

Meios auxiliares do diagnóstico da cirrose hepática

ANTÓNIO DONATO *

SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA DO HOSPITAL DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

RESUMO

Faz-se uma descrição da avaliação laboratorial do doente cirrótico, mencionando os exames bioquímicos e estudos morfológicos a que poderemos recorrer.

Sem dúvida que os exames laboratoriais são úteis, por sugerirem a presença de doença, por poderem estabelecer o grau de lesão celular hepática, para avaliarem a actividade ou velocidade de progressão do processo, mas não se poderão utilizar para o diagnóstico inequívoco de cirrose, sua extensão e fibrose, nem fixar a variedade de cirrose; para tal a biópsia e laparoscopia são necessárias.

Finalmente é feita uma referência aos exames laboratoriais de três entidades bem distintas, que são a cirrose da hemocromatose, cirrose da doença de Wilson e cirrose biliar primária.

SUMMARY

Laboratorial data of a cirrhotic patient, has been evaluated, mentioning biochemical and morphological studies one can resort to. There is no doubt that laboratorial procedures are useful, since they suggest the presence of illness, assessing the degree of hepatic cell lesion as well as the activity or the speed of the progression of the process, but they cannot be used for the unequivocal diagnosis of cirrhosis, its extension or fibrosis neither point out the variety of cirrhosis; for which one has to resort to biopsy and laparoscopy.

Finally, reference is made to laboratorial data of three distinct cirrhotic entities which are hemochromatosis, Wilson's disease and primary biliary cirrhosis.

Na avaliação laboratorial do doente cirrótico recorreremos a exames bioquímicos e estudos morfológicos.

As reacções de labilidade sérica, que, desde 1930, são realizadas com o fim de estudar as funções hepáticas ligadas ao metabolismo das proteínas e vulgarmente conhecidas sob a designação de «provas hepáticas», são hoje de muito escasso interesse no estudo do cirrótico. Gouveia Monteiro (1951) realizou muitas destas provas em cirróticos, concluindo que a de Hanger é anormal em 97,9 % destes doentes; a de Wunderly-Wurhmann em 96,77 %; a de Kunkel em 93,55 %; a de

Neefe em 83,87 %; a de Mawson em 83,87; a de Hedja Dreyfus em 80,65; e a de MacLagan em 70,59 %. Também seduzidos pela ideia de adotar uma prova de labilidade sérica que, apesar de muito facilmente exequível, desse uma boa percentagem de positividade, estudámos, com A. Porto, e com um particular interesse a prova do Lugol (Mallen) e encontrámos nos cirróticos anormalidade em todos os 80 casos sujeitos a exame.

As transaminases elevam-se discretamente em 80 % das cirroses; este aumento é intermitente e relacionado com episódios de necrose e nos

* Chefe de Clínica de Gastroenterologia do H.U.C.

períodos avançados podem mesmo surgir valores baixos, correspondendo a um esgotamento terminal do hepatócito.

A bilirrubinemia pode ser normal ou elevar-se intermitentemente em relação com as crises evolutivas da doença; as cifras muito elevadas podem corresponder a fenômenos colestáticos, hemolíticos ou a insuficiência hepatocelular nos períodos terminais da doença.

A fosfatase alcalina está frequentemente elevada, ocorrendo essa elevação relacionada com episódios colestáticos intra-hepáticos. Nos casos sem icterícia, se a sua elevação persiste, deve inspirar suspeita de existência de uma neoplasia na cirrose.

Aumento moderado do ferro sérico poderá estar presente nesta enfermidade.

A velocidade da sedimentação globular, quase sempre elevada, com cifras de 50 a 100 mm à 1.^a hora, poderá descer e alcançar valores normais fora dos episódios evolutivos.

A anemia, a leucopenia e a plaquetopenia são muito frequentes nos cirróticos. O hemograma pode evidenciar, se existe hipersplenismo, pancitopenia ou leucopenia e plaquetopenia isoladas; se houve hemorragia digestiva, anemia hipocrômica e, ocasionalmente, anemia macrocítica, por perturbação do metabolismo da vit. B 12, do ácido fólico ou outras.

Quando existe lesão hepatocelular grave, como é o caso da cirrose, o colesterol baixa e a esterificação altera-se logo, podendo desaparecer do sangue os ésteres deste esterol.

A tendência hemorrágica, que se observa em cirróticos descompensados, deve-se a múltiplas deficiências dos factores indispensáveis no complexo mecanismo da coagulação. A diminuição do factor VII ocorre precocemente, enquanto que os factores V, IX, X e a protrombina diminuem mais tardiamente. A. L. Trincão registou valores de protrombina inferiores a 75 % nos 59 cirróticos estudados (associado a hipoproteinemia); a administração de Vit. K não é, em geral, correspondida de melhoria apreciável da protrombina nos cirróticos.

A hipoalbuminemia é um transtorno praticamente constante na cirrose hepática descompensada; contudo, nos períodos de compensação a albuminemia permanece normal durante muito tempo. A hiperglobulinemia, pelo menos relativa, não é rara e o aumento das globulinas seria sempre precedido de hipoalbuminemia (Himsworth).

O quociente albumina/globulina no cirrótico está frequentemente muito diminuído (valor normal: 2 a 2,5).

No proteinograma electroforético, a globulina α_1 está normal ou pouco diminuída, a globulina α_2 que evidencia aumento inicial, quando existe qualquer processo inflamatório, está mais frequentemente aumentada nas formas pós-necróticas ou havendo obstrução biliar; a globulina α_2 , contudo, baixa nos casos mais graves, quando diminui a capacidade hepática de síntese; a globulina β tende a juntar-se à globulina γ (muito elevada), realizando-se, por vezes, fusão destas duas fracções (sinal de Wieme — que não é patognômico, mas tem grande valor diagnóstico e prognóstico).

O aumento da actividade fibrinolítica está presente em 60 % dos cirróticos descompensados, contudo a diminuição do fibrinogénio quase nunca ocorre.

A bromosulfaleína é um corante que, uma vez injectado por via endovenosa (5 mg/kg de um soluto a 5 %), chega ao fígado, onde é fixado pelos hepatócitos, armazenado, depois conjugado com glutatião, glicina, ácido glutâmico ou cisteína, sendo então eliminado pela biliar. A intensidade da depuração de bromosulfaleína do sangue indica a actividade do fígado e, normalmente, o seu desaparecimento é constante. Os resultados desta prova variam consideravelmente de acordo com o estado funcional hepático. Assim, em 20 % aproximadamente dos cirróticos compensados a percentagem do corante aos 45 minutos é normal e pelo contrário, nos descompensados pode dar cifras muito elevadas. Os indivíduos normais retêm até 10 % do corante aos 30 minutos e menos de 3 % no fim de 45 minutos após a injeção (Sherlock). Na cirrose a prova fornece maior percentagem de resultados positivos do que qualquer outro teste de função hepática (MacLagan *in* Schiff). Segundo Pirott e Ruytters, esta prova dá-nos informações precisas sobre a evolução da doença e Popper e Shaffner em 398 cirróticos encontraram uma percentagem média de 21,2 (desde 2,5 até 34), sendo a prova anormal em 87,2 %. Belkin e Conn registaram retenção anormal em 93 % de cirroses comprovadas histologicamente e Gouveia Monteiro fixou valores anormais em 96 % dos casos. Actualmente é raramente utilizada porque não é uma prova decisiva para o diagnóstico, não oferece uma apreciação quantitativa da função hepática e as determinações das aminotransferases e fosfatase alcalina, são mais simples e igualmente informativas. Além disso, a injeção repetida da bromossulfaleína aumenta o risco de reacção anafiláctica grave, pelo que se deixou de recomendar este teste.

O conhecimento dos níveis séricos das três principais imunoglobulinas pode ajudar a determinar o tipo de cirrose e as alterações na sua concentração podem indicar a actividade de doença hepática crónica. A elevação da IgG é a mais vulgar das alterações das imunoglobulinas, é mais acentuada na cirrose criptogénica e cirrose associada a hepatite crónica; a elevação da IgM é um dos indícios de diagnóstico da cirrose biliar e a elevação da IgA pode encontrar-se na doença hepática alcoólica.

Trabalhos recentes em alcoólicos, dando a ingerir $1,5 \mu\text{Ci}$ de Aminopirina marcada com C_{14} e recolha de amostra expiratória para doseamento de CO_2 , duas horas após, permitiram a um grupo de investigadores de Birmingham ensaiar esta prova nos cirróticos. Assim, encontraram, em todos os cirróticos analisados, valores inferiores ao valor normal (3,2 %) e verificaram taxas mais baixas nos casos de descompensação e elevação à medida que o doente melhora; concluem que mais do que um simples indicador do alcoolismo (como é a glutamino-transferase sérica) a prova da aminopirina é adequada e sensível para a detecção precoce da cirrose hepática.

O cintigrama radioisotópico hepático fornece indicações de ordem funcional (depuração do colóide é função do estado funcional da célula de Kupffer e do débito hepático). Além da informação de carácter funcional, podem também, através deste estudo, colher-se dados de ordem morfológica (forma, posição e dimensões) do fígado e do baço, sempre que há actividade em nível suficiente e, ainda, permite suspeitar a presença de zonas mais ou menos activas. No cintigrama hepatoplénico há aumento da actividade hepática e diminuição da esplénica à medida que a cirrose se vai compensando e menor intensidade da actividade hepática e maior impregnação da área esplénica e precordial, quando há agravamento. Quanto maior for a estase portal mais difícil se torna a separação destas duas áreas e mais intensa a actividade esplénica.

Indiscutivelmente, a biópsia hepática, mediante agulhas de aspiração, constitui o método mais importante e o que brinda uma informação mais integral no estudo das cirroses. A agulha de Menghini é a mais utilizada actualmente, embora, por vezes, no fígado cirrótico, a recolha de material seja exígua e fraccionada. A agulha de Vim-Silvermann tem mais complicações e não tem vantagens, pois a amostra, muito distorcida, é de difícil interpretação.

A laparoscopia, peritoneoscopia ou celioscopia é o método de exame da cavidade peritoneal, por meio dum endoscópio, introduzido através da

parede abdominal, após prévio pneumoperitoneu. Uma indicação principal deste tipo de exame é o estudo da cirrose hepática, uma vez que o esclarecimento morfológico do quadro nosológico pela biópsia hepática percutânea isolada, pode não ser suficiente. Na visão da cavidade peritoneal podemos abordar o fígado (superfície superior, inferior e bordo), o baço, a vesícula biliar, o ligamento falciforme e o epiplon. Assim, e, em virtude da laparoscopia ser um exame muito bem tolerado, com escassas complicações e não exigindo anestesia geral, é de grande utilidade no diagnóstico do doente cirrótico, estabelecendo o tipo de cirrose, sinais de hipertensão portal, presença de ascite, desenvolvimento de hepatoma, etc.

Os exames laboratoriais sem dúvida que são úteis, por sugerirem a presença da doença, por poderem estabelecer o grau da lesão celular hepática, para avaliar a actividade ou velocidade de progressão do processo, mas de nenhum modo se podem utilizar para o diagnóstico inequívoco de cirrose, nem para calcular a extensão da fibrose, nem fixar a variedade de cirrose: para tal é necessária biópsia, de preferência associada a laparoscopia.

Para finalizar, uma referência aos exames laboratoriais de três entidades distintas, que são a cirrose da hemocromatose, a cirrose da doença de Wilson e a cirrose biliar primária.

No início da evolução da hemocromatose os testes da exploração funcional hepática são normais, podendo contudo existir uma elevação considerável das transaminases e diminuição discreta da eliminação da bromosulfaleína. Num estado mais avançado estes testes comportam-se como no curso da cirrose alcoólica. A sobrecarga de ferro torna o fígado mais opaco aos RX, o que se poderá evidenciar em estudo radiológico abdominal sem preparação. O ferro sérico está elevado, atingindo ou ultrapassando $250 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ (36mol/l) e a capacidade total de fixação do ferro está geralmente baixa, na ordem de $250 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ (45mol/l). O coeficiente de saturação da transferrina geralmente é superior a 80 % (um coeficiente inferior a 80 % representa um forte argumento contra o diagnóstico de hemocromatose).

A prova da desferroxiamina é um teste útil nestes doentes (avaliação do ferro urinário antes e após a administração deste quelante). As glicemias, basal, ou após estimulação e sobrecarga são úteis para avaliar a alteração do metabolismo dos glúcidos no doente com hemocromatose. Sem dúvida que as biópsias da pele, gástrica e sobretudo hepática, pondo em evidência os depósitos de ferro são necessários para o diagnóstico.

A laparoscopia pode dar uma ajuda, evidenciando fígado micronodular e de coloração mais escura, acastanhada.

O diagnóstico de doença de Wilson pode assegurar-se com os seguintes exames laboratoriais:

- 1) Determinação da actividade da fenoloxidase no soro (teste de Ravin): esta prova, de técnica sensível, mostra nos indivíduos sãos 0,2 unidades de Ravin, e na enfermidade de Wilson valores superiores a 0,5 U Ravin.
- 2) Determinação do cobre sérico (método de Heymeyer ou cupro-Pak). Valores acima dos normais (80 a 140 γ %) são suspeitos da doença de Wilson, sempre que não exista um síndrome nefrótico.
- 3) Eliminação urinária de cobre (valores normais abaixo de 100 γ /24 horas): os valores superiores a 400 γ /24 horas são patológicos, mas podem também encontrar-se na cirrose biliar. O diagnóstico da doença de Wilson pode assegurar-se mediante um teste de provocação: 0,9 g de penicilamina aumenta a eliminação urinária de cobre acima de 1000 γ /24 horas.
- 4) Determinação da ceruplasmina. Esta avaliação só é realizável em laboratórios especializados (método imunoeléctrico, espectrofotográfico ou fermentativo). No caso de achados positivos nos exames anteriormente referidos pode

renunciar-se a este procedimento. Os valores normais oscilam entre 23 e 44 mg %; na doença de Wilson estão abaixo de 10 e muitas vezes mesmo inferiores a 1 mg %.

- 5) A hiperaminoacidúria e a hipouricemia são mais tardias.
- 6) Mediante a biópsia hepática, procedimentos microquímicos permitem demonstrar armazenamento de cobre 5 a 10 vezes superior ao normal e a laparoscopia evidencia cirrose macronodular.

Na cirrose biliar primária os exames bioquímicos traduzem colestase, com bilirrubinemia total entre 2 e 25 mg %, com predomínio da conjugada; lípidos totais superiores a 2000 mg%; colesterol total atingindo 500 a 800 mg%; fosfolípidos com valores de 1000 mg % ou mais; fosfatase alcalina com frequência acima de 20 U. B. A albuminemia é normal, salvo nas fases mais avançadas, e as globulinas estão elevadas, especialmente à custa da IgM. Anticorpos antimitocondriais são de grande valor diagnóstico e são encontrados em 92 % dos casos. A laparoscopia é útil, evidenciando fígado de estase, de coloração esverdeada e, em fase mais avançada, nodular, mas a biópsia nem sempre faz o diagnóstico, sendo possível a confusão com a hepatite crónica activa.

BIBLIOGRAFIA

- HEPNER, G. W.; VESELL, E. S. — Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of 14-C aminopyrine — *Ann. Int. Med.*, 83: 632, 1975.
- HERRUZ, J. A. — *Atlas de diagnóstico diferencial laparoscópico*, Ed. Paz Montalvo, 1975.
- GALAMBOS, J. T. — Cirrhosis — *In Major Problems in Internal Medicine*, vol. 17, Ed. Saunders, 1979.
- MONTEIRO, G. — Provas de turvação e de floculação em semiologia hepática — Ed. Autor, Coimbra, 1951.
- MOREIRA, S. — A cintigrafia hepato-esplénica e a cirrose hepática — *Coimbra Médica*, 17, 7: 603, 1970.
- PORTO, A.; DONATO, A.; MAIA, S. e AZEVEDO, A. — A prova de Mallen em hepatologia — *Coimbra Médica*, 15: 463, 1968.
- SAUNDERS, J. B.; LEWIS, K. O. e PATON, A. — Early diagnosis of alcoholic cirrhosis by the aminopyrine breath test — *Gastroenterology*, 79: 112, 1980.
- SHEUER, P. J. — Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis — *Gut*, 11: 275, 1970.
- SHERLOCK, S. — *Diseases of the liver and biliary system* — 6th Ed., Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1981.