

Cirrose hepática - quem será o culpado?

Cirrhosis - who is to blame?

Carina Andrade¹, Rui Silva², João Correia Pinto³

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Gastroenterologia, ³Serviço de Patologia. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Resumo

Os autores apresentam o caso de um doente com antecedentes de úlcera gástrica e psoríase sob tratamento que se apresenta com varizes esofágicas volumosas em endoscopia de rotina. Do estudo conclui-se por cirrose portal, hipertensão e trombose portal. Este caso constituiu um desafio diagnóstico, tendo sido excluídas as causas mais frequentes de hepatopatia com trombose portal.

Palavras-chave: arsénio, intoxicação, cirrose

Abstract

The authors present a patient with gastric ulcer history and psoriasis under treatment that presents with massive esophageal varices in routine endoscopy. The study discovered portal cirrhosis, with portal hypertension and portal thrombosis. This case was a diagnostic challenge when all the most common causes of liver disease with portal vein thrombosis were excluded.

Keywords: arsenic, poisoning, cirrhosis

Introdução

A trombose da veia porta caracteriza-se por uma obstrução venosa portal, causada por coágulo sanguíneo e constitui a principal causa de hipertensão portal extra-hepática em doentes com fígado normal. As etiologias podem ser divididas em 4 grupos: lesão directa da veia porta; malformação congénita do sistema vascular, com envolvimento do sistema porta; factores indirectos que influenciam a formação de coágulos e causas idiopáticas (estas responsáveis por 25% do casos). Na tabela 1 estão descritas as principais causas de trombose portal. A abordagem diagnóstica neste doentes inclui avaliação analítica extensa e exame de imagem.

Caso Clínico

Homem de 47 anos com antecedentes de úlcera péptica e psoríase actualmente sob tratamento tópico com calcipotriol/betametasona e betametasona/ácido salicílico. Referência na sua segunda década de vida a consumo durante cerca de 5 anos de licor de Fowler para tratamento da psoríase. Sem outros hábitos medicamentosos e com consumo etílico de cerca de 19 gramas de álcool diárias. Enviado à consulta de Gastroenterologia no contexto de varizes esofágicas volumosas identificadas em endoscopia de rotina. Na ecografia abdominal descrição de fígado com contornos lobulados, ecoestrutura heterogénea, sem nódulos bem definidos, em relação com padrão de cirrose; sem ascite, com esplenomegalia de 19,5 cm. Analiticamente destaca-se trombocitopenia (cerca de 50 000 plaquetas/mm³), leucopenia (cerca de 2500 – 3000 leucócitos/mm³), estudo da coagulação e função hepática normais, ferro, capacidade de fixação, ferritina, transferrina, ceruloplasmina normais, tomografia computadorizada abdominal com fígado cirrótico, sem nódulos, com trombose parcial da veia porta, esplenomegalia, sem ascite. Perante o caso sugestivo de cirrose hepática com hipertensão portal e trombose da veia porta de etiologia não esclarecida prosseguiu-se o estudo com ecodoppler abdominal que descreve veia porta de dimensões proeminentes (no hilo com 13 mm), com material ecogénio endoluminal, individualizando-se fluxo residual, sobretudo na porção intra-hepática proximal, sugestivo de trombose parcial. Fluxo aparentemente mantido na transição espleno-mesentérica, com dimensões aumentadas da veia esplénica, sem sinais de trombos.

Tabela 1. Causas de trombose portal

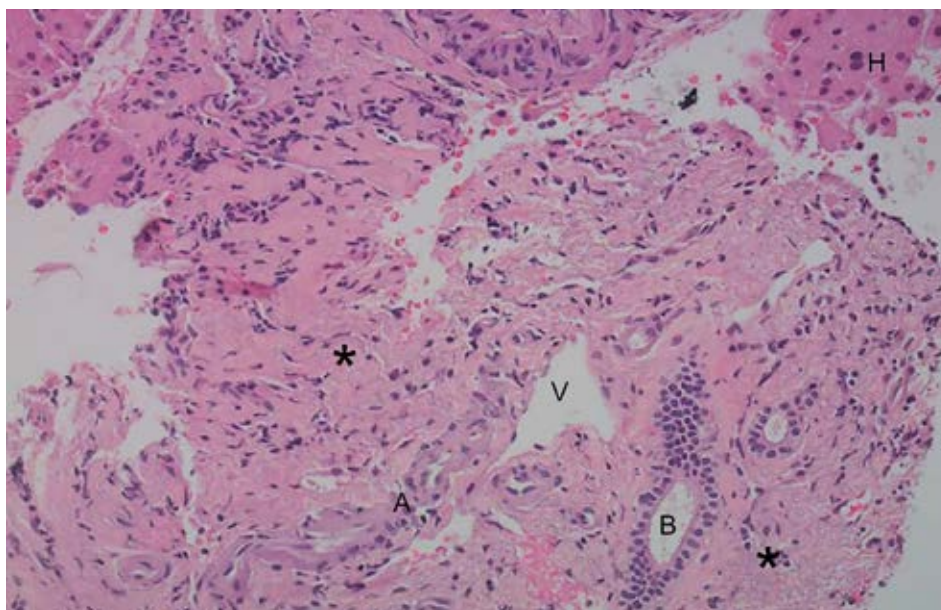
Etiologias adquiridas Cirrose hepática Doenças neoplásicas Neoplasia do pâncreas Hepatocarcinoma Doenças mieloproliferativas Processos infecciosos/inflamatórios intra-abdominais Pancreatite Doença inflamatória intestinal Complicações de procedimentos médicos/cirúrgicos Esplenectomia Cirurgia abdominal e lesão cirúrgica da veia porta Escleroterapia endoscópica Shunt porto-sistémico intrahepático transjugular Ressecção hepática Traumatismo abdominal Fibrose retroperitoneal Síndrome antifosfolípideo Doença de Behçet Hemoglobinúria paroxística nocturna Gravidez e puerpério Uso de contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição Insuficiência cardíaca crónica Pericardite constrictiva Síndrome de Budd-Chiari
Causas Hereditárias Factor V de Leiden Deficiência de antitrombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Disfibrinogenemia Plasminogenemia Mutações do G2021A Mutações do gene da protrombina
Idiopática

Correspondência: carina82andrade@gmail.com

Como citar este artículo: Andrade C, Silva R, Correia Pinto J. Cirrose hepática - quem será o culpado?. *Galicia Clin* 2015; 76 (3): 119-121

Recibido: 10/12/2014; Aceptado: 10/03/2015

Figura 1. Fibrose portal e ligeiro infiltrado linfocitário (H&E, 200x)
(A- artéria hepática ; B- ducto biliar ; V – veia porta; H – hepatócitos; * - fibrose portal)



Ramos intra-hepáticos da veia porta aparentemente permeáveis. Marcadores víricos de hepatite B e C negativos, alfa 1 antitripsina e imunoglobulinas normais, alfa-fetoproteína normal, estudo imunológico negativo (ANAs, anti-mitocondriais, anti-LKM e anti- músculo liso), velocidade de sedimentação normal.

Realizou biópsia hepática que mostrou fibrose portal e septação fibrosa do parênquima por septos irregulares e espessos, que delimitam parcialmente áreas de parênquima de periferia arredondada. Nos espaços porta o infiltrado linfocitário é discreto. Ausência de esteatose, de bilirrubinoestase ou de siderose. Num dos espaços porta representados, observam-se veias, ligeiramente dilatadas, sem fibrose da parede, sem trombos intravasculares. Ver figura 1 e 2. Assim conclui-se por fígado com lesões de hepatite crónica, sem estigmas suficientes que permitam esclarecer a etiologia intra ou pré-hepática, no contexto de trombose da veia porta.

Fez estudo pro-trombótico que incluiu fibrinogénio, proteína C anti-génica e funcional, proteína S livre, anti-trombina III, resistência à proteína C activada, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-beta₂glicoproteínas negativos. Estudo genético a mostrar genótipo normal, sem risco aumentado de trombofilia (F2 g.20210G>A).

Perante o extenso estudo etiológico negativo e o muito baixo consumo etílico admite-se que a etiologia da fibrose hepática possa ser toxicidade a arsénio em contexto de exposição crónica e que a trombose portal esteja filiada no contexto da evolução da cirrose. O doente tem até ao momento 4 anos de seguimento e apenas foi documentado um episódio de hemorragia por varizes esofágicas, que foi solucionado com laqueação elástica das mesmas.

Discussão

A exposição ao arsénio é um problema global de saúde pública, uma vez que está amplamente distribuído no ambiente e se associa a inúmeros efeitos adversos. A sua exposição é uma causa bem conhecida de neoplasias da pele, pulmão e bexiga¹ e está relacionada com o aparecimento de lesões cutâneas, diabetes, doença cardiovascular, entre outras²⁻⁴.

Milhões de pessoas em todo o mundo são diariamente expostas ao arsénio, particularmente através da ingestão de água e alimentos contaminados. A inalação é outra fonte de contaminação possível, especialmente no ambiente de agricultura e indústria²⁻⁵.

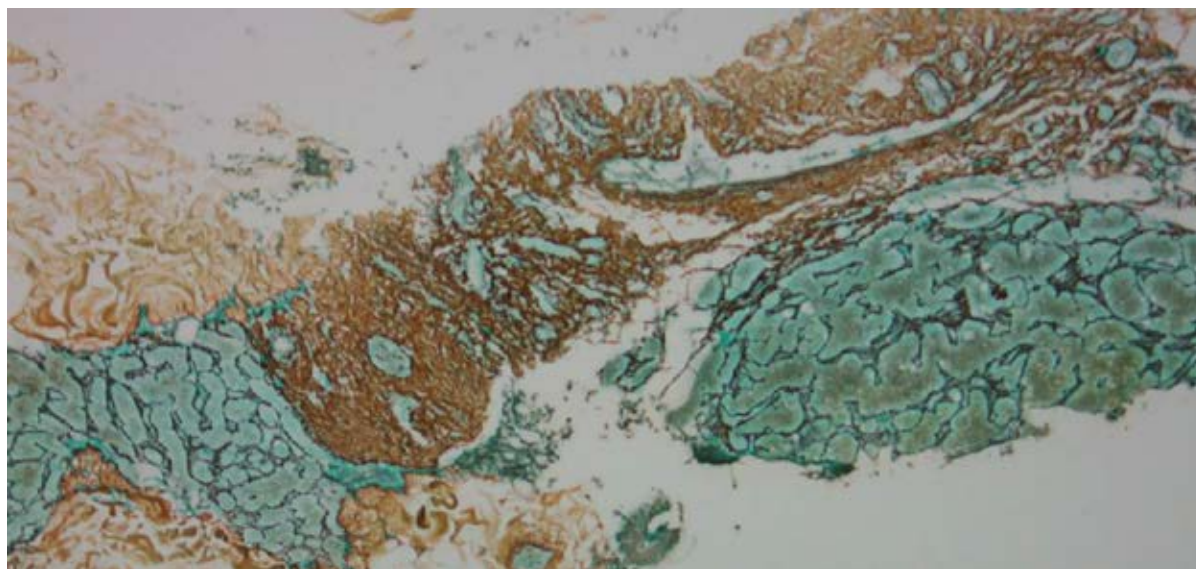
O arsénio inorgânico existe em duas formas no ambiente (arsenito e arsenato) e os humanos metabolizam-no com a conversão de arsenato em arsenito, com consequente metilação a mono ou di-metilarsénico. O mono-metilarsénico é o composto mais tóxico.

Os mecanismos de toxicidade incluem o *stress* oxidativo, inibição da reparação do ADN, aberrações cromossómicas, formação de micronúcleos, indução de apoptose, modificação da via de sinalização celular, modificações epigénicas e alteração do fenótipo da população de células germinativas¹. A solução de Fowler é composta por trióxido de arsénio diluído em bicarbonato de potássio. Foi um composto usado em tempos no tratamento de leucemia, doenças de pele (psoríase, dermatite herpetiforme e eczema), estomatite e gengivite em crianças. Actualmente tem apenas indicação no tratamento em fase aguda da leucemia promielocítica, em associação com o ácido retinóico.¹

Existem 2 tipos de intoxicação pelo arsénio, aguda e crónica, com formas de apresentação distintas.

A intoxicação crónica pelo arsénio tem uma apresentação clínica variada. O arsénio absorvido acumula-se no fígado, rins, coração e pulmões, e em menor quantidade nos músculos, sistema nervoso, trato gastrointestinal e baço. É depositado nos tecidos ricos em queratina (unhas, cabelo e pele) e podem aparecer linhas de Mee. Alterações dermatológicas são comuns, tais como hiperpigmentação e queratoses. A consequência mais grave é o desenvolvimento de neoplasias

Figura 2. Fibrose portal (coloração para reticulina, 100x)



em quase todos os órgãos do corpo. Existe ainda um risco aumentado de doença cardiovascular, doença vascular periférica, doença respiratória, diabetes *mellitus* e neutropenia. O tratamento eficaz da toxicidade crônica ainda não está estabelecido⁶⁻⁷. Estão descritos casos de cirrose neste contexto. Em 248 doentes com evidência de toxicidade crônica ao arsénio na Índia (consumo de água contaminada durante intervalos de 1 a 15 anos) foi documentada hepatomegalia em 76.6% dos casos e 69 fizeram biópsia hepática, sendo que em 63 casos (91.3%) se verificou a existência de fibrose portal não cirrótica⁸. Noutro estudo o arsénio foi considerado o agente etiológico em 4 de 42 doentes com cirrose septal incompleta e hemorragia por varizes⁹.

Os autores apresentam um caso de fibrose avançada (eventualmente cirrose) com trombose portal que consideram que o agente causal terá sido exposição crônica e inadvertida a arsénio, na forma de solução de Fowler usada no tratamento de psoríase. Alertamos para a importância da exposição a fármacos e tóxicos na abordagem destes doentes e da necessidade de uma colheita pormenorizada da história clínica. O doente deve manter uma vigilância a longo prazo pelo risco que apresenta de desenvolver outras complicações, nomeadamente neoplásicas.

Bibliografia

1. Dangleben NL, Skibola CF, Smith MT. Arsenic immunotoxicity: a review. *Environ Health*. 2013 Sep 2;12(1):73. doi: 10.1186/1476-069X-12-73.
2. IARC: A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fumes and Dust vol. 100c. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
3. Liu J, Waalkes MP. Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci*. 2008 Sep;105(1):24-32. doi: 10.1093/toxsci/kfn120. Epub 2008 Jun 19.
4. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci*. 2011 Oct;123(2):305-32. doi: 10.1093/toxsci/kfr184. Epub 2011 Jul 12.
5. Nordstrom DK: Public health. *Worldwide occurrences of arsenic in ground water*. *Science* 2002, 296:2143-2145.
6. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003;79:391-396.
7. Tan M, Schmidt RH, Beier JI et al. Chronic subhepatotoxic exposure to arsenic enhances hepatic injury caused by high fat diet in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 December 15; 257(3): 356-364.
8. Santra A, Das Gupta J, De BK, et al. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol* 1999;18:152-5.
9. Nevens F, Staessen D, Sciot R, et al. Clinical aspects of incomplete septal cirrhosis in comparison with macronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:459-63.