

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: HISTÓRIA NATURAL

Helma Pinchemel Cotrim

Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (Salvador, BA, Brasil)

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) caracteriza-se como uma condição clínica-patológica de amplo espectro, elevado potencial evolutivo, e é considerada uma das mais freqüentes causas de doença do fígado da atualidade.

A DHGNA tem prevalência estimada em 20 a 30%, em países industrializados, e tem sido considerada significativa o aumento da freqüência da doença em países em desenvolvimento^(1,2). Pode ocorrer em todas as faixas etárias e tanto em homens como em mulheres.

O espectro da DHGNA inclui a esteatose, esteato-hepatite, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) é a forma de maior importância clínica, e com maior potencial de evolução da DHGNA⁽³⁾.

Os aspectos morfológicos da NASH são semelhantes aos daqueles encontrados na hepatite alcoólica⁽⁴⁾. Entretanto, ocorre em indivíduos com história negativa ou ocasional de consumo de álcool (=140 gramas/semana para os homens e =70g/semana para as mulheres). Caracteriza-se pela presença de esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos e inflamação lobular. A estes achados pode se associar fibrose e corpúsculos de Mallory.

Obesidade, diabetes mellitus tipo II e dislipidemia são os principais fatores de risco para a DHGNA, e nestes casos a associação com Síndrome Metabólica é freqüente. Entretanto, estão também relacionados à doença outros fatores como: drogas (amiodarona, corticosteróides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, nifedipina), toxinas ambientais (produtos químicos), cirurgias (by-pass jejuno-ileal, derivação bilio-pancreática; ressecção extensa do intestino delgado) e o vírus C da hepatite.

No Brasil a prevalência da DHGNA não é conhecida. Entretanto, o perfil clínico-epidemiológico da doença foi avaliado através de um estudo multicêntrico envolvendo 1280 pacientes das várias regiões do país. A análise dos resultados mostrou que a DHGNA é em geral assintomática, é mais freqüente em homens com idade de 50 (\pm 13) anos e tem como principais fatores de risco a dislipidemia, obesidade. O diagnóstico histológico de esteato-hepatite foi realizado em 58% dos 437 casos que realizaram biópsia hepática, sendo que aproximadamente 15% já apresentavam cirrose à biópsia. Três casos de carcinoma hepatocelular foram observados⁽⁵⁾.

História Natural da DHGNA (Diagrama 1)

A história natural da DHGNA parece variar de acordo com o tipo histológico. Assim, a esteatose é a fase da doença que parece ter uma melhor evolução, embora possa também evoluir para formas mais graves.

O potencial de evolução de esteatose para cirrose está estimado em 4% dos casos em um seguimento de 8 anos^(6,7), e o da esteato-hepatite em 15 a 25%, quando os casos foram avaliados em 10 anos de evolução⁽⁷⁾.

Além do seu potencial progressivo, a melhora espontânea das lesões histológicas em pacientes com NASH é incomum. Estes pacientes podem evoluir com insuficiência hepática apresentando icterícia, ascite, encefalopatia hemorragia digestiva e óbito relacionado a doenças hepáticas.

Na atualidade, é também conhecido que uma elevada proporção de casos de cirrose, denominada de criptogênica, apresenta características clínicas e demográficas da DHGNA, notadamente de NASH, sugerindo que, nestes pacientes, a cirrose possa ser resultante da DHGNA⁽⁸⁾. A documentação da recorrência de esteatose e esteato-hepatite pós-transplante hepático em pacientes com cirrose criptogênica reforça a possibilidade desta associação⁽⁹⁾.

A progressão de esteato-hepatite para carcinoma hepatocelular (CHC) também tem sido documentada na literatura^(10,11). Em um estudo recente⁽¹²⁾ os autores observaram que idade e fibrose avançada eram importantes fatores de risco para CHC em pacientes com NASH, sugerindo a importância da inclusão de pacientes com NASH e fibrose em protocolos para diagnóstico precoce desta neoplasia do fígado.

Alguns fatores podem influenciar na relação DHGNA com CHC. A obesidade é considerada um relevante fator de risco para CHC, principalmente quando associada à esteato-hepatite. Tem também sido sugerido risco aumentado de CHC em pacientes com diabetes tipo II^(13,14). Assim, como obesidade e diabetes, são dois dos mais frequentes fatores associados à síndrome metabólica e são de risco para a DHGNA, estes dados podem refletir a importância da relação destas condições metabólicas com o carcinoma hepatocelular.

A associação com infecção pelo vírus C da hepatite ou consumo crônico de álcool deve ser sempre investigada, pois aumenta o risco de progressão para formas graves da doença, como cirrose e para insuficiência hepática⁽¹⁵⁾.

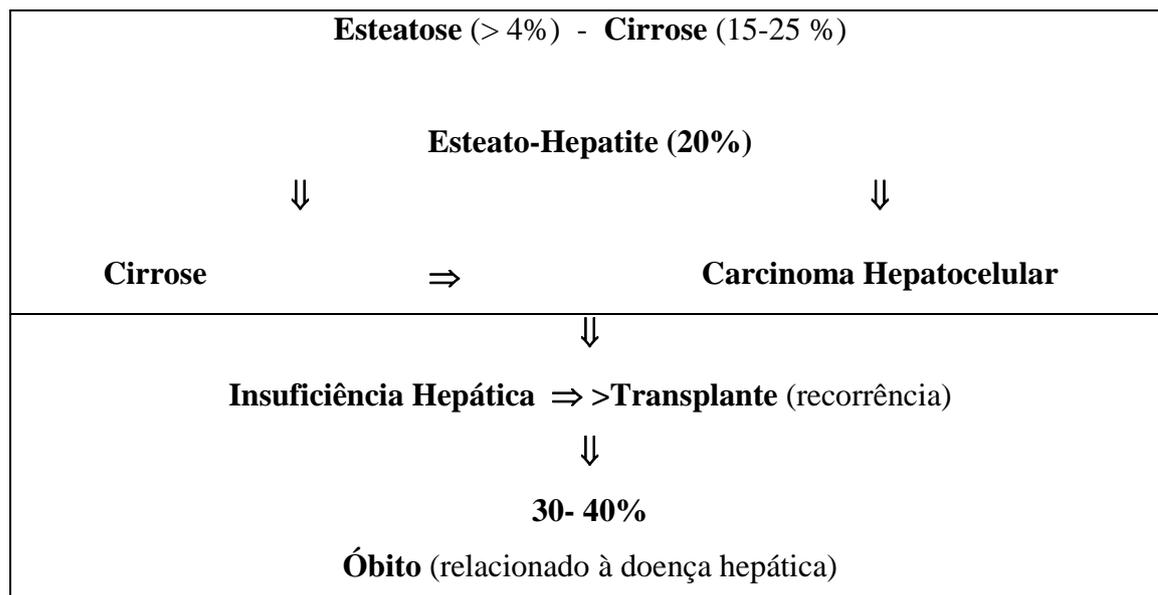
Além de todas estas evidências, que mostram a importância clínica e epidemiológica da DHGNA, doença hepática é a terceira maior causa de morte entre os pacientes com esta condição clínica.

Em resumo, a DHGNA é uma doença freqüente, em geral assintomática, mas de amplo espectro e com potencial de

Recebido em 01/06/2009

Aceito em 15/06/2009

Endereço para correspondência: Dr. Fabien Zoulim, Liver Department, Hotel Dieu Hospital, Lyon, France. INSERM Unit 871, Viral hepatitis laboratory, Lyon, France. E-mail: fabien.zoulim@chu-lyon.fr; fabien.zoulim@inserm.fr.

Diagrama 1. Espectro e o potencial de evolução da DHGNA.

evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. Medidas para diagnóstico precoce e controle dos fatores de risco da doença são importantes. A inclusão de pacientes com esteato-hepatite e fibrose ou cirrose em protocolos para diagnóstico precoce de CHC deve ser considerada.

Referências

1. Tarantino G, Saldamacchia G, Cona P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22: 293-303, 2007.
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 98: 960-67, 2003.
3. Mc Cullough AJ. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 40 (Suppl): S17- 29, 2006.
4. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313-1321, 2005.
5. Cotrim HP, Parise E, Leite N, Oliveira C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Brazil: Clinical and histological profile. *J Hepatol* 48 (Suppl 2): S34, 2008.
6. Rafiq N, Bai C, Fand Y, et al. Over twenty years of follow-up for a non-alcoholic fatty Liver Disease Cohort. *Gastroent* 134: A75, 2008.
7. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999.
8. Callldwell SH., Oelsner DH, Lzzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 29: 664-669, 1999.
9. Contos MJ, Calees W, Sterling RK. Development of nonalcoholic fatty liver Disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 7: 363-373, 2001.
10. Cotrim HP, Paraná R, Braga E, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? *Am. J. Gastroenterol* 95: 3018-3019, 2000.
11. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 11: 191-20, 2007.
12. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 44 (Suppl 19): S89-S95, 2009.
13. Callldwell SH, Crespo DM. Milestones in liver diseases. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and natural history of non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol* 49: 578-84, 2005.
14. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 7: 175-80, 2007.
15. Serfaty L, Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. *Diabetes Metab.* 34(6 Pt 2): 63, 2008.