

## 39. Hepatomegalia e Esplenomegalia

Dahir Ramos de Andrade Jr.

### HEPATOMEGALIA

Segundo estimativas realizadas, o fígado de um homem adulto com 70kg possui cerca de 250 bilhões de hepatócitos que respondem por 80% do volume do órgão. Esses números tornam claro que qualquer incremento do volume individual dos hepatócitos resultará em aumento do fígado como um todo. Os hepatócitos são as maiores células do fígado (com diâmetro de 20 a 30 $\mu$ m) e somam 65% do total do órgão. Em segundo lugar, estão as células de Kupffer, que perfazem 15% do total. Os restantes 20% são distribuídos entre as demais células: endoteliais, dos canais biliares, de Ito, fibroblastos e outras. O conhecimento da composição celular do fígado é útil para a compreensão das várias causas de hepatomegalia e do papel desempenhado pelos hepatócitos (devido ao seu volume) na maior parte delas.

A hepatimetria normal detectada pelo exame clínico atinge 10 a 12cm no homem (peso médio de 1.800g) e 8 a 11cm na mulher (peso médio de 1.400g), com percussão realizada na linha hemiclavicular a partir do quinto espaço intercostal. A hepatomegalia pode ser classificada como leve (13 a 16cm), moderada (16 a 19cm) ou maciça (acima de 19cm).

É interessante observar que o fígado normal mantém uma massa que é determinada pelas necessidades do hospedeiro. Dessa forma, quando o órgão é seccionado em uma hepatectomia parcial, a regeneração completa com recomposição do tamanho original ocorre em cerca de seis semanas. Por outro lado, os transplantes de fígado trouxeram um outro aprendizado interessante: se o tamanho do enxerto não for adequado ao receptor, o fígado cresce (aumentando o número de células por mitose) ou encolhe (destruindo células pela morte programada ou apoptose), até atingir o tamanho conveniente às necessidades do novo hospedeiro. Nas hepatectomias cirúrgicas, vários fatores seriam liberados localmente para induzir a multiplicação celular. O fator de crescimento do hepatócito (HGF), fator de crescimento epitelial (EGF), fator de crescimento transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) estão entre eles. O TNF $\alpha$  atuaria estimulando

as células de Kupffer a produzir interleucina-6 (IL-6), importante mediador da regeneração celular. Além desses fatores, parece ser importante o papel exercido pela insulina e pelo glucagon na regeneração hepática. Em pesquisa experimental utilizando cultura primária de hepatócitos de rato, comprovou-se o papel fundamental da insulina, do glucagon e do fator de crescimento epidermal na multiplicação dos hepatócitos *in vitro*. Outras linhas de pesquisa sugerem que fatores derivados do intestino, como a circulação de endotoxinas bacterianas e a taxa de fluxo sanguíneo sinusoidal, influenciam na regeneração hepática.

O fígado pode aumentar de volume por múltiplas causas, incluindo alterações no comportamento de suas células (principalmente os hepatócitos), infiltração por células vindas do sangue e acúmulo do próprio sangue em um órgão ricamente vascularizado. Os hepatócitos podem acumular gordura, glicogênio e metais pesados (ferro e cobre). Além disso, podem induzir seu sistema enzimático de metabolização quando expostos a alguma droga em doses excessivas (com hipertrofia celular resultante). A maioria dos quadros infecciosos acometendo o fígado induz o chamado "desvio inflamatório", levando as células do sangue para o parênquima hepático e para o espaço porta. Nessa relação, estão incluídas as hepatites por vírus hepatotrópicos (principalmente B e C), as bactérias invasivas intestinais, a leptospirose e a malária. O acúmulo de sangue no fígado pode ser visto nas doenças que levam ao aumento da pressão venosa a jusante do órgão (insuficiência cardíaca biventricular, *cor pulmonale*, pericardite constritiva e síndrome de Budd-Chiari). Contribuem para isso a grande distensibilidade do sinusóide hepático, variando de 223 a 477 $\mu$ m de comprimento e 30 a 180 $\mu$ m de largura.

Quando o fígado aumenta de volume, pode fazê-lo difusamente (de forma regular ou irregular) ou com um lobo predominante (esquerdo ou direito). Tumores do estômago, pseudocisto de pâncreas, tumores do cólon (principalmente cólon transversal e transição ascendente/transverso) e mais raramente tumores do rim direito podem simular hepatomegalia e confundir o examina-

dor. A vesícula biliar distendida e a presença de massas fecais no cólon transverso também podem ser confundidas com hepatomegalia, assim como um omento espessado (peritonite tuberculosa crônica). Entre os fatores de confusão para hepatomegalia podemos incluir o "lóbulo de Riedel", uma variação anatômica do fígado em que o lobo direito assume forma alargada e comprida, projetando-se sobre o flanco direito. Esse lobo pode atingir a fossa ilíaca direita.

### CAUSAS

Há muitas causas de hepatomegalia levando ao aumento do volume hepático, podendo ser classificadas conforme o quadro 39.1.

#### CONGESTÃO VENOSA (ACÚMULO DE SANGUE)

**Insuficiência cardíaca congestiva** – o aumento da pressão venosa transmitido a partir do coração transfere-se a todo o lóbulo hepático, causando estase venosa e queda da saturação de oxigênio. Os hepatócitos da zona III do ácino, localizados próximo à veia centrolobular, sofrem em primeiro lugar por ser os últimos a receber oxigênio a partir do espaço porta. Na histologia do fígado, é comum o encontro do centro lobular congesto, contrastando com a palidez da zona periportal. A superfície de corte do órgão assume aspecto que já foi comparado com "noz-moscada". Com oscilações rápidas da função cardíaca pode ocorrer necrose de hepatócitos, que se inicia a partir da veia centrolobular. A hepatomegalia pode variar de moderada a maciça, com borda romba, firme e dolorosa. A borda hepática, nessas situações, é palpada entre 2 e 8cm abaixo do rebordo costal direito (RCD). A presença de refluxo hepatojugular é útil para distinguir a congestão hepática gerada no coração das causas intra-hepáticas e da síndrome de Budd-Chiari (obstrução ao fluxo venoso de saída do fígado). Nessa manobra, o examinador pressiona o fígado, com ambas as mãos dispostas em garra, e observa o ingurgitamento das veias jugulares. Na insuficiência tricúspide avançada pode haver um verdadeiro pulso hepático, ou seja, um movimento expansivo do fígado que acompanha a sístole cardíaca devido à pressão transmitida ao fígado pela válvula insuficiente.

A hepatomegalia associada à insuficiência cardíaca pode acompanhar-se de ascite. A causa da ascite é o porejamento do fluido linfático hepático na cavidade abdominal a partir da cápsula do fígado. Com o aumento da pressão venosa sinusoidal, ocorre extravasamento do fluido intra-sinusoidal para o espaço de Disse, já que o endotélio do sinusóide hepático é fenestrado. O líquido intersticial acumula-se, sendo retirado pelos linfáticos do fígado que são pouco desenvolvidos (extraem cerca de 1.000 a 1.200mL de linfa por dia). Se a taxa de linfa formada exceder essa quantidade, haverá porejamento do fluido excedente para a cavidade abdominal. O líquido ascítico formado por esse meca-

Quadro 39.1 – Causas de aumento do volume do fígado.

<b>Congestão venosa (acúmulo de sangue)</b>
– Insuficiência cardíaca congestiva
– Insuficiência cardíaca direita predominante ( <i>cor pulmonale</i> )
– Pericardite constritiva
<b>Obstrução do fluxo venoso de saída do fígado (síndrome de Budd-Chiari, doença venoclusiva)</b>
– Obstrução do colédoco/vias biliares – acúmulo de bile
– Cálculos biliares
– Pancreatite
– Neoplasia (pâncreas; papila de Vater, colangiocarcinoma)
– Compressão extrínseca (adenomegalias – tuberculose e linfomas)
– Colangite esclerosante
– Cirrose biliar primária
– Outras doenças das vias biliares
<b>Acúmulo de células inflamatórias (desvio inflamatório)</b>
– Causas infecciosas: hepatites virais; abscesso hepático; leptospirose; tuberculose; brucelose; sífilis; actinomicose; equinococose (cisto hidático); esquistossomose; malária; infecção por <i>Yersinia</i>
– Causas não-infecciosas: hepatite auto-imune; sarcoidose
<b>Acúmulo de substâncias nos hepatócitos/fígado</b>
– Esteatose
– Amiloidose
– Hemocromatose (ferro)
– Doença de Wilson (cobre)
– Defeitos metabólicos ( <i>diabetes mellitus</i> , glicogenoses, doença de Gaucher – cerebrosídeos, doença de Niemann-Pick – esfingomielina)
– Hematopoiese extramedular (metaplasia mielóide)
<b>Ação de substâncias tóxicas</b>
– Alcool
– Hepatite por droga
<b>Neoplasias</b>
– Adenocarcinoma hepático (hepatoma)
– Linfomas
– Leucemias
– Tumores metastáticos (estômago, cólon, pâncreas etc.)
<b>Outras</b>
– Cirrose hepática
– Histiocitose da célula de Langerhans (histiocitose X)
– Fígado policístico
– Acromegalia
– Fibrose hepática congênita

nismo apresenta alta taxa de proteína. É interessante salientar que uma minoria dos pacientes com hepatomegalia de origem cardíaca apresenta esplenomegalia devido ao aumento da pressão venosa portal.

**Insuficiência cardíaca direita e pericardite constritiva** – a hepatomegalia associada com as cardiopatias é vista principalmente nas insuficiências cardíacas das câmaras direitas. Estão nessa categoria o *cor pulmonale* (insuficiência cardíaca direita por hipertensão pulmonar crônica), a pericardite constritiva (afetando as câmaras de menor pressão interna) e a fibrose endomiocárdica. As insuficiências cardíacas congestivas biventriculares, ou com predomínio de câmaras esquerdas, acompanham-se de hepatomegalia quando ocorre insuficiência tricúspide associada, devido à dilatação do anel valvar.

## Obstrução do fluxo de saída do fígado

**Síndrome de Budd-Chiari** – o mecanismo de formação da hepatomegalia é semelhante ao mencionado na insuficiência cardíaca, porém a intensidade do fenômeno é muito mais intensa. A obstrução ao fluxo venoso de saída do fígado que caracteriza a síndrome (secundária à trombose das supra-hepáticas ou pela formação de uma membrana intraluminal na veia cava) produz rápido aumento da pressão venosa intra-hepática. Esse fato provoca grande aumento do órgão, acompanhado de dor local. O fígado pode atingir seus maiores tamanhos, chegando a 10cm ou mais do RCD. Não há refluxo hepatojugular. A ascite formada por porejamento a partir da superfície hepática ocorre mais rapidamente e de forma mais acentuada que na insuficiência cardíaca. Na síndrome de Budd-Chiari, as varizes esofagogástricas, a esplenomegalia e a circulação colateral aparecem em cerca de 40 a 60% dos casos.

Quando o quadro de síndrome de Budd-Chiari se cronifica, é comum ocorrer diminuição do tamanho do fígado devido à necrose hepática extensa. A realização de um método de imagem complementar pode mostrar hipertrofia do lobo caudado em um terço dos casos, apesar da atrofia dos demais lobos do fígado. Esse fenômeno se deve à drenagem venosa peculiar que pode existir no lobo caudado, com fluxo venoso direto para a veia cava, sem passar pelas veias supra-hepáticas. Dessa maneira, o lobo caudado recebe fluxo preferencial da veia porta (pela menor pressão interna) e se hipertrofia.

**Doença venoclusiva** – nessa doença, ocorre lesão tóxica do endotélio das vênulas terminais e dos hepatócitos perivenulares, com obliteração das vênulas hepáticas terminais. Esse fato leva a manifestações semelhantes às da síndrome de Budd-Chiari, com hepatomegalia de moderada a maciça, dolorimento hepático e ascite. A doença venoclusiva associa-se a várias substâncias (alcalóides da pirrolidizina, 6-tioguanina, dacarbazina, mitomicina, carmustina, bussulfam e ciclofosfamida, entre outras).

## OBSTRUÇÃO DO COLÉDOCO/VIAS BILIARES (ACÚMULO DE BILE)

**Obstruções extra-hepáticas** – a obstrução das vias biliares extra-hepáticas causa hepatomegalia ao provocar dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos. Observa-se que o aumento da pressão dentro da via biliar induz à proliferação de ductos biliares no espaço porta, por mecanismo pouco conhecido. À palpação, o fígado apresenta borda romba e firme e a superfície é regular, semelhante à da congestão. O órgão visto na laparoscopia assume a coloração verde. A presença de icterícia é elemento importante em todo esse grupo de doenças. A hepatomegalia em todas as causas desse grupo é moderada. Na coledocolitíase pode estar presente a conhecida "triade de Charcot": icterícia, febre alta e dor no quadrante superior direito. A colangite esclerosante

pode afetar tanto a via biliar extra quanto a intra-hepática e acompanha-se de hepatomegalia em 55% dos casos e de icterícia em 45%.

**Obstruções intra-hepáticas** – uma das doenças mais importantes desse grupo é a cirrose biliar primária (CBP), doença inflamatória que provoca destruição dos ductos biliares de um certo diâmetro (entre 70 e 80µm). Ocorre hepatomegalia leve a moderada em 25% dos casos. O fígado tende a apresentar bordas finas, com consistência firme e superfície regular.

As demais causas de colestase intra-hepática produzem hepatomegalia em padrão semelhante ao da CBP. São doenças raras, como a colangite esclerosante primária.

**Outras doenças** – a doença de Caroli caracteriza-se por dilatações císticas dos ductos biliares intra-hepáticos segmentares, alternando-se com áreas preservadas.

## ACÚMULO DE CÉLULAS INFLAMATÓRIAS (DESVIO INFLAMATÓRIO)

### Causas infecciosas

**Hepatites virais** – as hepatites virais agudas levam à hepatomegalia de grau leve a moderado, dolorosa à palpação (pelo crescimento rápido) e acompanhada de icterícia. É quase impossível para o clínico a distinção entre os vários tipos de hepatite viral somente a partir do tipo de hepatomegalia observada na fase aguda, pois a semelhança entre as doenças é grande. O aumento do fígado nos quadros virais agudos deve-se ao edema difuso dos hepatócitos por todo o lóbulo, podendo progredir para necrose focal. Além disso, as células de Kupffer aumentam e tornam-se mais numerosas nos sinusóides, acompanhadas de grande número de linfócitos e monócitos na área portal. Contribuem para esse quadro a colestase em graus variáveis, mais concentrada na área centrolobular. As hepatites virais que se cronificam, principalmente as dos tipos B e C, terão hepatomegalias diferentes, dependendo do quadro histológico predominante. As hepatites persistentes apresentam infiltrado inflamatório linfomononuclear restrito ao espaço porta, cursando com discreto aumento do volume do fígado. Já as hepatites crônicas ativas apresentam infiltrado inflamatório mais exuberante, com necrose em saca-bocado ("piecemeal"). A hepatomegalia é de grau leve a moderado.

Outros vírus podem causar doença hepática e hepatomegalia leve a moderada (vírus da hepatite E, Epstein-Barr, vírus da febre amarela, citomegalovírus e herpesvírus). Em pacientes com AIDS, o citomegalovírus (CMV) pode causar hepatomegalias maciças, com colestase progressiva.

**Abscessos hepáticos** – as causas mais frequentes são os abscessos amebianos (mais frequentes no lobo direito) e os piogênicos. A hepatomegalia (leve a moderada) nos abscessos é muito dolorosa, com o sinal de Törres-Hoem (sinal da percussão-dolorosa localizada) positivo.

**Leptospirose** – o quadro clínico é variável e o acometimento hepático mais exuberante ocorre na forma ictero-hemorrágica da doença, também conhecida como doença de Weil. O fígado tem aumento moderado em 70% dos casos nessa forma da doença, associado com colestase intensa. Clinicamente, é clássico o aparecimento da icterícia rubínica, na qual pele e mucosas assumem coloração alaranjada pela associação das cores amarela (excesso de bilirrubina circulante) e vermelha (vasodilatação cutânea). A causa da hepatomegalia é a colestase intensa.

**Infecções com granulomas hepáticos** – as causas mais freqüentes são tuberculose, brucelose, sífilis, hanseníase, febre Q, larva migrans visceral e infecções fúngicas disseminadas. Em geral, a hepatomegalia, nesses casos, apresenta grau leve a moderado. Na tuberculose sistêmica, a hepatomegalia é observada em cerca de 80% dos casos; na hanseníase lepromatosa, em 60% e, na hanseníase tuberculóide, em 20% dos casos.

**Equinococose (cisto hidático)** – incomum no Brasil, por ausência dos hospedeiros naturais.

**Esquistossomose** – é doença freqüentemente acompanhada por hepatomegalia. O fígado tem consistência firme, borda fina e predomínio do lobo esquerdo sobre o direito. Na fase aguda, a hepatomegalia deve-se ao infiltrado celular e ao edema. Na fase crônica, a fibrose dos espaços porta leva à hipertensão portal muito acentuada, em geral acompanhada de esplenomegalia importante e circulação colateral venosa. Na forma crônica grave, a lesão hepática resulta da agressão pelo grande número de ovos e vermes. Na histologia hepática ocorre fibrose periportal, com vários graus de obstrução dos ramos intra-hepáticos da veia porta.

**Malária** – o fígado aumenta de volume pela hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, nas quais se observam parasitas, restos de hemácias e pigmento malárico. As formas clínicas cursam com hepatomegalia em aproximadamente metade dos casos. O fígado é firme, doloroso à palpação e regride com o tratamento.

**Infecção por *Yersinia*** – a bactéria é invasiva e a hepatomegalia associada com a forma septicêmica da doença, com aparecimento de abscessos multifocais.

**Outras infecções** – outras bactérias intestinais invasivas merecem destaque, como a *Salmonella* sp. Em pesquisa experimental, pode-se constatar que a *Salmonella typhimurium* é capaz de invadir hepatócitos de rato em cultura primária *in vitro*, induzindo à liberação de TNF $\alpha$  pela célula hepática e sua morte por apoptose. Na febre tifóide, a hepatomegalia está presente em até 52% dos casos. A salmonelose de curso prolongado é outra entidade acompanhada por hepatomegalia. Nessa doença, há associação da salmonelose com a esquistossomose e o fígado apresenta características semelhantes às da esquistossomose. No calazar, a hepatomegalia

(fígado de bordas lisas e superfície regular) é leve a moderada, acompanhada de esplenomegalia. Na paracoccidiodomicose é comum o encontro de hepatomegalia de grau moderado, nas formas agudas da doença. O fígado tem consistência firme e é doloroso à palpação.

#### Causas não-infecciosas

**Hepatite auto-imune** – é doença hepática diagnosticada pela presença de auto-anticorpos séricos contra componentes hepáticos. A hepatomegalia é de grau leve a moderado e dolorosa em 40% dos casos. A esplenomegalia associada está presente em torno de 50% dos casos.

**Sarcoidose** – o fígado apresenta-se semelhante ao da tuberculose hepática.

#### ACÚMULO DE SUBSTÂNCIAS NOS HEPATÓCITOS/FÍGADO

**Esteatose** – o hepatócito é capaz de produzir gordura e exportá-la para todo o organismo. A esteatose hepática (acúmulo de lípidos no fígado) ocorre quando o fígado acumula lípidos acima de 5% do peso hepático. Entre os lípidos acumulados, predominam os triglicérides, seguidos pelos fosfolípidos. O acúmulo de lípidos pode ocorrer na forma macrovesicular (grandes depósitos de lípidos no centro da célula, deslocando o núcleo para a periferia) ou microvesicular (pequenas gotas de gordura depositadas ao redor do núcleo). Em condições de doença, quando a célula é atacada por drogas (álcool), por mediadores inflamatórios ou agentes infecciosos (vírus hepatotrópicos), pode haver dificuldade na exportação da gordura pelo hepatócito, levando à hepatomegalia. O órgão tende a apresentar consistência firme, tamanho muito variável (aumento de grau leve a maciço), borda romba, sendo indolor à palpação na maioria dos casos. Macroscopicamente, o órgão assume cor amarelo-pálida. A esteatose hepática está presente na obesidade, desnutrição, *diabetes mellitus*, retocolite ulcerativa, cirurgias de desvio jejunoileal, alcoolismo, hepatites virais crônicas e na doença de Wilson.

**Obesidade** – a esteatose hepática está presente em torno de 80 a 90% dos grandes obesos, acompanhando-se de hepatomegalia em 90% dos casos. Uma explicação é que a grande massa de tecido adiposo dos obesos leva à maior liberação de ácidos graxos para o sangue, bem como ao aumento da resistência periférica à ação da insulina.

**Desnutrição** – em crianças com kwashiorkor, observa-se a esteatose hepática acompanhada por leve fibrose periportal. O mais provável mecanismo implicado na esteatose pela desnutrição protéica (que caracteriza a doença) é a menor síntese de lipoproteínas pelos hepatócitos (pela falta da porção protéica da molécula). Essa condição bioquímica faz com que os hepatócitos encontrem dificuldades em exportar a gordura.

**Amiloidose** – essa doença está entre as causas de hepatomegalia maciça. É causada pelo acúmulo de amilóide. O fígado é palpável em torno de 25% dos pacientes na época do diagnóstico, apresentando consistência endurecida, bórda romba e superfície lisa. A esplenomegalia aparece em cerca de 5% dos pacientes. Na visão laparoscópica, o fígado assume cor pálida ou de cera.

**Hemocromatose** – nessa doença ocorre acúmulo excessivo de ferro em vários órgãos. Hepatomegalia está presente em mais de 95% dos pacientes sintomáticos, sendo de grau moderado a maciço, com aumento de todo o órgão de forma homogênea. O fígado apresenta consistência firme e cor de ferrugem (vermelho-marrom) à laparoscopia.

**Doença de Wilson** – defeito genético no qual os hepatócitos são incapazes de eliminar o cobre absorvido pela dieta através da via biliar. Isso leva ao acúmulo de cobre no interior dos hepatócitos, de forma difusa por todo o órgão, levando a aumentos homogêneos do fígado. A hepatomegalia tende a ser de grau leve a moderado.

**Defeitos metabólicos** – a doença de Niemann-Pick e a de Gaucher são duas esfingolipidoses. Na primeira, ocorre acúmulo de esfingomielina nas células de Kupffer, e na segunda, há retenção de cerebrosídeos nessas células, assim como nos lóbulos e no trato portal. Na apresentação clínica, é freqüente a hepatomegalia associada à icterícia e à hipertensão portal.

O acúmulo de glicogênio pode ocorrer no *diabetes mellitus* e em doenças com retenção patológica de glicogênio (glicogenoses), nas quais há deficiência de várias enzimas relacionadas à formação e à degradação do glicogênio. No *diabetes mellitus*, o glicogênio acumula-se no núcleo, e nas glicogenoses, no núcleo e no citoplasma (aumento maior).

No *diabetes mellitus*, a hepatomegalia tende a ocorrer no tipo I com níveis elevados de glicemia quando se inicia a terapêutica com insulina, por aumento da entrada de glicose no hepatócito, posteriormente transformada em glicogênio, levando à hepatomegalia homogênea em geral de grau leve. Essa condição é reversível com o tratamento. A esteatose hepática é outra causa de hepatomegalia no *diabetes mellitus*, ocorrendo mais no tipo II (21 a 78%). As causas incluem maior liberação de ácidos graxos do tecido adiposo e piora da função mitocondrial na oxidação dos ácidos graxos no diabetes tipo II. No *diabetes mellitus*, as hepatomegalias não são acompanhadas de alterações funcionais, com poucos sintomas na maioria dos pacientes.

Outra doença que merece ser mencionada nesse grupo é a deficiência de alfa-1-antitripsina. A lesão hepática ocorre por efeito tóxico direto da molécula mutante de alfa-1-antitripsina.

**Hematopoiese extramedular (metaplasia mielóide)** – a infiltração hepática é muito comum na metaplasia mielóide. Em todos os casos, os pacientes apresentam grande esplenomegalia associada.

## ACÇÃO DE SUBSTÂNCIAS TÓXICAS

**Álcool** – a lesão hepática pelo álcool caracteriza-se por três manifestações principais:

**Esteatose** – nessa fase, os hepatócitos são repletos de gordura que desloca o núcleo para a periferia da célula. O acúmulo pode ser tão intenso a ponto de romper as membranas dos hepatócitos, levando à formação de cistos de gordura. A causa da esteatose hepática induzida pelo álcool é bem conhecida. O álcool promove o aumento de NADH no interior dos hepatócitos, com conseqüente inibição da mitocôndria, do ciclo do ácido cítrico e da oxidação de ácidos graxos e de aminoácidos. No citoplasma, o aumento de NADH leva à maior produção de substâncias que favorecem a produção de triglicérides. O hepatócito não consegue aumentar a exportação de VLDL-colesterol e ocorre acúmulo de gordura.

**Hepatite alcoólica** – os hepatócitos mostram-se edemaciados (“balloning”) com presença freqüente dos corpúsculos de Mallory. O álcool altera a composição de fosfolípidos da membrana, promove a geração de radicais livres de oxigênio e a peroxidação lipídica, causando lesão na hepatite alcoólica. Hepatomegalia está presente em 95% dos casos, com dolorimento local em 50-70%, icterícia em 55% e febre em 50%.

Em todas as fases da lesão hepática pelo álcool, o tamanho do fígado é variável, podendo chegar ao grau maciço. Apenas na hepatite alcoólica a hepatomegalia é dolorosa.

**Hepatite por droga** – há uma lista grande de drogas capazes de produzir lesão hepática, sendo que a grande maioria produz hepatomegalia de grau leve na apresentação clínica.

## NEOPLASIAS

**Carcinoma hepatocelular (hepatoma)** – vários fatores estão relacionados com maior incidência dessa neoplasia, a saber: infecção crônica pelo vírus B, vírus delta ou C, cirrose de várias origens (viral, alcoólica, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune) e uso de drogas (estrogênos, andrógenos, aflatoxina). O tumor pode ser único, acometendo preferencialmente o lobo direito do fígado ou padrão nodular, no qual vários pequenos tumores se espalham pelo órgão. O fígado apresenta consistência endurecida e superfície nodular. O fígado é doloroso à palpação. Pode surgir atrito hepático devido à peri-hepatite que se forma em torno dos tumores mais superficiais.

**Linfomas/leucemias** – tanto os linfomas Hodgkin quanto os não-Hodgkin podem infiltrar o fígado, levando à hepatomegalia. Nas leucemias agudas, a infiltração hepática é menos comum, podendo ocorrer nas formas avançadas da doença.

**Tumores metastáticos** – o fígado é sítio freqüente de metástases de tumores, principalmente primários do

trato gastrointestinal (reto, cólon, pâncreas e estômago). Os tumores urogenitais, neuroendócrinos, do pulmão e da mama também causam metástases hepáticas. A dupla vascularização do órgão facilita a implantação e o crescimento de metástases. A hepatomegalia é frequentemente de aspecto irregular e pode ser de grau maciço.

## OUTRAS CAUSAS

**Cirrose hepática** – é definida como uma lesão difusa do parênquima hepático, caracterizada por fibrose e alteração da arquitetura do órgão com formação de nódulos. Na cirrose hepática, há uma grande variação no tamanho do fígado, que pode mostrar-se normal, aumentado ou diminuído. O fígado cirrótico pode ser irregular, possuindo a borda fina e firme. A borda hepática será arredondada na cirrose, quando houver associação com inflamação, edema ou esteatose. Na cirrose macronodular (cirrose com nódulos maiores do que 3mm de diâmetro) pode ser percebida irregularidade da superfície hepática, ao contrário da cirrose micronodular (nódulos menores do que 3mm de diâmetro). Na cirrose alcoólica, o aumento do fígado é a regra, com freqüente presença de esteatose associada, principalmente se o paciente continua ingerindo álcool. Nessa fase da cirrose alcoólica, o fígado pode pesar entre 3 e 4kg. Na doença mais avançada, o órgão tende a contrair com peso médio em torno de 1.200g. Na cirrose pós-hepatopatias virais crônicas, o fígado contrai-se, exibindo superfície nodular.

**Histiocitoses** – correspondem a um conjunto de doenças raras caracterizadas pela proliferação de histiócitos normais ou malignos. Podem manifestar-se com linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia e esplenomegalia.

**Fígado policístico** – a hepatomegalia pode chegar a ser de grau maciço, dependendo do tamanho dos cistos, e o fígado apresenta consistência firme. É comum o encontro de rins policísticos no mesmo paciente.

**Acromegalia** – nesses casos, a hepatomegalia apresenta grau leve a moderado, acompanhando outras visceromegalias que caracterizam a doença. O excesso de hormônio de crescimento (GH) circulante estimula a multiplicação dos hepatócitos, tanto *in vitro* como *in vivo*.

**Fibrose hepática congênita** – doença autossômica recessiva, caracterizada pelo aparecimento progressivo de cistos microscópicos e fibrose nos espaços porta. A etiologia é desconhecida.

## ESPLENOMEGALIA

O baço exerce funções para o sistema circulatório de maneira equivalente aos linfonodos para o sistema linfático. Esse órgão representa o grande filtro do sangue para todos os elementos estranhos e eritrócitos danificados, além de exercer importantes funções na resposta imune. É o maior depósito do organismo humano para células fagocíticas-mononucleares (polpa verme-

lha) e de linfócitos (polpa branca). Normalmente o baço pesa cerca de 150 a 250g, medindo 12cm de comprimento, 7cm de largura e 3cm de espessura.

Para exercer suas funções de filtro especializado do sangue, o baço possui uma anatomia perfeita: sua polpa vermelha é atravessada por numerosos sinusóides vasculares de paredes finas e endotélio descontínuo, separados pelos cordões esplênicos (cordões de Billroth). As células do sangue passam com facilidade entre os cordões que funcionam como uma grande esponja, atravessando a seguir um labirinto de macrófagos de permeio. Dessa forma, estabelece-se um filtro físico e funcional, no qual o sangue flui lentamente. Além disso, a drenagem venosa do baço liga-se ao sistema porta e não diretamente à veia cava. Esse fato não é por acaso: o sistema porta apresenta pressão mais baixa em relação ao sistema cava, forçando o sangue a circular mais lentamente no baço, o que condiz com sua função de filtro.

A polpa branca do baço tem importante ação na resposta imune, com participação de linfócitos T, B e macrófagos.

Com a compreensão da anatomia e das funções do baço, pode-se entender as causas de esplenomegalia com mais facilidade. O aumento do órgão dependerá da exacerbação de uma de suas funções, facilitadas pela sua anatomia peculiar.

Quando o baço aumenta, principalmente nas causas congestivas, pode haver “seqüestro” das células sanguíneas, levando a uma diminuição de uma, duas ou três séries sanguíneas (série vermelha, série branca e série plaquetária), o que pode até indicar cirurgia (esplenectomia) para alguns pacientes.

## FUNÇÕES DO BAÇO

**Filtro especializado do sangue** – facilitado pelo grande número de células fagocíticas presentes nos cordões esplênicos, cerca de 0,4% de todos os eritrócitos são destruídos diariamente no baço (50% do total diário). Nesse processo, a hemoglobina é dissociada e o ferro é estocado como ferritina ou hemossiderina. Os macrófagos do baço são muito eficientes em fagocitar eritrócitos e leucócitos velhos ou danificados, eritrócitos cobertos por anticorpos, eritrócitos anormais vistos em várias doenças (esferocitose, anemia falciforme, talassemia), bactérias, restos celulares e macromoléculas alteradas. Os fagócitos do baço são capazes também de “escavar” os eritrócitos retirando inclusões como os corpúsculos de Howell-Jolly (restos nucleares), de Heinz (hemoglobina desnaturada) e até mesmo parasitas intra-eritrocíticos (*Plasmodium* sp., *Bartonella* sp.). No caso do seqüestro esplênico de eritrócitos sensibilizados com anticorpos, é interessante notar que os fagócitos esplênicos são eficientes em retirar células com anticorpos fixados de qualquer tipo, sejam ou não fixadores de complemento (diferentemente das células de Kupffer hepáticas, ávidas apenas por anticorpos que fixam o complemento).

**Órgão do sistema imune** – a anatomia privilegiada do baço permite o contato do sangue com linfócitos efetores (T e B), presentes na polpa branca do órgão. O baço contribui tanto para a resposta humoral quanto para a resposta celular. Os macrófagos do órgão promovem a retirada de bactérias do sangue, estando ou não cobertas por anticorpos. São também funções imunes importantes do baço o clareamento de antígenos, a síntese de anticorpos da classe IgM e a síntese de opsoninas, como a tuftsin e a properdina.

**Fonte de células** – o baço produz linfócitos e macrófagos de forma contínua e ocasionalmente células hematopoiéticas. A hematopoiese esplênica cessa na vida fetal, mas pode voltar a ocorrer nas aplasias medulares, sendo confinada à polpa vermelha do órgão.

**Reservatório de sangue** – favorecido pela sua anatomia, o baço também pode estocar sangue. O baço normal contém até 40ml de sangue e 30% de todas as plaquetas. Nas esplenomegalias, há grande aumento do volume de sangue que permanece no baço, havendo importante retenção de eritrócitos, leucócitos e cerca de 90% das plaquetas.

Além das causas de esplenomegalia relacionadas às exacerbações das funções básicas do órgão, o baço pode aumentar-se por infiltração de células neoplásicas ou macrófagos carregados de macromoléculas.

As esplenomegalias podem ser classificadas de acordo com seu tamanho em leves (até 4cm do rebordo costal esquerdo – RCE), moderadas (de 4 a 8cm do RCE) e maciças (além de 8cm do RCE).

#### CAUSAS

O quadro 39.2 mostra as principais causas de esplenomegalia.

#### CONGESTÃO VENOSA (ACÚMULO DE SANGUE)

A chamada esplenomegalia congestiva é causada pela congestão venosa crônica, consequência da hipertensão venosa portal e/ou da veia esplênica. Tomando o fígado como referência, as maiores esplenomegalias desse grupo são observadas nas causas pré-sinusoidais hepáticas de hipertensão portal, como a esquistossomose e as trombozes da veia porta e esplênica. As causas sinusoidais (como a cirrose) e pós-sinusoidais (síndrome de Budd-Chiari e insuficiência cardíaca direita) produzem menor aumento de volume do baço, devido ao porejamento da linfa hepática a partir da cápsula do fígado para o interior da cavidade abdominal, com formação de ascite. Convém lembrar que o sinusóide hepático é completamente fenestrado, não sendo interposta nenhuma resistência à passagem de líquido do sinusóide para o interstício hepático. Dessa forma, quando surge qualquer resistência diante do sinusóide, haverá aumento da pressão intra-sinusoidal e formação de grande quantidade de linfa hepática. Se a taxa de formação de linfa hepática exceder a capacidade de escoamento

Quadro 39.2 – Principais causas de aumento do tamanho do baço.

<b>Congestão venosa (acúmulo de sangue)</b>
Insuficiência cardíaca (direita > esquerda)
Obstrução da veia supra-hepática (síndrome de Budd-Chiari)
Cirrose hepática
Esquistossomose
Trombose da veia porta/veia esplênica
<b>Exacerbação da função de filtro especializado</b>
Remoção de eritrócitos com defeito
Esferocitose
Eliptocitose
Anemia falciforme
Talassemia major
Hemoglobinopatias (HbC, outras)
Hemoglobinúria paroxística noturna
Remoção de células revestidas por anticorpo
Anemia hemolítica auto-imune
Trombocitopenia imune
Neutropenia imune
<b>Hiperplasia imune</b>
Resposta à infecção: endocardite bacteriana subaguda; sepsis bacteriana; abscesso esplênico; febre tifóide; tuberculose; malária; mononucleose infecciosa; citomegalovírus; hepatite viral; leishmaniose visceral (calazar); AIDS; lúes congênita; histoplasmose; doença de Chagas; toxoplasmose
Doenças inflamatórias: artrite reumatóide (síndrome de Felty); lúpus eritematoso sistêmico; sarcoidose; doença do soro
<b>Infiltração celular</b>
Neoplasias: linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin); leucemia linfocítica crônica; leucemia mielóide crônica; leucemia Hairy-Cell (tricoleucemia); histiocitose de célula de Langerhans; metástases esplênicas; hamartomas; hemangiomas; angiossarcomas; mieloma múltiplo
Não-neoplásica: cistos (falsos e verdadeiros); hematopoiese extramedular; policitemia Vera; amiloidose; doença de Gaucher; doença de Niemann-Pick; hiperlipemia; mucopolissacarídeos
<b>Outras</b>
Esplenomegalia idiopática
Hipertireoidismo (doença de Graves)
Anemia ferropriva
Anemia perniciosa
Linfadenopatia angioimunoblástica
Hemofilia
Infarto esplênico

(1.000 a 1.200mL/dia), haverá porejamento do excesso para o abdome, formando ascite. A formação de ascite, característica marcante das causas sinusoidais e pós-sinusoidais de hipertensão portal, levará à perda de pressão no sistema, com consequente menor aumento do volume do baço. Nesses casos, a esplenomegalia será de grau leve a moderado, com aumento do baço em torno de duas vezes do normal, atingindo peso ao redor de 500 gramas. Outro fator que influencia o tamanho do baço congestivo é a recanalização da veia umbilical sob hipertensão portal. Se houver recanalização dessa veia, com formação de veias dilatadas peri-umbilicais (com aspecto de “cabeça de medusa”), parte da pressão do sistema também se perderá por essa via e o tamanho do baço será menor.

A esplenomegalia congestiva de causa pré-sinusoidal atinge os maiores tamanhos com peso do órgão entre 1 e 5kg, de consistência firme. Hemorragias focais (principalmente periarteriolas) podem ocorrer, dando origem aos característicos nódulos de Gandy-Gamma (focos de fibrose com sais de ferro e cálcio). Na fase crônica da esquistossomose, a fibrose dos espaços porta leva à hipertensão portal muito acentuada, conseqüente à agressão inflamatória desencadeada pelos ovos do verme que chegam ao fígado.

A trombose da veia porta pode ocorrer por inflamação ou infecção das paredes da veia (denominada piflebite), conseqüente a infecções abdominais mal resolvidas como apendicite aguda e diverticulites. Embolos tumorais e estados pró-trombóticos também podem levar à trombose dessa veia. Com referência às causas de trombose da veia esplênica, é importante destacar as doenças pancreáticas, visto que a veia se posiciona posteriormente ao pâncreas. A trombose da veia esplênica pode ser vista na pancreatite aguda e crônica, no câncer pancreático, no pseudocisto de pâncreas ou após traumatismo.

#### EXACERBAÇÃO DA FUNÇÃO DE FILTRO ESPECIALIZADO

Remoção de eritrócitos com defeito (esferocitose, eliptocitose, anemia falciforme, hemoglobina C) – em todas as causas desse grupo, ocorre esplenomegalia pelo aumento do número de fagócitos envolvidos na remoção de eritrócitos com defeito. Cerca de 80% dos pacientes apresentam esplenomegalia de grau moderado, embora não se verifique correlação entre o tamanho do baço e a gravidade da doença. Os defeitos de membrana mais comuns são a esferocitose e a eliptocitose.

Na anemia falciforme, ocorre mutação com a formação de uma molécula de hemoglobina alterada (HbS) que, sob certas condições (queda do pH do meio, redução de oxigênio ou elevação da temperatura), pode polimerizar-se, tornando o citoplasma do eritrócito rígido e suscetível à destruição no baço e na microcirculação. O tamanho do baço varia conforme a idade do paciente. Na infância, é mais comum a esplenomegalia de grau leve. Na adolescência e na idade adulta, o baço diminui de tamanho em conseqüência de infartos esplênicos sucessivos que surgem nas crises de falcização.

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, em que há produção reduzida de uma ou mais cadeias polipeptídicas da hemoglobina. Na *talassemia major* ocorre seqüestro de eritrócitos anormais pelo baço, levando à esplenomegalia de grau moderado a maciço e consistência firme. Focos de eritropoiese extramedular e hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário podem ser observados.

Outra hemoglobinopatia possível é a hemoglobina C. A diminuição da deformabilidade do eritrócito com HbC favorece a hemólise leve crônica com esplenomegalia em dois terços dos casos.

Na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), há um defeito intrínseco dos eritrócitos, permitindo hemólise pelo complemento ativado em baixas concentrações. Na HPN, há esplenomegalia de grau moderado pela exacerbação da função de filtração sanguínea do baço e/ou trombose da veia porta ou da veia esplênica.

Remoção de células revestidas por anticorpo – os macrófagos do baço removem eritrócitos revestidos por anticorpos decorrentes de transfusões incompatíveis ou auto-ímmunes. Em todo esse grupo de doenças, a esplenomegalia é de grau moderado, sendo encontrada em cerca de dois terços dos casos.

#### HIPERPLASIA IMUNE

Resposta às infecções – o baço aumenta em resposta a qualquer infecção acompanhada por bacteriemia, destacando-se a endocardite infecciosa. A esplenomegalia é conseqüência da congestão aguda, hiperplasia das células mononucleares-fagocitárias e hiperplasia linfóide. É de grau leve a moderado (até 500g) e consistência mole à palpação. A extensão da esplenomegalia é o resultado da gravidade e duração da infecção.

Nas doenças virais, a freqüência de aparecimento e o tamanho atingido pelo baço variam amplamente. A esplenomegalia estará presente em 60 a 70% dos casos de mononucleose infecciosa, a 2 ou 3cm abaixo do RCE. As infecções por citomegalovírus cursam com esplenomegalia freqüente em crianças (80 a 90%), mas não em adultos. Nas hepatites virais, a esplenomegalia é de grau leve, diminuindo com a evolução da doença. A infecção primária pelo vírus HIV pode levar à esplenomegalia de grau leve a moderado.

O abscesso esplênico é causa rara de esplenomegalia, ocorrendo em infecções metastáticas ou em pacientes imunossuprimidos. São fatores predisponentes os infartos prévios do baço (secundários à anemia falciforme e leucemias), o traumatismo e algumas infecções (malária e febre tifóide). A esplenomegalia está presente em 30% dos casos.

A febre tifóide cursa com esplenomegalia de grau leve a moderado na fase septicêmica da doença, de consistência mole.

Na tuberculose, a invasão do baço ocorre na forma miliar, quando o bacilo ganha acesso aos linfáticos e ao sangue. A esplenomegalia associada à tuberculose é de grau leve a moderado, raramente maciço.

Na lues terciária, o baço pode ser palpável com aumento de leve a moderado.

A malária por *P. falciparum*, principalmente nas formas crônicas, pode produzir aumentos maciços do baço. Na malária aguda, observa-se esplenomegalia de grau moderado e consistência amolecida. Nesse aspecto, chega a haver risco de ruptura esplênica nas infecções causadas por *P. vivax*. Nas formas crônicas da doença, é comum o encontro de grandes esplenomegalias, chegando ao grau maciço. As infecções por *P. vi-*



vax produzem esplenomegalia em cerca de 58% dos casos, taxa próxima àquela produzida por *P. falciparum* (53%).

No calazar, o baço é um dos alvos principais da doença, podendo chegar a aumentos de grau maciço, dependendo do tempo de evolução. O baço é de consistência firme e não-dolorosa. A hiper-reatividade do sistema mononuclear-fagocitário e a congestão dos sinusóides são responsáveis pelo aumento do volume do baço.

Na toxoplasmose, 20% dos pacientes apresentam esplenomegalia de grau leve a moderado. O aumento do número de células inflamatórias no baço parece ser a causa.

A doença de Chagas produz aumentos de grau leve do baço, restritos à forma aguda que se segue à penetração do agente no homem.

**Doenças inflamatórias** – o baço, nesse grupo de doenças, reage como um componente do sistema imune, podendo chegar a um peso em torno de 1kg, de consistência firme. Embora o aumento do baço nas doenças inflamatórias possa ocorrer em qualquer idade, ele será menos significativo no idoso devido à atrofia do tecido linfóide. Cerca de 20% dos casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e 5 a 10% dos casos de artrite reumatóide (AR) acompanham-se de esplenomegalia. A esplenomegalia é comum na síndrome de Felty, caracterizada por esplenomegalia, leucopenia e artrite reumatóide crônica. A esplenomegalia é de grau leve a moderado (250g-2kg).

O baço pode ser moderadamente aumentado em cerca de 5 a 10% dos pacientes com sarcoidose. Na doença do soro, o baço também pode estar aumentado.

## INFILTRAÇÃO CELULAR

### Neoplasias

**Linfomas** – os linfomas não-Hodgkin apresentam esplenomegalia em 30 a 40% dos casos. Os linfomas Hodgkin têm envolvimento esplênico em 13% dos casos.

**Leucemias** – a doença mais freqüente desse grupo relacionada à esplenomegalia é a leucemia mieloide crônica, que produz aumento do baço em 95% dos casos (esplenomegalia maciça). A consistência é firme e o baço é indolor à palpação. A leucemia linfocítica crônica também se acompanha freqüentemente de esplenomegalia detectada em cerca de 92% dos casos, podendo também alcançar tamanhos maciços. Na leucemia mieloide aguda (ou leucemia não-linfocítica aguda), a invasão do baço é infreqüente. Na leucemia linfocítica aguda, a esplenomegalia chega a ser vista em 86% dos casos e o baço tem consistência firme. Na leucemia por "hairy cell" (tricoleucemia) ocorre esplenomegalia e, em 20% dos casos, o aumento é de grau maciço.

### Infiltrações não-neoplásicas

**Cistos** – os cistos esplênicos dividem-se entre verdadeiros (epidermóides, restos da embriogênese) e falsos (pós-

traumatismo não sendo recobertos por epitélio). Os cistos falsos atingem tamanhos grandes, levando a esplenomegalias maciças. A hemorragia no interior do cisto aumenta o seu tamanho e a própria esplenomegalia.

Hematopoiese extramedular aparece na mielofibrose, sendo a esplenomegalia freqüentemente de grau maciço.

A amiloidose também é causa de esplenomegalia, em geral na faixa de leve a moderada. Nas doenças de Gaucher e Niemann-Pick, o baço também aumenta de volume. Nas hiperlipemias, a esplenomegalia ocorre pelo acúmulo de células "foam" (espumosas) carregadas de lipíde. Pode haver também hepatomegalia. As mucopolissacaridoses também causam hepato e esplenomegalia.

## OUTRAS CAUSAS

**Idiopática** – em 4% dos casos de esplenomegalia nenhuma etiologia é encontrada após investigação extensa. Nessas situações, a esplenomegalia é classificada como idiopática.

**Hipertireoidismo (doença de Graves)** – a esplenomegalia é vista em cerca de 10% dos pacientes. Não há explicação para esse achado.

**Anemia ferropriva** – cerca de 10% dos pacientes com anemia ferropriva apresentam esplenomegalia de grau leve, sendo palpada apenas a ponta do baço. A causa da esplenomegalia é desconhecida.

**Anemia perniciosa** – em estudos de necropsia, o baço apresenta-se aumentado em todos os pacientes com anemia perniciosa, sendo palpável clinicamente em cerca de 19% dos casos. A esplenomegalia é leve, de causa desconhecida.

**Hemofilia** – cerca de 40% dos hemofílicos apresentam esplenomegalia.

**Infarto esplênico** – de forma geral, os infartos esplênicos ocorrem por um rápido aumento do baço secundário a uma doença mieloproliferativa (como descrito acima) ou a fenômenos oclusivos vasculares, como observados na anemia falciforme e nas outras hemoglobinopatias em que a hemoglobina S está presente.

## CASOS CLÍNICOS

**CASO 1.** Paciente de 45 anos de idade, sexo masculino, branco, proveniente da Bahia procura o atendimento médico com queixa de aumento de volume abdominal, três episódios de evacuação escura há duas semanas e um episódio de hematêmese. Nesses episódios, as fezes eram de cor preta, não formadas e malcheirosas. Em seu interrogatório, revela que morava em região sem saneamento básico e tomava banho eventualmente em águas paradas. Ao exame clínico mostrava-se descorado 2+/4+, taquipnéico, afebril e contactuava de forma normal. A pressão arterial era de 90 x 50mm Hg (pressão regular do paciente 120 x 80mm Hg), a fre-

qüência cardíaca de 125bpm e a frequência respiratória de 36rpm. Ao exame abdominal, o fígado tinha hepatimetria de 16cm, sendo palpável a 2,5cm do rebordo costal direito e a 4,5cm do apêndice xifóide. A borda era fina; a consistência, firme; e a superfície, regular. O baço era percutível e palpável a 9cm do rebordo costal esquerdo. Havia presença de macicez móvel e de semicírculos de Skoda com a concavidade voltada para cima. O sinal do piparote era negativo. Ao exame de pele e fâneros não foram notados aranhas vasculares ("spiders"), eritema palmar, queda de pêlos ou presença de petéquias e equimoses. O restante do exame clínico não mostrava alterações. Foram realizados os seguintes exames complementares:

- Proctoparasitológico de fezes: método Hoffman = presença de ovos de *Schistosoma mansoni*.
- Exame Kato-Katz das fezes: ovos de *S. mansoni* na concentração de 300/g de fezes.
- Hemograma completo: Hb = 7,5g/dL, Ht = 34%, com índices hematimétricos normais. Leucócitos = 2.500/mm<sup>3</sup>. Plaquetas = 55.000/mm<sup>3</sup>.
- Ultra-sonografia abdominal: revelou hepatomegalia com lobo esquerdo maior que o direito. Havia imagem sugestiva de fibrose periportal difusa. A veia porta estava com aumento de calibre (2cm). O baço apresentava aumento homogêneo com padrão congestivo.
- Endoscopia digestiva alta: revelou presença de quatro cordões varicosos de médio calibre no terço distal do esôfago, com sinal de sangramento recente.

**Discussão:** esse caso mostrou um paciente com história de sangramento digestivo recente que evoluiu com aumento do volume abdominal. O sangramento foi de intensidade importante, pois houve hematêmese (vômitos com sangue) e melena (fezes escuras, não formadas e malcheirosas) como manifestações clínicas. Para haver hematêmese, estima-se que seja necessário um sangramento próximo de 1.000mL de sangue, enquanto para melena são necessários cerca de 400mL de perda de sangue. No interrogatório clínico é salientada a epidemiologia positiva para esquistossomose, pois o paciente vem de área endêmica da doença e tinha por hábito banhar-se em águas paradas. Como essa doença promove fibrose pré-sinusoidal hepática em sua forma crônica, pode produzir grande hipertensão portal (talvez a maior entre todas as doenças que levam ao aumento da pressão no sistema portal). Por esse fato, são comuns as varizes gástricas e esofágicas, possível fonte de sangramento digestivo do paciente. Ao exame clínico geral verificamos presença de descoramento de mamas, hipotensão arterial e taquicardia decorrentes possivelmente da perda sanguínea recente. Havia também taquipnéia, provavelmente decorrente da anemia da que se instalou no quadro e necessidade de pro-oxigênio aos tecidos.

Ao exame abdominal encontramos hepatomegalia no padrão mais comum visto na esquistossomose, com predomínio do lobo esquerdo sobre o lobo direito, além da consistência firme do órgão. A esplenomegalia presente alcança tamanho maciço (9,5cm do RCE), representando provavelmente um baço congestivo que pode assumir grandes tamanhos nas formas crônicas da doença. Outro detalhe interessante é a presença de ascite moderada devido aos achados propedêuticos como macicez móvel e semicírculos de Skoda com concavidade para cima (porém com sinal do piparote negativo, situação possível em ascites de volume leve a moderado). É importante lembrar que a esquistossomose é uma doença basicamente pré-sinusoidal, preservando em grande parte o sinusóide hepático e os hepatócitos. Dessa maneira, a doença não cursa regularmente com ascite, pois falta o componente hepático de vazamento de líquido para a cavidade abdominal, assim como as sinalizações hepáticas para o rim e o sistema vascular, induzindo a retenção renal excessiva de sódio. Levando em conta esses conceitos, por que esse paciente apresenta ascite? Provavelmente porque houve um sangramento digestivo importante, fato que modifica esse contexto, pois leva ao sofrimento do parênquima hepático devido à hipotensão arterial, à anemia e aos fenômenos de isquemia/reperfusão (ou hipóxia/reoxigenação) que passam a ocorrer dentro do fígado.

Os exames complementares realizados confirmaram o diagnóstico de várias maneiras: o exame de fezes mostrou a presença de ovos do *Schistosoma mansoni*, agente causal da doença, pelo método Hoffman (para pesquisa de ovos pesados) e pelo Kato-Katz, que permite uma quantificação da parasitemia (em ovos/grama de fezes). A ultra-sonografia abdominal apresentou padrão ecográfico hepático muito sugestivo da forma hepatoesplênica crônica da esquistossomose. Além disso, mostrou dilatação do calibre da veia porta devido à grande hipertensão portal existente. O baço também apresentava padrão congestivo. Como detalhe, percebemos não haver indícios de recanalização da veia umbilical (fato já suspeitado no exame abdominal pela ausência das veias ectásicas periumbilicais em padrão de "cabeça de medusa"), o que contribui para que o baço assumia maiores proporções devido à ausência de escape do sangue do sistema portal por outra via venosa. O hemograma completo revelou a presença de pancitopenia. A anemia presente pode ter dupla explicação: o sangramento recente e o seqüestro esplênico dos eritrócitos. As séries branca e plaquetária devem estar reduzidas pelo seqüestro esplênico devido ao grande aumento do tamanho do baço (hiperesplenismo). Esse fenômeno é favorecido pela peculiar anatomia do órgão (ver texto para maiores detalhes). A endoscopia digestiva mostrou a presença de cordões varicosos no terço distal do esôfago, possivelmente a fonte do sangramento digestivo que iniciou toda a descompensação clínica atual do paciente.

Discu  
têmico  
da de  
nóstic  
queixa  
ciça, c  
baço a  
mencio  
manios  
ça de G  
tica crô  
maiores  
mentare  
crônica  
de leuco  
calonam  
tos aos m  
se difícil  
sendo car  
revela rela  
à normal  
ção que n  
Como con  
trófilos fo  
mais enco

**CASO 2.** Paciente de 50 anos de idade, sexo feminino, negra, proveniente de Osasco, São Paulo, procura atendimento médico com queixa de cansaço aos esforços, fraqueza nas pernas e sensação de peso no lado esquerdo do abdome há cinco meses. Referia ter emagrecido cerca de 5kg nesse período. Ao exame clínico apresentava-se descorada 3+/4+, eupnéica, afebril. A pressão arterial era de 160 x 90mm Hg, a frequência cardíaca de 88bpm e a frequência respiratória de 20rpm. Ao exame abdominal, a hepatimetria era de 10cm e o fígado não era palpável além do rebordo costal direito e do apêndice xifóide. O baço era percutível e à palpação percebia-se aumento maciço do órgão, que atingia a fossa ilíaca esquerda e ultrapassava a cicatriz umbilical, apresentando consistência firme. Os exames cardíaco e pulmonar eram normais. Havia micropoliadomegalia cervical. Foram realizados os exames complementares:

- Hemograma completo: Hb = 9g/dL; leucócitos = 150.000/mm<sup>3</sup> com presença de neutrófilos segmentados, bastonetes, metamielócitos, mielócitos, promielócitos e mieloblastos (1%); plaquetas = 450.000/mm<sup>3</sup>.
- Biópsia de medula óssea: presença de medula hiperplasmática com grande hiperplasia mielóide, com relação mielóide/eritróide de 15:1. Análise citogenética dos neutrófilos = presença de cromossomo Philadelphia (cromossomo 22 encurtado, com 60% de seu material genético, devido a trocas com perda genética entre os cromossomos 22 e 9).
- Dosagem de fosfatase alcalina dos neutrófilos = indetectável.

**Discussão:** essa paciente se apresenta com sintomas sistêmicos evoluindo há cinco meses, com fraqueza, perda de peso e cansaço. O exame clínico restringe o diagnóstico diferencial que poderíamos abrir diante dessas queixas, devido ao achado de uma esplenomegalia maciça, com consistência firme. Poucas doenças fazem o baço atingir um tamanho tão exuberante. Poderíamos mencionar: metaplasia mielóide, esquistossomose, leishmaniose visceral (calazar), malária hiper-reativa, doença de Gaucher, leucemia "hairy-cell", leucemia linfocítica crônica e leucemia mielóide crônica (ver texto para maiores detalhes). Com o auxílio dos exames complementares foi possível diagnosticar leucemia mielóide crônica (LMC). O hemograma revelou presença de grande leucocitose (150.000/mm<sup>3</sup>), com preservação do escalonamento maturativo do neutrófilo, variando dos blastos aos neutrófilos segmentados. Esse nível de leucocitose dificilmente é visto por qualquer estímulo infeccioso, sendo característico da LMC. A biópsia de medula óssea revela relação mielóide/eritróide de 15:1, muito superior à normal (4:1). A análise citogenética confirma a mutação que marca a doença, o cromossomo Philadelphia. Como comprovação final, a fosfatase alcalina dos neutrófilos foi indetectável, diferentemente dos níveis normais encontrados em neutrófilos não-neoplásicos.

**CASO 3.** Paciente de 45 anos de idade, sexo masculino, branco, procura o hospital com queixa de aumento do volume abdominal há um mês, acompanhado de fraqueza e adinamia. Em seus antecedentes revela ser etilista, estimando ingerir cerca de 1 litro de álcool destilado por dia há cerca de 15 anos. Referia que seu pai faleceu por cirrose e sua mãe é viva e se trata de *diabetes mellitus*. Relata ainda que há dois anos, coincidente com o aumento de sua ingestão diária de álcool, ficou fraco, amarelo e passou a urinar com cor escura (marrom-escuro) por cerca de três semanas. Foi internado em outro serviço, apresentando melhora do quadro. Depois disso, chegou a parar de beber por três meses, mas reiniciou em seguida até o momento presente. Ao exame clínico apresentava-se descorado 1+/4+, eupnéico, afebril, anictérico. O exame abdominal revelava um fígado com hepatimetria de 19cm, palpável a 5cm do rebordo costal direito e 4,5cm do apêndice xifóide. Sua consistência era firme, a superfície lisa e a borda fina. Havia sinais de ascite moderada, com macicez móvel presente, semicírculos de Skoda com a concavidade para cima e sinal do piparote positivo. O baço era percutível porém não-palpável. No exame clínico geral notava-se também presença de aranhas vasculares ("spiders") em tronco superior e no pescoço, presença de ginecomastia, ausência de pêlos pelo corpo, presença de eritema palmar e unhas brancas. Os exames pulmonar e cardíaco eram normais. Foram realizados os seguintes exames complementares:

- Punção diagnóstica do líquido ascítico: Gram = negativo; cultura geral = negativa, total de células nucleadas = 450/mm<sup>3</sup> com 40% de polimorfonucleares (totalizando 180/mm<sup>3</sup>), gradiente soro-ascite de albumina = 1,3.
- Coagulograma completo: TP = 55% (INR = 1,8), fator V = 50%, TT = normal, TTPA = 15s (nl = 11).
- Ultra-sonografia abdominal: fígado de dimensões aumentadas, com atenuação difusa da ecogenicidade sugestiva de esteatose. Veia porta com 1,3cm de diâmetro. Esplenomegalia discreta de padrão homogêneo.

**Discussão:** nesse caso, está ilustrada a doença hepática pelo álcool, provavelmente em fase de cirrose, quando o paciente passa da fase compensada da doença para a fase descompensada (marcada pelo surgimento de ascite clínica pela primeira vez). O paciente apresentava grande ingestão alcoólica crônica de bebidas destiladas (em que o grau de álcool atinge 60% ou mais) podendo, após 15 anos de ingestão diária, desenvolver a lesão hepática irreversível. É interessante notar que o quadro atual foi precedido em dois anos por manifestação clínica com icterícia, colúria e fraqueza, acompanhando aumento da ingestão global de álcool pelo paciente. É possível que nesse momento estivesse ocorrendo a fase inflamatória exuberante da doença hepática pelo álcool, conhecida como hepatite alcoólica. Quando essa fase ocorre na história natural da lesão hepática

ca pelo álcool, há grande risco de o paciente desenvolver cirrose hepática, principalmente se continuar a beber (o que aconteceu).

Na admissão, seu exame abdominal revelou um fígado de grande tamanho, com consistência firme, acompanhado por ascite moderada e discreta esplenomegalia. Esse achado é muito comum na cirrose alcoólica, pois o fígado exibe acúmulo importante de gordura, fato que contribui para o tamanho e a consistência do órgão. O álcool tem ação direta em induzir o acúmulo de gordura pelo fígado (ver o texto para maiores detalhes). A presença de ascite pela primeira vez na história clínica do paciente marca a transição de cirrose compensada para descompensada. De acordo com a teoria mais moderna da ascite, esse momento é marcado pelo "overflow" (hiperfluxo) que se estabelece no sistema cardiovascular devido à ativa retenção de água e sódio pelo rim. O rim é sinalizado pelo sistema vasopressor do organismo devido à vasodilatação periférica que ocorre já na fase compensada da doença, levando à retenção de sódio para adaptar o conteúdo (reduzido) ao continente cardiovascular (ampliado). A explicação mais detalhada desse fenômeno pode ser encontrada no capítulo seguinte: "Ascite".

Ainda no exame clínico geral, vemos a presença dos chamados "sinais de feminilização" da cirrose e de outros achados de insuficiência hepática como aranhas vasculares, ginecomastia, queda de pêlos, eritema palmar e unhas brancas. Boa parte desses sinais são atribuídos ao aumento do estrógeno circulante e são vistos mais na cirrose alcoólica do que em outras causas de cirrose.

Nos exames complementares foi feita a punção diagnóstica da ascite, manobra fundamental na abordagem das ascites de recente começo e recente piora. No caso do cirrótico, a punção visa afastar a presença de peritonite bacteriana espontânea (PBE) por meio da análise do número de polimorfonucleares (PMN) no líquido e da cultura geral. A PBE é caracterizada por mais de 250 PMN/mm<sup>3</sup> e crescimento do agente infeccioso na cultura do líquido (coletado em balão de hemocultura). Esse diagnóstico foi afastado nesse caso. Além disso, o gradiente soro-ascite de albumina foi maior do que 1,1, o que sugere a existência de hipertensão portal e doença hepática na gênese da ascite. O coagulograma mostra provável prejuízo da síntese hepática de fatores de coagulação (uma das funções do órgão), com aumento do tempo de protrombina (TP) e redução de atividade do fator V (de síntese exclusiva do fígado). Por

fim, a ultra-sonografia mostra o padrão típico da cirrose alcoólica com esteatose de permeio, acompanhada por hipertensão portal provável.

## BIBLIOGRAFIA

### HEPATOMEGALIA

ANDRADE DR, ANDRADE Jr DR, ORI M, SANTOS SA – Invasion of rat hepatocytes in a primary culture by *Salmonella typhimurium*: production of TNF alpha and analysis of the cell death. 50th annual meeting & postgraduate courses, Dallas – USA, 5-9 november 1999. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 4(Suppl 30): 546A, 1999.

ANDRADE Jr DR – Estudo de hepatócitos de rato em cultura primária submetidos à hipóxia e reoxigenação: ação dos citoprotetores prostaglandina E1, superóxido dismutase, verapamil, alopurinol, clorpromazina e efeito citotóxico da actinomicina D. São Paulo, 1996. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

ANDRADE Jr DR – Time dependent progressive production of TNF alpha for rat hepatocytes in a primary culture invaded by *Salmonella typhimurium*. 9th International Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, 10 – 13 abril 2.000 (Abstract). Livro de Resumos.

HAUBRICH WS, SCHAFFNER F, BERK JE – *Bockus – Gastroenterology*. 5th ed., vol. 3, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, p. 1811.

ROBBINS SL, COTRAN RS – *Pathologic Basis of Disease*. 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1979, 1598p.

SCHEUER PJ – *Liver Biopsy Interpretation*. 2nd ed., London, Bailliere Tindall, 1973, 163p.

SCHIFF ER, SORRELL MF, MADDREY WC – *Schiff's – Diseases of the Liver*. 8th ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, 1641p.

WHITE TT, SARLES H, BENHAMOU JP – *Liver, Bile Ducts, and Pancreas*. New York, Grune & Stratton, 1977, 440p.

### ESPLENOMEGALIA

BENNETT JC, PLUM F – *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, 2233p.

FAUCI AS et al. – *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed., USA, McGraw-Hill, 1998, 2569p.

LEE GR, BITHELL TC, FOERSTER J, ATHENS JW, LUKENS JN – *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2311p.

O'REILLY RA et al. – Splenomegaly in 2505 patients in a large university medical center from 1913 to 1995. 1913 to 1962: 2056 patients. *West J Med*, 169(2):78, 1998.

ROBBINS SL, COTRAN RS – *Pathologic Basis of Disease*. 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1979, 1598p.

VERONESI R, FOCACCIA R – *Veronesi – Tratado de Infectologia*. São Paulo, Atheneu, 1997, 1803p.

