

ELEVAÇÃO DA γ -GLUTAMILTRANSFERASE SÉRICA NA HEPATOPATIA ESQUISTOSSOMÓTICA NÃO SE CORRELACIONA COM A CARGA PARASITÁRIA E PRECEDE ALTERAÇÕES ULTRA-SONOGRÁFICAS

Ana Cristina de Castro **AMARAL**, Luciane Aparecida Köpke de **AGUIAR**,
Mônica Rodrigues de Araújo **SOUZA**, Carlos Fischer de **TOLEDO** e Durval Rosa **BORGES**

RESUMO – *Racional* - As alterações hepáticas constituem as mais importantes manifestações da esquistossomose mansônica. Não são conhecidos fatores que expliquem elevação sérica de enzimas indicadoras de colestase na forma hepatoesplênica da doença. *Objetivo* - Avaliar a correlação entre elevação da γ -glutamyltransferase sérica e a carga parasitária e alterações ultra-sonográficas em pacientes esquistossomóticos. *Casística e método* - Foram avaliados 25 pacientes portadores da forma crônica pura da esquistossomose, quanto a presença ou não de elevação enzimática, quanto a carga parasitária (baixa x média/alta) e quanto a parâmetros ultra-sonográficos. Foi realizada, ainda, análise do índice de protrombina e contagem de plaquetas. *Resultados* - Dos 25 pacientes, 13 apresentavam elevação da γ -glutamyltransferase sérica. Não houve correlação significativa entre elevação de γ -glutamyltransferase e carga parasitária, ou entre elevação da enzima e alterações ultra-sonográficas. O índice de protrombina e a contagem de plaquetas também não foram diferentes entre os dois grupos (γ -glutamyltransferase normal e γ -glutamyltransferase elevada). *Conclusão* - A carga parasitária não explica o aumento da γ -glutamyltransferase sérica em pacientes portadores de esquistossomose e a ultra-sonografia convencional não é método sensível para detectar alteração sugerida pela elevação da enzima nestes pacientes.

DESCRIPTORES – Esquistossomose mansoni. Colestasia intra-hepática. Gama-glutamyltransferase.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica é doença que infecta mais de 200 milhões de pessoas em 75 países⁽⁸⁾. No Brasil, calcula-se que o número de pessoas infectadas pelo *S. mansoni* seja de aproximadamente 10 milhões. O parasita escapa de mecanismos iniciais de defesa orgânica⁽⁶⁾ e 90% a 95% das pessoas infectadas evoluem para formas crônicas da doença com manifestações hepáticas. As alterações hepáticas constituem as mais importantes manifestações da doença, sendo característico o quadro anatomopatológico da fibrose de Symmers. A doença é essencialmente mesenquimal e não-parenquimatosa; a arquitetura dos lóbulos hepáticos não é alterada e os sinusóides hepáticos não estão colapsados, como acontece no fígado cirrótico⁽⁸⁾. Na hepatopatia esquistossomótica, apesar de função razoavelmente preservada, o aumento do índice de protrombina permite evidenciar o comprometimento precoce da síntese hepática protéica⁽⁷⁾. A trombocitopenia, secundária ao hiperesplenismo, é marcador da hipertensão portal em formas graves⁽¹⁸⁾. Alteração do metabolismo hormonal⁽¹⁹⁾, alterações de enzimas séricas⁽⁹⁾ e presença de fibrose⁽⁴⁾ podem também ser precocemente detectadas.

Apesar da esquistossomose hepática não ser caracterizada pela presença de colestase *stricto sensu*, já foram descritas elevações séricas de enzimas colestáticas em pacientes portadores das formas hepatoesplênicas ou hepatointestinais. BARRETO⁽¹⁾ analisou 81 casos de esquistossomose hepatoesplênica e encontrou, em 20% dos casos, níveis aumentados de fosfatase alcalina (FA), mais de duas vezes e meia o valor da normalidade. GANC⁽¹¹⁾, estudando alterações do sistema bilífero intra-hepático nas doenças do fígado, observou que fígados esquistossomóticos apresentavam árvore biliar desarmônica, com ductos distorcidos e irregularidades em seus contornos, exibindo freqüentemente estenoses focais curtas e impressões micronodulares. Observou ainda nítido paralelismo entre alterações dos sistema portal e bilífero. MANSOUR et al.⁽¹⁴⁾ encontraram elevação de γ -glutamyltransferase (γ GT) em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença. KARDORFF et al.⁽¹³⁾ encontraram incidência em torno de 15% de formas colestáticas em pacientes esquistossomóticos e observaram que o aumento da γ GT sérica ocorreu mais freqüentemente que o aumento das aminotransferases.

Experimentalmente a avaliação de ductos biliares de camundongos infectados com *S. mansoni*, mostrou alterações que incluem inflamação crônica das paredes destes ductos, indicando espessamento da parede e hiperplasia do endotélio ductal. O espessamento da parede dos ductos biliares induzido pelos parasitas, poderia ser resultante da infiltração de células envolvidas na resposta inflamatória e da proliferação de fibroblastos^(3, 17). Em humanos, VIANNA et al.⁽²⁰⁾ analisaram biopsias hepáticas de pacientes com esquistos-

somose hepatoesplênica e encontraram lesões de ductos biliares (fibrose periductal, hiperplasia do epitélio dos ductos, degeneração dos ductos biliares e proliferação ductular marginal) em 55,3% dos casos, sendo que as variáveis degeneração de ductos biliares e proliferação ductular foram relacionadas com a presença do parasita. Não relacionaram, porém, os achados histológico com níveis séricos de enzimas.

MARTINS e BORGES⁽¹⁵⁾ estudaram os valores da γ GT sérica em portadores de esquistossomose, não-alcoólatras, e verificaram que, após a ingestão de etanol 1 g/kg de peso, não houve mudança significativa nos seus valores, tanto nos pacientes com níveis séricos basais normais, como naqueles com níveis basais elevados da enzima. Isso sugere que o mecanismo responsável pelo aumento da γ GT sérica em pacientes esquistossomóticos é diferente do que ocorre no etilismo crônico.

Foi sugerido que alta carga parasitária seja um dos mecanismos de elevação da ALT na esquistossomose mansônica⁽¹⁰⁾. Por outro lado, a padronização do estudo ecográfico na esquistossomose⁽⁵⁾ não faz referência específica a aspectos de colestase. Por estes motivos, decidiu-se estudar a relação entre γ GT sérica, tanto com carga parasitária, como com aspectos ecográficos.

PACIENTES E MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM, participaram do estudo, transversal e prospectivo, 25 pacientes com idade superior a 18 anos e com forma crônica ativa “pura” da esquistossomose, acompanhados no Ambulatório de Esquistossomose da Disciplina de Gastroenterologia da UNIFESP-EPM. A forma ativa caracterizou-se pelo fato dos pacientes terem exames protoparasitológicos de fezes positivos para ovos viáveis de *S. mansoni*. Os pacientes foram considerados como acometidos de forma “pura” por serem eutróficos (IMC ≥ 20 e < 30 kg/m²), não-alcoólistas, isto é, abstêmios ou com ingestão alcoólica inferior a 160 g/semana⁽²⁾, não usuários de fármacos e HBsAg, anti-HBc e anti-HCV negativos^(7, 18). Após a realização dos exames laboratorial e ecográfico, os pacientes foram tratados com oxamniquina (dose única de 12,5-15 mg/kg de peso).

Valores séricos de γ GT e FA foram considerados elevados quando superiores a uma e meia vezes o limite superior da normalidade. As determinações enzimáticas foram realizadas em equipamento Technicon RA 1000, a 37°C, com kits da Merk Diagnóstica, Darmstadt, Germany. Para os métodos usados, foram considerados como limite superior da normalidade os valores de 50 U/L para γ GT e de 270 U/L para a FA.

O índice de protrombina foi determinado no aparelho Behring Fibrintimer II, com tromboplastina Thromborel®S (código 50543823,

lote 5405438A), adquirida do Laboratório Dado Behring (Marburg, Germany). Valor de referência: até 1,20 INR (*International Normalized Ratio*). A contagem de plaquetas foi eletrônica e automatizada pelo aparelho Serono Diagnostics-system 9020. Valor de referência: 150 a 400 plaquetas/nL.

O exame parasitológico de fezes foi realizado pelo método de Kato Katz. A carga parasitária foi considerada alta quando o número de ovos/grama de fezes foi maior que 400, moderada de 100 a 400 ovos/grama e baixa quando inferior a 100 ovos/grama⁽⁷⁾.

Os exames ecográficos foram realizados por um único examinador no Setor Abdominal do Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP-EPM e interpretados de acordo com a padronização do ultra-som na esquistossomose⁽⁵⁾, sem conhecimento dos resultados laboratoriais. Conforme esta padronização, os parâmetros utilizados para classificar a ultra-sonografia de abdome superior como normal são: lobo hepático esquerdo <70 mm, lobo hepático direito <140 mm, na linha médio-clavicular, baço com diâmetro longitudinal <120 mm, calibre de veia porta <12 mm, calibre de veia esplênica <9 mm e fibrose periportal ausente. A ultra-sonografia foi considerada alterada quando dois ou mais parâmetros estavam fora destes limites.

Análise estatística dos dados foi feita com o uso do SPSS software, version 10,9 1999, INSO Co. (Chicago, EUA).

RESULTADOS

Dos 25 pacientes, 13 apresentavam γ GT sérica elevada, dos quais 5 tinham FA também elevada. Nenhum paciente apresentou FA aumentada com γ GT normal. Dos 13 pacientes com γ GT elevada, em 6 a carga parasitária foi baixa e em 7 foi média/alta. Dos 12 pacientes com γ GT normal, 6 apresentaram carga parasitária baixa e em 6 a carga parasitária foi média/alta, conforme evidenciado na Tabela 1. Não houve diferença de carga parasitária ($\chi^2 P = 0,835$) entre os dois grupos (com γ GT sérica elevada e γ GT sérica normal). A γ GT sérica foi mais sensível do que a FA em sugerir colestase ($\chi^2 P = 0,039$). A Tabela 1 mostra que dos 11 pacientes com ultra-sonografia normal, 7 apresentavam carga parasitária baixa e 4 apresentavam carga parasitária média/alta. Já no grupo dos 14 pacientes com exame ecográfico alterado, 5 apresentavam carga parasitária baixa e 9 média/alta ($\chi^2 P = 0,325$).

Com relação à carga parasitária, 13 dos 25 pacientes apresentaram-na baixa e 12 média/alta. A Tabela 2 compara os valores enzimáticos (mediana e intervalo de variação) encontrados nos pacientes e as respectivas cargas parasitárias: observa-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos divididos quanto à carga parasitária.

Comparando-se os grupos com γ GT normal e elevada, verifica-se haver diferença significativa quanto ao índice de protrombina, mas não quanto a contagem de plaquetas (Tabela 3).

TABELA 1 – Número de pacientes com carga parasitária baixa ou média/alta e o número de pacientes com γ GT sérica normal ou elevada e com ou sem alterações ultra-sonográficas

	Carga parasitária baixa	Carga parasitária média/alta
γ GT normal	6	6
γ GT elevada	6	7
Ultra-som normal	7	4
Ultra-som alterado	5	9

TABELA 2 – Valores séricos da γ GT e da fosfatase alcalina (mediana e intervalo de variação) quanto a carga parasitária

Enzima	Carga parasitária (n = 12) baixa	Carga parasitária (n = 13) média/alta	Mann-Whitney
γ GT (U/L)	44 (14-185)	46 (7-226)	P = 0,807
Fosfatase alcalina (U/L)	188 (125-497)	273 (142-1197)	P = 0,110

TABELA 3 – Índice de protrombina (IP) e contagem de plaquetas nos grupos de pacientes: com γ GT sérica normal ou γ GT sérica elevada (média \pm desvio padrão)

Grupo	IP (INR)	Plaquetas/nL
γ GT (U/L) normal	1,17 \pm 0,09	165 \pm 29
γ GT (U/L) elevada	1,24 \pm 0,07	160 \pm 27
teste t	P = 0,040	P = 0,659

Com relação aos achados ultra-sonográficos, foram encontrados 11 pacientes com exame considerado normal e 14 alterado. No grupo de pacientes com ultra-sonografia normal, sete possuíam γ GT normal e quatro apresentavam γ GT elevada. Já no grupo de pacientes com exame ultra-sonográfico considerado alterado, cinco apresentavam γ GT normal, enquanto nove apresentavam valores elevados da enzima. A incidência de γ GT elevada não diferiu entre os dois grupos ($\chi^2 P = 0,325$), isto é, entre os grupos com ou sem alteração ecográfica (Tabela 4). A Tabela 5 mostra que não houve diferença significativa entre os valores enzimáticos encontrados nestes dois grupos de pacientes (com ultra-sonografia normal ou alterada).

DISCUSSÃO

O termo colestase, como originalmente utilizado por POPPER e SCHAFFNER⁽¹⁶⁾, tem conotação morfológica, mas foi ampliado para incluir tanto características clínicas, quanto bioquímicas. Os níveis séricos da γ GT estão frequentemente aumentados em distúrbios colestáticos e este aumento parece estar relacionado à proliferação ductular biliar. Em paciente com colestase hepatocelular, onde não há obstrução de ductos biliares intra-hepáticos e, conseqüentemente, proliferação ductular, a γ GT é geralmente normal, como ocorre na colestase recorrente benigna e na colestase da gravidez. Na ingestão crônica de etanol, estimulação crônica das enzimas do sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS) pode causar indução e liberação da fração microsomal da γ GT, explicando aumento na atividade enzimática, mesmo na ausência de lesão estrutural hepática⁽¹²⁾.

Na esquistossomose a gravidade das lesões fibróticas está relacionada à intensidade da deposição de ovos do parasita num

determinado período⁽⁸⁾. KARDORFF et al.⁽¹³⁾, assim como o presente estudo, não encontraram maior prevalência de níveis anormais de nenhum parâmetro bioquímico sérico em pacientes com alta taxa de deposição de ovos. Nesse mesmo estudo, encontrou-se prevalência aumentada de elevação da γ GT apenas nos pacientes com fibrose periportal intensa, textura hepática irregular e vasos colaterais portofugais. Nesta casuística, porém, não foram estudados apenas esquistossomóticos com a forma “pura” da doença.

O estudo presente não encontrou correlações positivas entre as alterações portais e periportais presentes à ultra-sonografia convencional e valores aumentados da γ GT. Não houve também correlação positiva entre a carga parasitária e o aumento da atividade enzimática sérica da γ GT.

Com estes resultados podemos concluir que a ultra-sonografia convencional não é sensível para detectar alterações sugeridas pela elevação da γ GT e, por outro lado, a carga parasitária não explica o aumento da γ GT que pode ser encontrado em pacientes portadores de esquistossomose. A relação existente entre índice de protrombina e nível sérico de γ GT sugere que a enzima se eleva em formas mais avançadas da doença e não como resultado de indução enzimática. A alteração da γ GT pode, entretanto, preceder o estabelecimento da forma da doença clinicamente classificada como hepatoesplênica.

Considerando a importância da esquistossomose em todo o mundo e em nosso meio, julgam-se que são necessários novos estudos para entender os mecanismos responsáveis pelo aumento da atividade sérica da γ GT na hepatopatia esquistossomótica. Resultados preliminares de estudo em andamento apontam para a colangioressonância como método sensível na detecção de alterações ductais presentes em pacientes esquistossomóticos, com elevação sérica de enzimas colestáticas.

TABELA 4 – Número de pacientes com parâmetros ultra-sonográficos normais ou alterados e número de pacientes com γ GT sérica normal ou γ GT sérica elevada

	Ultra-som normal	Ultra-som alterado
γ GT normal	7	5
γ GT elevada	4	9

TABELA 5 – Valores séricos γ GT e da fosfatase alcalina (mediana e intervalo de variação) quanto a alterações ultra-sonográficas

Enzima (U/L)	Ultra-som normal (n = 11)	Ultra-som alterado (n = 14)	Mann-Whitney
γ GT	26 (14-185)	50 (7-226)	$P = 0,147$
Fosfatase alcalina	215 (130-438)	230 (125-1197)	$P = 0,751$

Amaral ACC, Aguiar LAK, Souza MRA, Toledo CF, Borges DR. Plasma γ -glutamyltransferase alteration in hepatic schistosomiasis bears no correlation with either the parasitic load or ultrasound alterations. *Arq Gastroenterol* 2002;39(1):27-31.

ABSTRACT – Background - Liver disorders are the major manifestations of schistosomiasis mansoni. Factors that account for increased concentrations of cholestasis-indicating enzymes in the hepatosplenic form of the disease are unknown. **Objective** - To assess the correlation between increased γ -glutamyltransferase serum levels and both the parasitic load and ultrasound alterations in patients with schistosomiasis. **Patients and methods** - Twenty-five patients with the chronic form of schistosomiasis were assessed for the presence or absence of increased enzymatic levels, for the parasitic load (low x medium/high) and for ultrasound parameters. Furthermore, analysis of prothrombin time and a platelet count were performed. **Results** - Of the 25 patients, 13 showed increased γ -glutamyltransferase plasma levels. No significant correlation was found between increased γ -glutamyltransferase levels and the parasitic load, or between increased enzyme levels and ultrasound alterations. Nor did the prothrombin index or the platelet count differ between the two groups (normal γ -glutamyltransferase levels and increased γ -glutamyltransferase levels). **Conclusion** - The parasitic load explains no rise in γ -glutamyltransferase plasma levels in patients with the chronic form of schistosomiasis, and conventional ultrasound is not a sensitive method to detect the alteration suggested by the increased enzyme level in those patients.

HEADINGS – Schistosomiasis mansoni. Cholestasis, intrahepatic. Gamma-glutamyltransferase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreto VST. Alkaline phosphatase in schistosomiasis. *Ann Intern Med* 1971;74:450-1.
2. Becker U, Deis A, Sorensen DIA, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
3. Bedi AJK, Isseroff H. Bile duct hyperplasia in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Int J Parasitol* 1979;9:401-4.
4. Borges DR, Aguiar LK, Toledo CF, Martins JRM, Passeroti CC, Nader HB. Serum hyaluronate in schistosomiasis mansoni and cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:419A.
5. The Cairo Working Group. The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis: attempts at standardization of methodology. *Acta Trop* 1992;51:45-63.
6. Camacho-Lobato L, Borges DR. Plasma proteins of hemostasis in the hepatintestinal form of schistosomiasis mansoni. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:276-8.
7. Camacho-Lobato L, Borges DR. Early liver dysfunction in schistosomiasis. *J Hepatol* 1998;29:233-40.
8. El-Garem AA. Schistosomiasis. *Digestion* 1998;59:589-605.
9. El-Haieg MO, Enein MM, Mustafa MA, El-Khodary MI, Refaat MA, Ibrahim IA, Abul-Fadl MA. Studies on certain serum enzymatic activities in hepatoesplenic bilharziasis. *Egypt J Bilharz* 1998;5:19-28.
10. França AVC, Carrilho FJ, Silva LC, Laudanna AA. Prováveis mecanismos de elevação da alanina aminotranferase na esquistossomose mansônica [abstract]. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993;35 Supl 10:S38.
11. Ganc AJ. As alterações do sistema bilífero intra-hepático nas doenças do fígado: correlação anátomo-radiológica [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1974.
12. International Hepatology Informatics Group. Hepatitis. In: Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman R, editors. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis. New York: Raven; 1994. p.9-22.
13. Kardorff R, Gabone RM, Mugashe C, Obiga D, Ramarokoto CE, Mahlert C, Spannbrucker N, Lang A, Gunzler V, Gryseels B, Ehrlich JH, Doering E. Schistosoma mansoni-related morbidity on Ukerewe Island, Tanzania: clinical, ultrasonographical and biochemical parameters. *Trop Med Int Health* 1997;2:230-9.
14. Mansour MM, Farid Z, Bassily S, Salah LH, Watten RH. Serum enzyme tests in hepatoesplenic schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982;76:109-11.
15. Martins RD, Borges DR. Ethanol challenge in non alcoholic patients with schistosomiasis. *J Clin Pathol* 1993;46:250-3.
16. Popper H, Schaffner F. Pathophysiology of cholestasis. *Hum Pathol* 1970;1:1-24.
17. Silva LC, Viana MR, Abrantes CP, Lima DMC, Falavigna AL, Antonelli-Cardoso RH, Galucci SDD, Brito T. Liver morphology with emphasis on bile ducts changes and survival analysis in mice submitted to multiple *Schistosoma mansoni* infections and chemotherapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1990;32:328-37.
18. Souza MRA, Toledo CF, Borges DR. Thrombocytopenia as a predictor of portal hypertension in schistosomiasis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1964-70.
19. Traina E, Camacho-Lobato L, Borges DR. TRH-TSH test in patients with schistosomiasis chronic forms. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1996;38:227-8.
20. Vianna MR, Gayotto LC, Telma R, Santos M, Alves VA, Fukushima J, Brito T. Intrahepatic bile duct changes in human hepatoesplenic schistosomiasis mansoni. *Liver* 1989;9:100-9.

Recebido em 18/5/2001.
Aprovado em 3/8/2001.