



Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina

Laboratorial

ISSN: 1676-2444

jbpml@sbpc.org.br,adagmar.andriolo@g
mail.com

Sociedade Brasileira de Patologia
Clínica/Medicina Laboratorial

Pereira, João Eduardo; Pinchemel Cotrim, Helma; Rodrigues de Freitas, Luiz Antônio;
Paraná, Raymundo; Portugal, Marcelo; Lyra, Luiz Guilherme
Esteato-hepatite relacionada ao vírus da hepatite C: perfil clínico-histológico
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 42, núm. 2, abril, 2006, pp. 115
-122
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541928008>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Esteato-hepatite relacionada ao vírus da hepatite C: perfil clínico-histológico

Primeira submissão em 07/11/05
Última submissão em 22/03/06
Aceito para publicação em 24/03/06
Publicado em 20/04/06

Steatohepatitis related to hepatitis C virus: clinical and histological profiles

João Eduardo Pereira¹; Helma Pinchemel Cotrim²; Luiz Antônio Rodrigues de Freitas³; Raymundo Paraná⁴; Marcelo Portugal⁵; Luiz Guilherme Lyra⁶

unitermos	resumo
Esteato-hepatite	Introdução: Esteatose ocorre com freqüência na hepatite crônica pelo vírus C (HCV) e parece estar relacionada a fatores clínicos e/ou virológicos. Contudo, a presença de esteato-hepatite, uma condição indutora de fibrose, tem sido pouco estudada. Objetivo: Estudar a associação de HCV com esteato-hepatite em material de biópsia hepática, correlacionando-a com dados clínicos. Métodos: As biópsias hepáticas de pacientes com HCV foram avaliadas quanto a atividade, estádio e presença de alterações morfológicas de esteato-hepatite. Os dados morfológicos foram correlacionados a parâmetros clínicos que incluíam: consumo alcoólico, IMC, colesterol, triglicérides, glicemia, exposição a petroquímicos e genótipo viral. Resultados: Esteato-hepatite foi encontrada em 42 de 252 (16,6%) pacientes com HCV. Entre os 42 casos, critérios para obesidade, diabetes e dislipidemia foram encontrados em 16,7%; 16,7% e 21,4%, respectivamente. O genótipo 3 esteve presente em 38,1% dos casos. Fatores de risco para esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) foram encontrados em 73% dos casos em genótipos diferentes do 3, enquanto tais fatores foram presentes em 37,5% dos casos com genótipo 3 ($p = 0,05$). O padrão morfológico mais freqüente foi a esteatose macrovacuolar de moderada intensidade (61,9%) com distribuição difusa (64,3%). Tanto o padrão de fibrose de NASH quanto o de HCV foram notados: fibrose perissinusoidal (87,8%), portal (87,8%), septal (69,0%) e cirrose (30,9%). Conclusões: Esteato-hepatite é freqüente em pacientes com HCV, apresentando padrão peculiar de distribuição da esteatose e alta freqüência de cirrose. Em genótipos diferentes do 3, a esteato-hepatite parece estar relacionada à sobreposição de fatores de risco para NASH.
Esteatose	
Hepatite	
NASH	
HCV	

abstract

key words

Introduction: Steatohepatitis and hepatitis C virus (HCV) have been related to several clinical and virological factors and fibrosis progression. Objective: To describe clinical and morphological aspects of steatohepatitis associated to HCV. Methods: The study included patients with HCV without treatment. Biopsies were evaluated by METAVIR score and steatohepatitis was evaluated according to criteria of Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). Clinical parameters included alcoholic intake history and determination of risk factors for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Results: Steatohepatitis was observed in 42 out of 252 patients (16.6%) with HCV, and 76.2% were male. Risk factors for NASH were present in 37.5% of the patients with genotype 3 and in 73% of the patients with other genotypes ($p = 0.05$). Obesity was present in 16.7%, diabetes in 16.7%, hyperlipidemia in 21.4%, and genotype 3 in 38.1%. Macrovacuolar steatosis presented mild intensity in 61.9% and was diffuse in 64.3%. Cirrhosis was present in 33.3% of the patients. Conclusions: Diffuse steatosis and ballooning of mild to moderate intensity characterized steatohepatitis related to HCV. Patients with genotype different from genotype 3 presented with known risk factors for NASH, whereas most of the patients with genotype 3 had only viral genotype as risk factor for steatosis. The frequency of cirrhosis was relevant and suggests that the association of steatohepatitis with HCV contribute to fibrosis progression.

Steatohepatitis

Steatosis

NASH

Hepatitis

HCV

1. Professor assistente de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

2. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

3. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da UFBA; pesquisador titular do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – Fiocruz/Bahia.

4. Professor livre-docente da Faculdade de Medicina da UFBA.

5. Mestre em Medicina Interna pela Faculdade de Medicina da UFBA.

6. Professor titular da Faculdade de Medicina da UFBA.

Trabalho baseado em dissertação de mestrado apresentada na Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA e apresentado no Biennial Scientific Meeting of the International Association for the Study of the Liver, em 2004.

Introdução

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) apresenta um espectro ampliado histológico que compreende diversas lesões morfológicas fundamentais (inflamação, necrose, fibrose, agressão a ductos biliares, etc.). A esteatose é uma alteração morfológica freqüente entre os pacientes com HCV e, recentemente, quadros histológicos de esteato-hepatite, polo mais agressivo da *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), vêm sendo descritos no curso dessa infecção^(11, 22, 26, 34, 37).

É possível que fatores de risco para a esteato-hepatite, como obesidade, diabetes, dislipidemia e consumo de álcool, tenham influência na gênese da esteatose na infecção pelo HCV^(2, 12, 34, 37). Contudo, um efeito citopático do vírus (em particular do genótipo 3) e a agressão mitocondrial induzida pelo vírus têm ganhado destaque como possíveis mecanismos de agressão viral na indução da esteatose^(1, 29, 30, 36, 41, 42, 46, 47).

A presença de esteatose no curso da infecção pelo HCV parece favorecer a progressão da fibrose hepática^(2, 21, 24-26, 47). Ademais, existe correlação entre a presença de fatores como obesidade e diabetes e a presença de esteatose^(21, 25, 33, 34, 37). Características virológicas (genótipo e a carga viral) e aspectos histológicos (grau da fibrose) são também correlacionados à presença de esteatose^(1, 2, 25, 29, 34, 41, 42, 47). Todavia, existem poucos dados sobre a presença e as consequências de esteato-hepatite, e não apenas esteatose, no curso da infecção pelo HCV.

Estudando pacientes com infecção crônica pelo HCV, Ong *et al.*⁽³⁷⁾ encontraram um quadro histológico de esteato-hepatite em 10% dos casos. Em tais pacientes, o índice de massa corpórea (IMC) médio foi de 33,8, sendo 14% deles diabéticos. Os autores descrevem idade, diabetes e presença de esteato-hepatite à biópsia como fatores de risco para progressão da fibrose em pacientes com HCV. De modo semelhante, sabe-se que idade, obesidade, diabetes e presença de fibrose perissinusoidal são reconhecidos fatores implicados na progressão da fibrose em pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica (NASH)^(4, 8, 17, 18, 38).

O objetivo deste estudo foi descrever aspectos clínicos e histológicos da esteato-hepatite no curso da infecção pelo HCV, correlacionando tais aspectos a fatores prognósticos conhecidos.

Material e métodos

O estudo foi conduzido no serviço de gastro-hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da

Universidade Federal da Bahia (UFBA), no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2003. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Critérios de inclusão: portadores de infecção pelo HCV, com AST > 1,5 o valor de referência para o método; anti-HCV positivo (ELISA III); HCV-RNA positivo (RT-PCR); sem tratamento antiviral prévio; idade ≥ 18 anos; com quadro histológico de esteato-hepatite.

Definição de esteato-hepatite: para caracterização do quadro histológico de esteato-hepatite foram adotados os critérios dos National Institutes of Health (NIH)⁽⁵⁾ (esteatose macro e/ou microvacuolar, inflamação lobular e portal, balonização e fibrose).

Critérios de exclusão: pacientes com anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo e aqueles que apresentavam co-infecção com HIV e/ou vírus B (HBV).

Foram registrados dados de anamnese (obesidade, diabetes, exposição a produtos da indústria petroquímica, uso de drogas ou medicamentos, determinação do consumo alcoólico, etc.) e exame físico. Todos os pacientes tiveram determinações séricas dos seguintes exames laboratoriais: tempo de protrombina, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas, albumina, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, hemograma; anti-HCV, anti-HIV, anti-HBc total, HBsAg, auto-anticorpos e HCV-RNA qualitativo. Procedeu-se à genotipagem do HCV nos casos que apresentavam quadro histológico com indicação terapêutica ou, independentemente da indicação terapêutica, naqueles casos com quadro histológico de esteato-hepatite.

Os fragmentos das biópsias hepáticas, por agulha ou em cunha, foram fixados em líquido de Bouin ou formol a 10%, processados com álcool e xilol, incluídos em parafina e seccionados em cortes de 3-5µm de espessura. Estes foram corados pela hematoxilina-eosina (HE), picro-sírius vermelho (avaliação de colágeno), tricômio de Masson (avaliação de colágeno), ácido periódico de Schiff (PAS) com e sem diastase e Perls (avaliação de sobrecarga de ferro). A análise histológica incluiu aspectos qualitativos e quantitativos das seguintes alterações morfológicas: fibrose, esteatose, balonização, inflamação, corpúsculos de Mallory e sobrecarga de ferro. Os aspectos da esteato-hepatite avaliados seguiram a proposição do Clube de Hepatopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). A esteatose foi classificada segundo tipo (macro ou microvacuolar), distribuição (zona 1, zona 2, zona 3 ou difusa) e intensidade (leve: < 25% dos hepatócitos com esteatose, moderada: 25% a 75% e grave: > 75%). A análise da balonização obedeceu aos mesmos critérios de distribuição e intensidade usados

para esteatose. O infiltrado inflamatório foi classificado segundo a localização (lobular ou portal) e o tipo celular (mononuclear, polimorfonuclear ou misto). A fibrose foi avaliada segundo os parâmetros da Sociedade Brasileira de Patologia⁽⁴⁵⁾, do METAVIR⁽²⁰⁾ e também de acordo com o padrão de distribuição (portal, septal, perissinusoidal, centrolobular). A sobrecarga de ferro foi avaliada quanto à distribuição (hepatocitária ou Kupferiana) e, de modo semiquantitativo, quanto à intensidade.

O banco de dados foi construído utilizando-se o software SPSS para análises estatísticas, sendo aplicados os testes de χ^2 (Pearson) e teste exato de Fischer (quando necessário). Valores de p inferiores a 5% ($p < 0,05$) foram considerados significativos.

Resultados

Quadros histológicos de esteato-hepatite foram encontrados em 42 (16,6%) dos 252 pacientes portadores de

hepatite crônica pelo HCV avaliados no período do estudo. A média de idade foi 46,5 anos (25 a 67 anos) e 32 (76,2%) eram do sexo masculino. A **Tabela 1** mostra o perfil clínico dos 42 casos estudados.

O consumo referido de álcool foi inferior a 20g/dia em 69% dos casos e superior a 20g/dia em 26,2% dos casos. Todavia foi inferior a 60g/dia em 40 casos (95,2%). Em dois casos (4,8%) não foi possível mensurar com precisão o consumo alcoólico. O consumo de álcool superior a 20g/dia não apresentou associação com parâmetros clínicos ou histológicos peculiares, exceto com os níveis de gama-GT ($168,8 \times 87$; $p = 0,02$) e triglicérides ($249,8 \times 115,6$; $p = 0,06$).

O genótipo 1 foi encontrado em 21 (50%) casos e o genótipo 3 em 16 (38,1%). Os portadores do genótipo 3 apresentavam média de idade e níveis de gama-GT, IMC, colesterol total e triglicérides inferiores aos encontrados em portadores de outros genótipos (**Tabela 2**). A presença de um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de

Freqüência de fatores de risco para desenvolvimento de esteato-hepatite entre os 42 pacientes estudados

Tabela 1

Fator	Freqüência	%
Álcool > 20g/dia	11/42	26,2
Dislipidemia	9/42	21,4
Diabetes	7/42	16,7
Intolerância a glicose	4/42	9,5
Obesidade (IMC ≥ 30)	7/42	16,7
Sobrepeso ($25 < \text{IMC} < 30$)	10/42	23,8
Exposição a petroquímicos	4/42	9,5
Genótipo 3	16/42	38,1

Parâmetros clínicos e bioquímicos, segundo o genótipo viral, entre os 42 pacientes com esteato-hepatite associada ao HCV

Tabela 2

	Genótipo 3	<i>p</i>	
	Não	Sim	
Idade (anos)	48,19	43,69	0,14
Gama-GT (UI)	139,08	63,13	0,02
Relação AST/ALT	0,67	0,64	0,61
Cirrose	10/26	3/16	0,3
IMC	27	25,5	0,24
Glicemias (mg/dl)	103,8	106,43	0,75
Colesterol total (mg/dl)	172,79	147,2	0,07
Triglicérides (mg/dl)	205,45	92,42	0,1

Freqüência das principais lesões histológicas entre os 42 pacientes com esteato-hepatite associada ao HCV

Tabela 3

Lesão	Freqüência	%
Esteatose macrovacuolar	42/42	100
Esteatose microvacuolar	38/42	90,5
Balonização	37/42	87,8
Infiltrado lobular	40/42	95,2
Infiltrado portal	41/42	97,6
Fibrose perissinusoidal	37/42	87,8
Fibrose centrolobular	29/42	69
Fibrose septal	29/42	69
Fibrose portal	37/42	87,8
Cirrose	13/42	30,9
Corpúsculos de Mallory	5/42	11,9
Sobrecarga de ferro	11/42	28,5

esteato-hepatite não-alcoólica foi notada em seis (37,5%) casos de portadores do genótipo 3 e em 19 (73,0%) portadores de outros genótipos ($p = 0,05$).

Os principais parâmetros histológicos avaliados foram a esteatose, a balonização, os corpúsculos de Mallory, os infiltrados (portal e lobular), a fibrose e a sobrecarga de ferro (**Tabela 3**).

Esteatose

Todos os 42 casos apresentavam esteatose macrovacuolar, cuja intensidade foi discreta em 61,9% dos casos, moderada em 38,1% e grave em apenas 2,4%. Em 33,3% dos casos estava restrita à zona 3, contudo em 64,3% apresentou distribuição difusa no ácido portal (**Figura 1**). A distribuição difusa da esteatose, em comparação com a esteatose localizada na zona 3, apresentou associação com níveis mais elevados de AST ($100,3 \times 67,4$; $p = 0,02$), ALT ($147,7 \times 114,3$; $p = 0,08$), e com a presença de cirrose ($13/27 \times 0/15$; $p = 0,009$). Esteatose microvacuolar foi encontrada em 38 casos (80,5%), sendo de intensidade moderada e distribuição difusa em 19% e 54,8% dos casos.

Balonização

Balonização foi vista em 85,7% dos casos. Foi de intensidade leve em 45,2% e moderada em 40,5% (**Figura 2**). Distribuição difusa foi notada em 52,4% dos casos, enquanto em 33,3% a distribuição era restrita à zona 3. Assim como para a esteatose, a distribuição difusa da balonização correlacionou-se a níveis mais elevados de AST ($109,9 \times 65$;

$p = 0,03$), ALT (152×115 ; $p = 0,05$) e à presença de cirrose ($10/22 \times 2/19$; $p = 0,01$).

Corpúsculos de Mallory e sobrecarga de ferro

Os corpúsculos de Mallory foram identificados em cinco (11,9%) casos. Sua presença esteve associada a níveis mais elevados de gama-GT ($157 \times 103,9$; $p = 0,04$), idade > 45 anos ($5/25 \times 0/17$; $p = 0,05$) e presença de cirrose ($5/13 \times 0/29$; $p = 0,01$).

Sobrecarga de ferro foi encontrada em 11 (26,2%) casos, com localização predominante em células de Kupffer (16,7% dos casos). Contudo, não se evidenciaram associações com outros parâmetros clínicos ou histológicos peculiares.

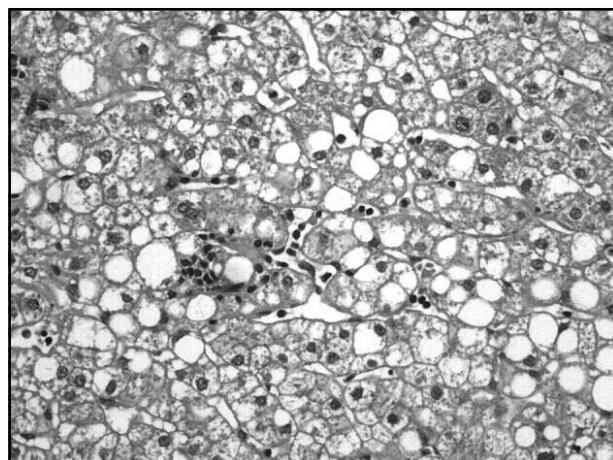


Figura 1 – Esteatose de intensidade leve a moderada com distribuição difusa através do ácido portal e infiltrado lobular (aspectos da esteato-hepatite)

Infiltrados lobular e portal

Infiltração inflamatória lobular (presente em 95,2% dos casos) foi de intensidade discreta em 64,2% e moderada em 31% dos casos. Os casos com infiltração inflamatória moderada apresentavam níveis mais elevados de IMC ($28,8 \times 25,1$; $p = 0,02$) e AST ($107 \times 79,9$; $p = 0,06$) que aqueles com inflamação lobular discreta. Infiltrado portal de intensidade leve foi notado em 11,9% dos casos, moderada em 52,4% e grave em 33,3% (Figura 3). O padrão mononuclear foi encontrado em 88,1% dos casos. Inflamação portal acentuada, em comparação com os quadros leves a moderados, foi observada em pacientes com idade mais elevada ($47,4 \times 40$; $p = 0,03$) e níveis mais elevados de AST ($92,8 \times 67,4$; $p = 0,06$).

Fibrose

Fibrose portal e/ou septal foi notada em 69% dos casos. Os casos com fibrose septal apresentavam média de idade superior à daqueles sem fibrose septal ($48,2 \times 42,5$ anos; $p = 0,07$). Fibrose perissinusoidal foi encontrada em 88% dos casos e foi de leve e moderada intensidade em 47,6% e 35,7% dos casos, respectivamente. Em 54,8% dos casos a fibrose perissinusoidal estava restrita à zona 3 (Figura 4). Padrão centrolobular de deposição de fibrose foi encontrado em 69% dos casos.

Quadro histológico de cirrose constituída foi encontrado em 13 (30,9%) dos casos. Tais casos foram mais freqüentes em pacientes com idade superior a 45 anos ($11/25 \times 2/17$; $p = 0,04$).

Discussão

O presente estudo teve como objetivo descrever peculiaridades clínicas e histológicas em pacientes com esteato-hepatite no curso de infecção pelo HCV. Nesse contexto, a freqüência encontrada de esteato-hepatite foi de 16,6%, o que é ligeiramente superior àquela descrita na literatura (6% a 16%)^(7, 34, 37), refletindo possivelmente a presença, em 9,5% dos casos, de exposição a produtos petroquímicos, um conhecido fator de risco para esteato-hepatite em nosso meio^(13, 14) e que não é descrito nos outros estudos.

Embora não seja possível afastar o efeito do consumo de bebida alcoólica na indução da esteato-hepatite, já que alguns pacientes apresentavam consumo > 20g de etanol/dia, não houve correlação entre consumo de álcool e quadro histológico mais agressivo. Essa ausência de correlação já foi descrita na literatura⁽²⁵⁾ e pode ser explicada, em nossa

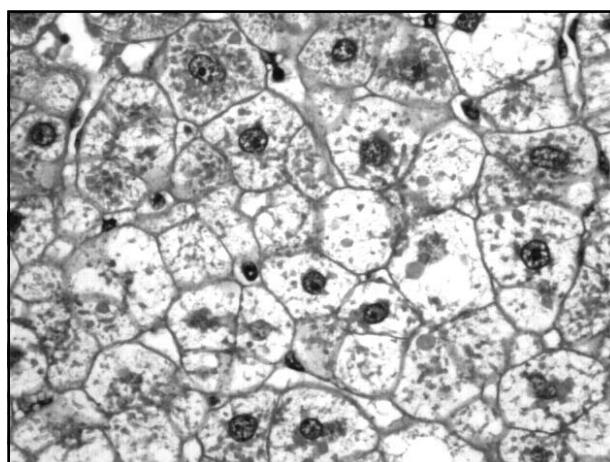


Figura 2 – Balonização hepatocitária, megamitocôndrias e corpúsculos de Mallory

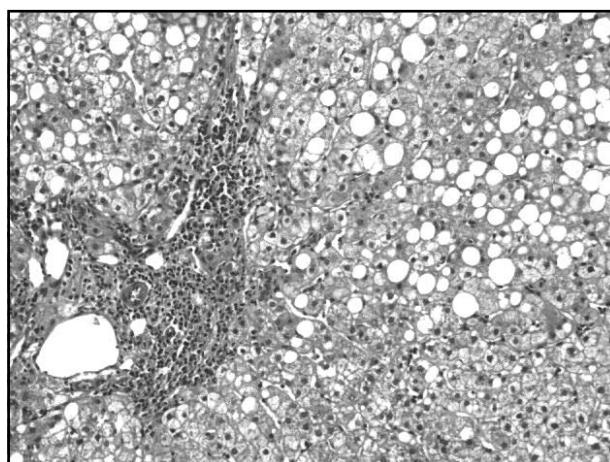


Figura 3 – Infiltrado portal com necrose em saca-bocado (aspectos do HCV) e esteatose macrovacuolar

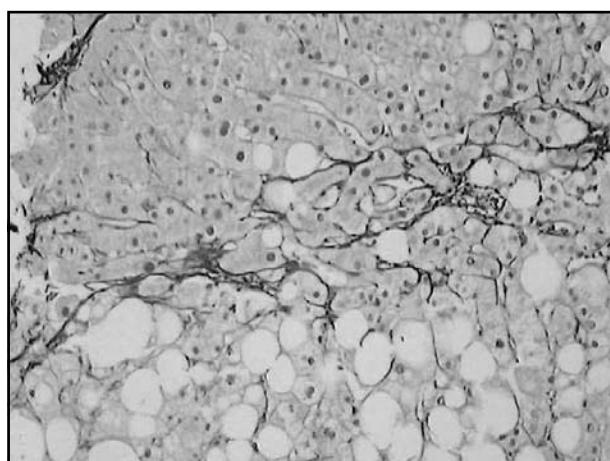


Figura 4 – Fibrose perissinusoidal com esteatose e infiltrado lobular

série, por um consumo invariavelmente inferior a 60g de etanol/dia (uso leve a moderado de bebida alcoólica). A associação de diabetes com NASH e HCV^(3, 27, 37, 40), presente em 16,7% dos casos, está de acordo com os dados da literatura, todavia não foi encontrada associação entre diabetes e estágio da fibrose, descrita em estudos prévios^(4, 35, 37, 39). A

freqüência de obesidade (16,7%) foi inferior àquela descrita por Ong *et al.*⁽³⁷⁾ (76,5%), entretanto 40,5% dos pacientes apresentavam sobrepeso ($IMC > 25$)⁽¹⁰⁾.

A freqüência do genótipo 3 foi superior àquela descrita em nossa região por Carrilho *et al.* em uma revisão da literatura⁽⁹⁾ ($38,1 \times 18,2\%$, $p < 0,05$). Não se encontrou correlação entre o genótipo 3 e o grau de esteatose, a despeito de essa associação ser suscitada na literatura⁽³³⁾ e esses pacientes apresentarem média de idade, IMC, níveis de gama-GT e colesterol inferiores quando comparados aos pacientes com outros genótipos. Sobreposição a fatores de risco para NASH foi notada em 37,5% dos pacientes com genótipo 3 e em 73% dos pacientes com outros genótipos. Esse dado corrobora a hipótese de que a gênese da esteato-hepatite em pacientes com genótipos diferentes do 3 pode estar relacionada à sobreposição a fatores de risco para NASH^(2, 12, 25, 26, 34, 37), sobretudo se considerado que os mecanismos intrínsecos atribuídos ao HCV na indução da esteatose/esteato-hepatite são mais bem descritos apenas para o genótipo 3^(29-31, 41, 42, 47).

O quadro histológico apresentou um aspecto peculiar: esteatose macrovacuolar de intensidade leve a moderada e distribuição difusa. Esse padrão é diferente daquele descrito em pacientes com NASH (esteatose localizada em zona 3)⁽⁸⁾. A presença desse padrão de distribuição da esteatose apresentou associação com quadros mais agressivos da infecção pelo HCV, com níveis mais elevados de aminotransferases e cirrose constituída. A intensidade da esteatose foi associada aos níveis de ALT e ao IMC, como já descrito na literatura^(2, 4, 25, 33, 34, 37), o que sugere que podemos usar esses índices como indicativos da presença de esteatose em pacientes com HCV. A associação entre a intensidade da esteatose e a probabilidade de progressão da fibrose foi descrita por Fartoux *et al.*⁽¹⁹⁾. Nesse estudo, pacientes com esteatose superior a 30% da biópsia apresentaram probabilidade de progressão da fibrose superior a 30% em seis anos. Nossa estudo mostra que, além da intensidade da esteatose, o padrão desta é peculiar nos pacientes com quadros laboratoriais e histológicos mais agressivos. Contudo, entre os diversos estudos, existe uma grande heterogeneidade entre os critérios para avaliação dos diversos aspectos morfológicos que compõem o quadro histológico da esteatose/esteato-hepatite. Esse aspecto dificulta a comparação dos dados obtidos entre os diferentes estudos. Recentemente, Kleiner *et al.*⁽²⁸⁾ descreveram e

validaram um sistema de escore para avaliação histológica da doença gordurosa não-alcoólica do fígado que permitirá uma maior uniformização dos dados para efeito comparativo nos futuros estudos sobre o tema.

Quanto à fibrose, um padrão característico descrito para casos de esteato-hepatite (alcoólica e não-alcoólica) foi freqüentemente encontrado. Desse modo, fibrose perisinusoidal e centrolobular foram descritas em 88% e 69% dos casos, respectivamente (freqüências superiores àquelas encontradas em pacientes com HCV sem esteatose)⁽¹²⁾. A presença desse padrão de fibrose chama a atenção para a coexistência de dois padrões distintos de deposição de fibrose: o portal/periportal, característico do HCV; e o lobular/perisinusoidal, característico da esteato-hepatite, o que pode sugerir que tais pacientes, sujeitos a diferentes mecanismos de produção de fibrose, podem ter uma evolução menos favorável. Isso é reforçado ao observarmos a elevada freqüência de cirrose nesses pacientes (30,9%), que é superior àquelas descritas em pacientes com NASH (7% a 16%)⁽¹⁶⁾ e com HCV sem esteato-hepatite (20%)⁽⁴⁴⁾. A freqüência de cirrose foi mais elevada entre os pacientes com idade superior a 45 anos ($11/25 \times 2/17$). Esse dado confirma 45 anos como o ponto de corte a partir do qual existe maior probabilidade de progressão da fibrose, tanto em pacientes com HCV quanto naqueles com esteato-hepatite^(4, 6, 25, 35, 43).

Foi notada associação entre os corpúsculos de Mallory, presentes em 11,9% dos casos – próximo às freqüências descritas em pacientes com NASH^(32, 40) – e quadros histológicos mais graves (maior intensidade da esteatose e maior freqüência de cirrose, em comparação com o grupo sem hialinos de Mallory). Com relação ao metabolismo do ferro, o estudo não encontrou associações clínicas ou histológicas, a despeito de algumas evidências na literatura, contudo este ainda é um tema controverso^(10, 11, 23, 40).

Em conclusão, o estudo chama a atenção para: a freqüência da esteato-hepatite no curso da infecção pelo HCV em nosso meio; a associação de fatores de risco para NASH em pacientes com genótipo diferente do 3; a existência de um padrão peculiar de distribuição das alterações morfológicas na esteato-hepatite relacionada ao HCV e a associação deste padrão com quadros mais graves de deposição da fibrose; e, por fim, a elevada freqüência de cirrose em tais pacientes, o que enfatiza a importância prognóstica da associação esteato-hepatite e HCV.

Referências

1. ADINOLFI, L. E. et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.*, v. 46, p. 1677-83, 2001.
2. ADINOLFI, L. E. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*, v. 33, p. 1358-64, 2001.
3. ALEXANDER, G. An association between hepatitis C virus and type 2 diabetes mellitus: what is the connection? *Ann Intern Med.*, v. 133, p. 650-2, 2000.
4. ANGULO, P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, v. 30, p. 1356-62, 1999.
5. BACON, B. What is NASH? Overview. In: *NIH Symposium – Steatohepatitis*, 1998.
6. BI BISCEGLIE, A. M. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*, v. 31, p. 1014-8, 2000.
7. BRUNT, E. M. et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol.*, v. 16, p. 49-56, 2003.
8. BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.*, v. 21, p. 3-16, 2001.
9. CARRILHO, F.; CORREA, M. M. Magnitude of hepatitis B and C in Latin America. In: SCHINAZI, R. F. et al. *Therapies for Viral Hepatitis*. International Medical Press, 1998. p. 25-34.
10. CHITTURI, S.; FARRELL, G. C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.*, v. 21, p. 27-41, 2001.
11. CHITTURI, S. et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrosis severity. *Hepatology*, v. 36, p. 142-9, 2002.
12. CLOUSTON, A. D. et al. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol.*, v. 34, p. 314-20, 2001.
13. COTRIM, H. P. et al. Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions. *Liver Int.*, v. 24, p. 131-5, 2004.
14. COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver*, v. 19, p. 299-304, 1999.
15. DELLADESTIMA, J. K. et al. Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. *J Hepatol.*, v. 24, p. 27-32, 1996.
16. DIEHL, A. M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.*, v. 19, p. 221-9, 1999.
17. DIXON, J. B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, v. 121, p. 91-100, 2001.
18. FALCK-YTTER, Y. et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis.*, v. 21, p. 17-26, 2001.
19. FARTOUX, L. et al. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*, v. 41, p. 82-7, 2005.
20. FRENCH METAVIR COOPERATIVE STUDY GROUP. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *C. Hepatology*, v. 20, p. 15-20, 1994.
21. GARCIA-MONZON, C. et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol.*, v. 33, p. 716-24, 2000.
22. GEBER, M. A. et al. Histopathology of community acquired chronic hepatitis C. The sentinel counties chronic non-A, non-B hepatitis study team. *Mod Pathol.*, v. 5, p. 483-6, 1992.
23. GEORGE, D. K. et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, v. 144, p. 311-8, 1998.
24. GIANNINI, E. et al. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver*, v. 19, p. 432-7, 1999.
25. HOURIGAN, L. E. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*, v. 29, p. 1215-9, 1999.
26. HWANG, S. J. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol.*, v. 16, p. 190-5, 2001.
27. JAMES, O.; DAY, C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet*, v. 353, p. 1634-6, 1999.
28. KLEINER, D. E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 41, p. 1313-21, 2005.
29. KUMAR, D. et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*, v. 36, p. 1266-72, 2002.
30. LAI, M. M. C. Hepatitis C virus proteins: direct link to hepatic oxidative stress, steatosis, carcinogenesis and more. *Gastroenterology*, v. 122, p. 568-71, 2002.
31. LERAT, H. et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology*, v. 122, p. 352-65, 2002.
32. MATTEONI, C. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, v. 166, p. 1413-9, 1999.
33. MIHM, S. et al. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology*, v. 25, p. 735-9, 1997.
34. MONTO, A. et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contribution of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology*, v. 36, p. 729-36, 2002.
35. NEUSCHWANDER-TRETI, B. A.; CALDWELL, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*, v. 37, p. 1202-19, 2003.
36. OKUDA, M. et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*, v. 122, p. 366-75, 2002.
37. ONG, J. P. et al. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver*, v. 21, p. 266-71, 2001.

38. PARADIS,V. et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, v. 34, p. 738-44, 2001.
39. PETIT, J-M. et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, v. 35, p. 279-83, 2001.
40. REID,A. E. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, v. 121, p. 710-23, 2001.
41. RUBBIA-BRANT,L. et al. Hepatic steatosis is a citopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*, v. 33, p. 106-15, 2000.
42. RUBBIA-BRANT,L. et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology*, v. 39, p. 119-24, 2001.
43. SAADEH, S. et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 33, p. 196-2000.
44. SHEEF, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 36, p. 35-46, 2002.
45. GAYOTTO, L. C. C. et al. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *GED*, v. 19, p. 137-40, 2000.
46. TSUTSUMI,T. et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor α modulates its transcriptional activity. *Hepatology*, v. 35, p. 937-46, 2002.
47. WESTIN, J. et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*, v. 37, p. 837-42, 2002.

Endereço para correspondência

João Eduardo Pereira
Rua Cassilandro Barbuda, 619 ap. 203
CEP 41760-110 – Salvador-BA
Tel.: (71) 3342-1023/9127-1775
e-mail: joao.duda@superig.com.br