Mallory* e a esteatose microvacuolar, têm mais probabilidade de terem uma etiologia alcoólica do que não alcoólica (7,8). Os núcleos glicogenados periportais são, por outro lado, característicos da **NASH**, sendo nesta frequentes graus mais severos de esteatose.

No entanto, a avaliação histológica não pode em muitos casos, distinguir com segurança a esteatohepatite alcoólica da não alcoólica, devendo o **diagnóstico final de NASH** ser feito com base na **correlação anatomo-clínica** (2).

Os dados disponíveis apontam para o facto da esteatohepatite alcoólica e não alcoólica serem consequência do mesmo processo mórbido fundamental, sendo semelhantes não só sob o ponto de vista histológico, mas também na patogénese o que tem levado muitos hepatologistas a considerar ser mais correcto utilizar o termo esteatohepatite seguido da etiologia(s), por exemplo doença hepática alcoólica, diabetes, obesidade, etc. (6).

#### 5. Quer fazer algum comentário sobre os aspectos histopatológicos da esteatose e da esteatohepatite não alcoólica em pediatria?

Há realmente diferenças significativas, que devem ser conhecidas, para que o diagnóstico possa ser estabelecido: esteatose mais severa, balonização e corpos de *Mallory* ligeiros ou ausentes, escasso infiltrado inflamatório lobular com poucos ou nenhuns polimorfonucleares neutrófilos e, ao contrário do adulto, a presença de **infiltrado inflamatório crónico portal**. Existe ainda **fibrose portal** sem fibrose peri-sinusoidal associada e as

## Entrevista

lesões não têm, como no adulto, localização predominante na região acinar 3 (1). Há ainda pouca experiência com a NASH em pediatria, mas dadas as diferenças, os critérios histológicos aplicados para os adultos, assim como a classificação de *Brunt* não parece terem indicação em pediatria.

### **6. Uma outra questão de grande significado clínico é ser capaz de prever a progressão da lesão hepática nos doentes de NASH. Existem do ponto de vista histopatológico factores predizentes de mau prognóstico, de progressão para cirrose, na leitura de uma biópsia de um doente de NASH?**

Os dados disponíveis (9) sugerem, que na maioria dos doentes, a NAFLD é uma doença com evolução benigna, tendo sido demonstrado que o prognóstico da esteatose, na ausência de necrose hepatocelular e de fibrose, é bastante favorável sendo baixo o potencial de progressão histológica e clínica. As características histológicas capazes de dar **informação prognóstica** em relação à **evolução fibrótica da NASH** são: o grau de esteatose, a severidade da inflamação lobular e da balonização hepatocelular, e a presença nos hepatócitos de hialina de *Mallory* ou de ferro corável.

A activação das células estreladas com produção de fibrose, começando na região pericentrolobular é o sinal mais precoce de doença progressiva que pode culminar em cirrose. Um estudo recente (10) mostrou que a balonização e os corpos de *Mallory* são factores independentes, associados tanto à fibrose peri-sinusoidal como à perivenular e que a relação AST/ALT e a balonização, são também factores independentes relacionados com fibrose portal e periportal, devendo estas lesões morfológicas ser usadas na identificação de formas progressivas da doença.

### **7. A introdução de marcadores serológicos de fibrose hepática na NAFLD e NASH, e a sua combinação com o estudo não invasivo a rigidez hepática, põe em debate o valor da biópsia hepática nestes doentes. Será que temos de biopsar todos os doentes suspeitos de NASH? Qual a sua opinião sobre esta questão?**

O valor da biópsia hepática no diagnóstico definitivo de NASH é inquestionável (11,12), sendo necessária para identificar e quantificar a esteatose, graduar a actividade das lesões (inflamação e necrose), a presença e a intensidade da fibrose e o grau de alteração arquitectural, sendo o estágio histológico da NAFLD o melhor indicador de prognóstico. São de igual importância, a avaliação da terapêutica, a identificação e graduação dos depósitos de ferro, a exclusão de outras causas de doença hepática (12,13), o conhecimento da história

natural, dos mecanismos patogénicos e dos indicadores histológicos de prognóstico. A biópsia hepática é um método invasivo não isento de riscos, mas o maior argumento contra o seu uso por rotina no diagnóstico de doença hepática esteatósica não alcoólica, é o facto das alterações morfológicas encontradas não irem, na maioria dos casos, afectar a estratégia a ter com os doentes, uma vez que as opções terapêuticas são poucas e não estratificadas com base no grau/estádio da doença (elevado custo e risco para um benefício clínico duvidoso). Por outro lado, a população em risco de NAFLD é de tal forma grande, que inviabiliza a realização de biópsia a todos os indivíduos do grupo, devendo ser efectuada uma selecção de pacientes, nos quais os resultados da biópsia tenham impacto clínico: doentes com obesidade, alteração persistente e de longa data dos testes de função hepática mesmo se houver perda de peso e um bom controlo da glicemia, idade mais avançada, indivíduos com vários componentes da S. metabólica, AST/ALT > 1, testes da função hepática muito elevados, sinais e sintomas de hipertensão portal ou evidência radiológica de fibrose. O resultado da biópsia nestes doentes pode levar a uma estratégia de tratamento mais agressiva, à inclusão em ensaios clínicos para novas terapêuticas ou ao rastreio de carcinoma hepatocelular no contexto de cirrose associada a NAFLD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2004; 24 (1): 3-20.
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Sem Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
3. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2467-2474.
4. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ et al. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 40: 475-483.
5. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 399-420.
6. Brunt EM, Tiniakos DG. Pathology of steatohepatitis (review). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 691-707.
7. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 398-403.
8. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 246-258.
9. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
10. Gramlich T, Kleiner D, McCullough A et al. Pathological features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Human Pathol* 2004; 35(2): 196-199.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
12. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35:195-199.
13. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 31-36.

RESPOSTAS AO QUESTIONÁRIO SOBRE NASH

- 1) D
- 2) D
- 3) C
- 4) E
- 5) D
- 6) C