

Joana Cruz Marangon Machado

**Estudo pela tomografia computadorizada da
infiltração gordurosa hepática em pacientes
em uso de quimioterapia para linfoma**

Dissertação apresentada Faculdade de Medicina
de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista
– UNESP, Campus de Botucatu para obtenção
do título de Mestre em Medicina – Pesquisa e
Desenvolvimento em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Elenice Deffune

***Botucatu – SP
2007***

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Machado, Joana Cruz Marangon.

Estudo pela tomografia computadorizada da infiltração gordurosa hepática em pacientes em uso de quimioterapia para linfoma / Joana Cruz Marangon Machado. – Botucatu : [s.n.], 2006.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2006.

Orientador: Elenice Deffune

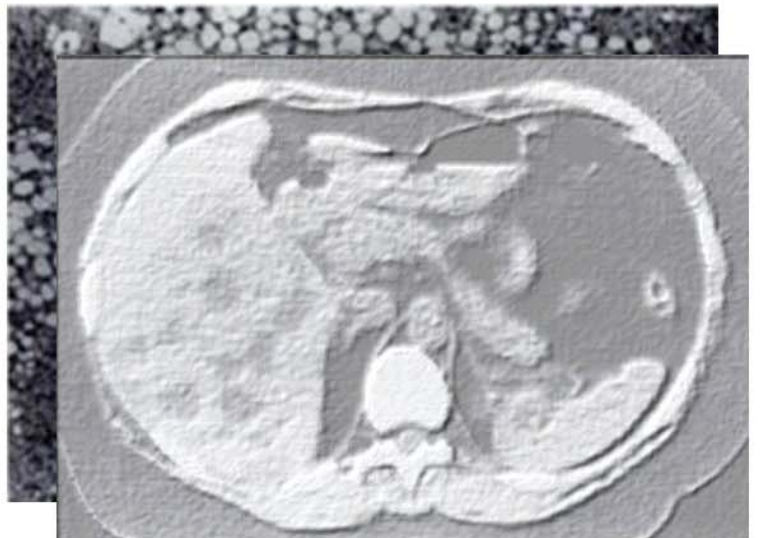
Assunto CAPES: 40106004

1. Linfoma - Tratamento 2. Tomografia computadorizada 3.
Diagnóstico por imagem

CDD 616.07572

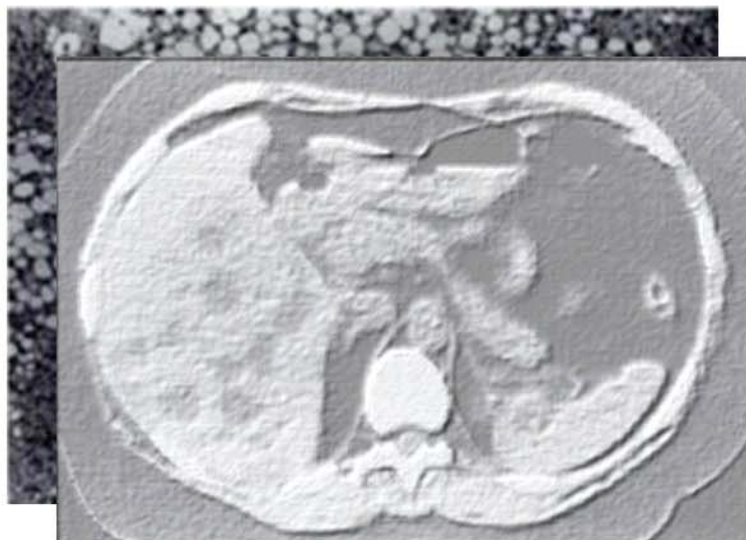
Palavras chave: Esteatose hepática; Infiltração gordurosa hepática;
Quimioterapia; Linfoma; Tomografia

Homenagem



*Ao Professor Doutor José Marceli
Meu profundo respeito ao conhecimento e segura
co-orientação na realização deste trabalho.*

Dedicatória



Dedico este trabalho

*A classe médica, aos colegas de
universidade, a meus pais, meus
professores.*

Deus

A quem acredito sem restrições.

*Meus pais José Augusto e Elyana
O apoio, dedicação irrestrita e
equilíbrio*

*Meus irmãos Mariana, José Augusto,
Matheus. Que sempre estiveram comigo
e torcem pelo meu sucesso*

*Meus avós
Que alicerçaram as bases da minha
família*

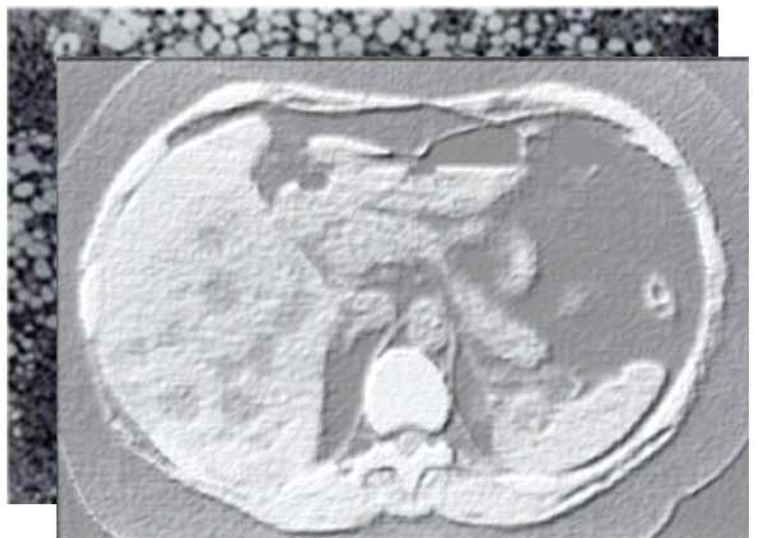
*Meus amigos e colegas
A acolhida sempre disponível.*

*Meus professores
O saber, a paciência.
Minha eterna amizade!*

*Ao Professor Doutor José Marceli
Figura enérgica e competente.*

*A Orientadora Professora
Doutora Elenice Deffune
Segura, dedicada, amiga.
Meu profunda reconhecimento.*

Agradecimientos



Meus agradecimentos,

Colegas do Departamento de Doenças Infecciosas e diagnóstico por Imagem, suporte nas atividades profissionais que possibilitaram-me a realização deste trabalho.

Funcionários da Universidade Júlio de Mesquita Filho (UNESP) pela colaboração fundamental na realização deste trabalho.

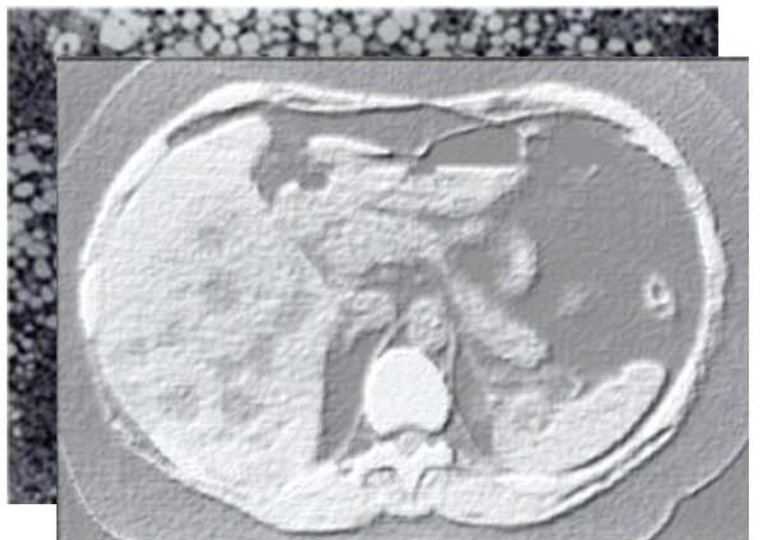
Médicos Residentes que tanto contribuíram, ajuda despretenciosa.

Doutora Lídia importante presença na compilação estatística.

Patrícia que finalizou o estudo estatístico.

Médico Luís Henrique Susa Mihara que tanto ajudou em todos os momentos.

Epigrafe



Canção do Tamoio
(Natalícia)

¶

*Não chores, meu filho;
Não chores, que a vida
É luta renhida:
Viver é lutar.
A vida é combate,
Que os fracos abate,
Que os fortes, os bravos
Só pode exaltar.*

¶¶

*Um dia vivemos!
O homem que é forte
Não teme da morte;
Só teme fugir;
Na arco que entesa
Tem certa uma presa,
Quer seja tapuia,
Condor ou tapir.*

¶¶¶

*O forte, o cobarde
Seus feitos inveja
De a ver na peleja
Garboso e feroz;
E os tímidos velhos
Nos graves concelhas,
Curvadas as frentes,
Escutam-lhe a voz!*

99

*Domina, se vive;
Se morre, descansa
Dos seus na lembrança,
Na voz do porvir.
Não cures da vida!
Sê bravo, sê forte!
Não fujas da morte,
Que a morte há de vir!*

V

*E pois que és meu filho,
Meus brios reveste;
Tamoio nasceste,
Valente serás.
Sê duro guerreiro,
Robusto, fraqueiro,
Brasão dos tamaios
Na guerra e na paz.*

V9

*Teu grito de guerra
Retumbe aos ouvidos
D' inimigos transidos
Por vil comoção;
E tremam d'ouvi-la
Pior que a sibila
Das setas ligeiras,
Pior que o trovão.*

VII

*E a mão nessas tabas,
Querendo calados
Os filhos criados
Na lei do terror;
Teu nome lhes diga,
Que a gente inimiga
Talvez não escute
Sem pranto, sem dor!*

VIII

*Porém se a fortuna,
Traindo teus passos,
Te arroja nos laços
Do inimigo falaz!
Na última hora
Teus feitos memora,
Tranquilo nos gestos,
Impávido, audaz.*

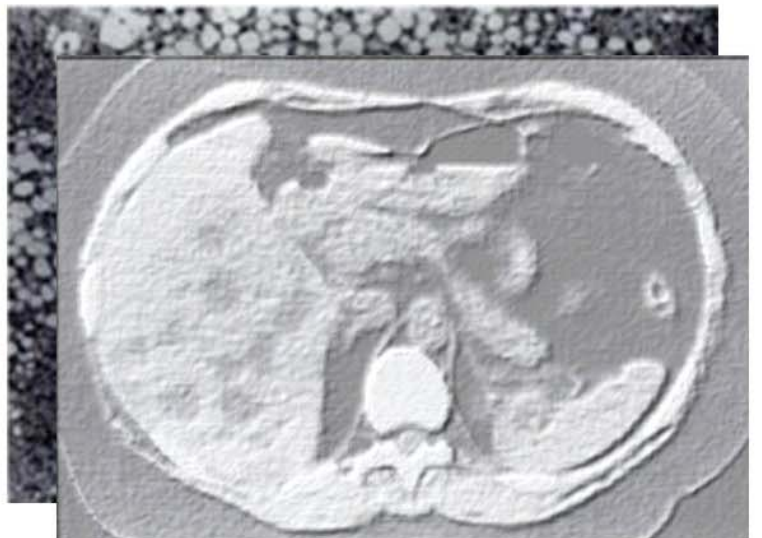
IX

*E cai como o tronco
Do raio tocado,
Partido, rojado
Por larga extensão;
Assim morre o forte!
No passo da morte
Triunfa, conquista
Mais alto brasão.*

X

*As armas ensaia,
Penetra na vida:
Pesada ou querida,
Viver é lutar.
Se o duro combate
Os fracos abate,
Aos fortes, aos bravos,
Só pode exaltar.*

Sumário



Lista de Figuras	18
Lista de Tabelas	22
Resumo	24
Abstract	27
1. Introdução	30
2. Objetivos	45
3. Casuística e Métodos.....	48
4. Resultados	53
5. Discussão	72
6. Conclusão	78
7. Referencias bibliográficas	81
Apêndice	86

Lista de Figuras

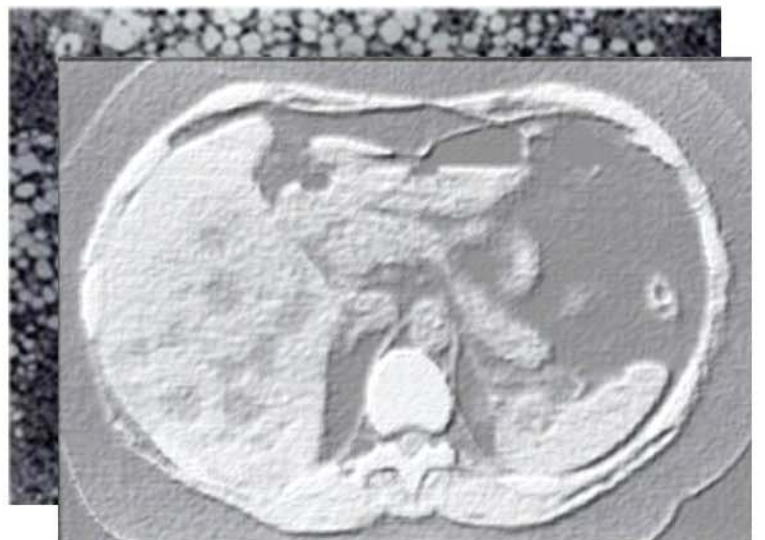


Figura 1 -	Esquema da relação Fígado-Baço.....	33
Figura 2 -	Paciente de 17 anos em uso de imunossuppressores e esteróides, com IGH focal.....	36
Figura 3 -	Corte axial de TC antes e após injeção de contraste evidenciando área hipoatenuante compatível com esteatose focal	37
Figura 4 -	Corte axial de TC e exame histológico após biópsia de paciente com resistência a insulina que desenvolveu IGH focal multinodular.....	37
Figura 5 -	TC sem contraste evidencia imagens nodulares bem definidas de baixa atenuação simulando metástases. À direita, TC de controle mostrando que as lesões diminuíram de tamanho e aumentaram sua atenuação.....	38
Figura 6 -	Achados histológicos de fibrose na esteatohepatite não alcoólica. A coloração tricromo pode demonstrar a esteatose macrovesicular e a fibrose na zona 3, próxima a veia central (CV) no lóbulo hepático.....	41
Figura 7 -	Alterações necróticas no fígado com EHNA. A coloração hematoxilina eosina mostra hepatócitos edemaciados lesados (B) e infiltrado neutrofílico (N).	41
Figura 8 -	Distribuição da freqüência dos pacientes segundo o gênero: Masculino e feminino.....	54
Figura 9 -	Distribuição da freqüência dos pacientes segundo faixa etária.....	55
Figura 10 -	Distribuição de freqüência dos pacientes segundo diagnóstico.....	55
Figura 11 -	Percentual de incidência de linfoma segundo o gênero do paciente.....	56
Figura 12 -	Esquemas de quimioterapia mais usados.....	56
Figura 13 -	Distribuição da freqüência de pacientes e número de esquemas de quimioterapia.....	58
Figura 14 -	Distribuição do número total de ciclos de quimioterapia.....	59

Figura 15 -	Incidência de infiltração gordurosa hepática durante quimioterapia diagnosticada por tomografia computadorizada.....	60
Figura 16 -	Frequência dos tipos de infiltração gordurosa hepática diagnosticadas por tc durante o tratamento quimioterápicos.....	61
Figura 17 -	TC evidenciando esteatose difusa e esteatose focal.	61
Figura 18 -	Incidência de esteatose por faixas etárias durante quimioterapia.....	62
Figura 19 -	incidência de esteatose segundo a quantidade de esquemas quimioterápicos.....	64
Figura 20 -	Incidência de esteatose segundo ciclos quimioterápicos	65
Figura 21 -	Evolução da dosagem de TGO durante a quimioterapia.....	66
Figura 22 -	Evolução da dosagem de TGO durante a quimioterapia.....	66
Figura 23 -	Evolução da dosagem de TGP durante a quimioterapia.....	67
Figura 24 -	Evolução da dosagem de TGP durante a quimioterapia.....	68
Figura 25 -	Pacientes que desenvolveram IGH e número de esquemas de quimioterapia usados.....	69
Figura 26 -	Número de pacientes que desenvolveram IGH e utilizaram somente um tipo de esquema de quimioterapia relacionados ao tipo específico de esquema utilizado.....	70
Figura 27 -	Evolução do quadro de esteatose após término da quimioterapia.....	71
Figura 28 -	TC evidenciando baixa atenuação difusa hepática em TC pós-contraste (IGH difusa).....	74
Figura 29 -	TC evidenciando baixa atenuação em lobo direito hepático.....	74

Figura 30 - Imagem nodular hipoatenuante hepática. Diagnosticada IGH focal nodular após biópsia da lesão.....	75
Figura 31 - Infiltração gordurosa focal em a, b após 2 meses do término da quimioterapia e c. remissão completa após 10 meses do término da quimioterapia.....	77
Figura 32 - Tomografia dos 2 pacientes que desenvolveram cirrose.....	77

Lista de Tabelas

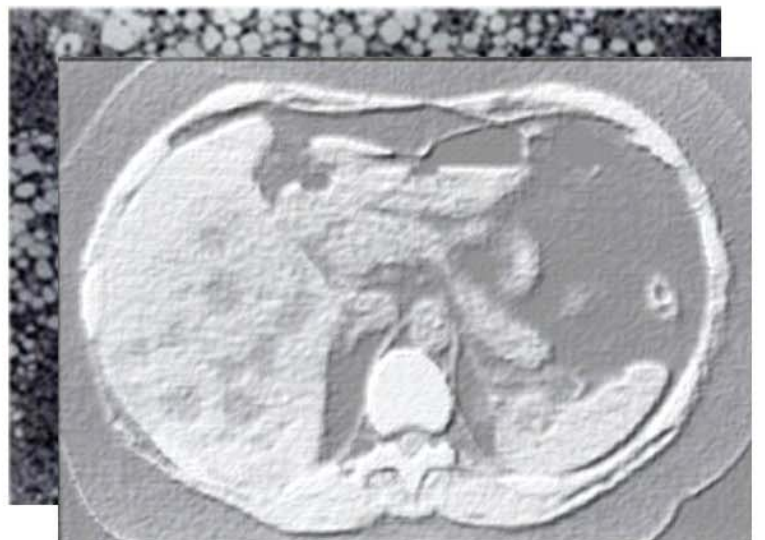
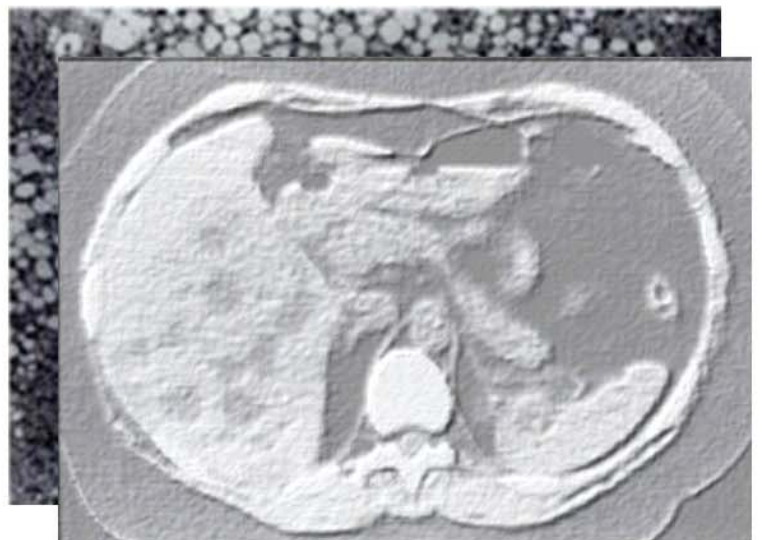


Tabela 1 -	Padrões de Infiltração gordurosa.....	36
Tabela 2 -	Esquemas de quimioterapia utilizados.....	57
Tabela 3 -	Distribuição do número total de ciclos de quimioterapia..	59
Tabela 4 -	Incidência de esteatose segundo o gênero dos pacientes com Linfoma.....	62
Tabela 5 -	Incidência de esteatose após a quimioterapia segundo o diagnóstico Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH).....	63
Tabela 6 -	Incidência de esteatose segundo a quantidade de equemas quimioterápicos.....	64
Tabela 7 -	Incidência de esteatose segundo quantidade de ciclos de quimioterapia.....	65

Resuma

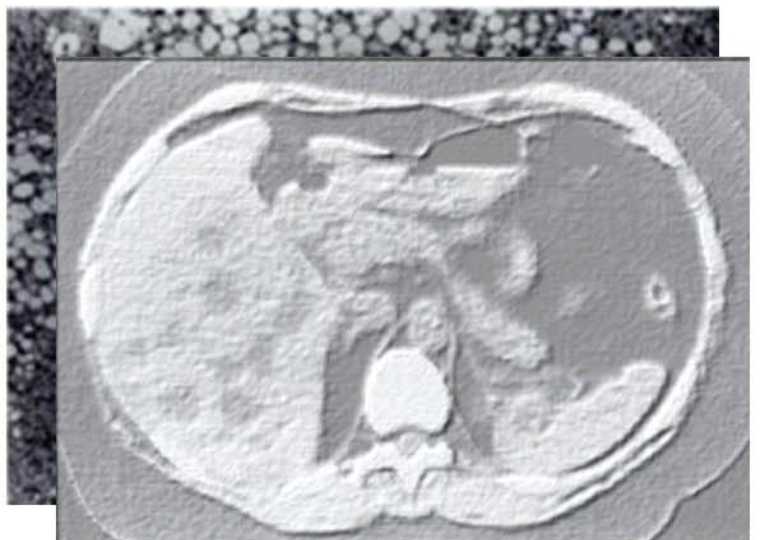


A Infiltração gordurosa hepática (IGH) ou esteatose hepática (EH) não é condição benigna na medida em que muitos pacientes, além de acúmulo de gordura nos hepatócitos, desenvolvem alterações necro-inflamatórias do fígado e apresentam evidências de injúria hepatocelular chamada de esteatohepatite, cerca de 20% destes pacientes evoluem para cirrose¹. A IGH é identificada por biópsias e estudos de imagem. Quando a infiltração gordurosa tem distribuição focal ou o fígado esteatótico tem áreas poupadas podem simular pseudotumores. A análise da tomografia computadorizada (TC) tem a característica de baixa atenuação da gordura em relação ao parênquima hepático normal. A quimioterapia pode ser causa de IGH e neste trabalho estudamos a IGH em pacientes em tratamento com quimoterápicos para linfoma. Os linfomas são doenças malignas originárias de proliferação sem controle de células linfáticas, a incidência anual de Linfoma é de 12 a 19 casos por 100.000 pessoas e o tratamento se baseia predominantemente em esquemas de quimioterapia. Não existe até o momento trabalho que avalie aspectos da IGH e que os relacione aos esquemas de quimioterapia para linfoma. Este estudo tem por objetivo avaliar e caracterizar a IGH, através da TC de abdome sem contraste, associada ao uso de esquemas quimioterápicos para linfoma.

Casística e Métodos: 115 prontuários de pacientes com diagnóstico de linfoma e suas respectivas tomografias de abdome foram revisados. As tomografias analisadas foram aquelas realizadas antes, durante e após o início da quimioterapia, acompanhando a progressão da esteatose

hepática no decorrer dos ciclos de quimioterapia. Os tipos de esquema de quimioterapia, número de ciclos e esquemas, exames laboratoriais foram caracterizados e discutidos. Resultados: A incidência de IGH entre os pacientes estudados foi 27,8%. A relação entre aumento dos ciclos e aumento da IGH foi estatisticamente significativa, assim como a relação número de esquemas de quimioterapia e incidência de IGH. Notou-se que entre os pacientes que desenvolveram IGH, 6% evoluíram para cirrose, 69% apresentaram remissão total da IGH e 25% mantiveram esteatose. Conclusão: Os resultados deste estudo demonstraram que a IGH tem uma incidência de 27,8% nos pacientes submetidos à quimioterapia por linfoma. A detecção radiológica é uma importante ferramenta para o diagnóstico clínico, para conduta, e seguimento do paciente.

Abstract



Hepatic fat infiltration (HFI) or hepatic steatosis (HS) is not a benign condition as many patients, through fat accumulation in hepatocytes, develop necro-inflammatory alterations of the liver and present evidence of hepatocellular injury called steatohepatitis, of which about 20% of patients progress to cirrhosis¹. HFI is identified by biopsies and imaging. In diffuse fat infiltration lesions can be focally distributed or in undamaged areas of the steatotic liver, which can simulate pseudo-tumours. With Computerized Tomography fat appears with low attenuation characteristic in relation to normal hepatic parenchyma. Chemotherapy can cause HFI. In this work we studied HFI in patients on chemotherapy for lymphoma. Lymphomas are malignant diseases derived from uncontrolled proliferation of lymphatic cells. The annual incidence of lymphoma is between 12 and 19 cases per 100,000, and treatment is predominantly based on chemotherapy regimes. At this time there are no studies evaluating the aspects of HFI which are related to chemotherapy regimes for lymphoma. The objective of this study was to evaluate and characterize HFI using abdominal CT without contrast, associated to the use of chemotherapy in lymphoma. Patients & Methods: medical records from 115 patients diagnosed with lymphoma and their respective abdominal tomographies were reviewed. Tomographies were from before, during and after the start of chemotherapy, following the progress of hepatic steatosis through the chemotherapy cycles. Chemotherapy regime type, number of cycles and types, and laboratory examinations were

characterized and discussed. Results: The incidence of HFI in this population was 27.8%. The relationship between increased cycles and increased HFI was significant; so was the relationship between number of regimes and HFI incidence. For patients who developed HFI we noted that 6% evolved to cirrhosis, 69% had total remission from HFI, and 25% maintained steatosis. Conclusion: These results demonstrate that HFI has an incidence of 27.8% in patients submitted to chemotherapy for lymphoma. Radiological detection is an important tool for clinical diagnosis, guidance, and patient follow-up.

1. Introdução



A Infiltração gordurosa hepática (IGH) ou esteatose hepática (EH) não alcoólica é uma entidade conhecida que resulta do depósito de triglicérides nos hepatócitos em pacientes sem história de ingestão excessiva de álcool.

A condição de infiltração gordurosa no fígado não é benigna, na medida em que muitos pacientes, além de excesso de gordura, desenvolvem, alterações necro-inflamatórias e apresentam evidências de injúria hepatocelular chamada de esteatohepatite não alcoólica (EHNA). Vinte por cento dos pacientes com EHNA evoluem para cirrose em 5 a 10 anos^{1,2,3}.

O desenvolvimento da IGH está associado a uma variedade de fatores predisponentes incluindo abuso de álcool, obesidade, hiperalimentação, agressão de toxicidade medicamentosa (quimioterapia), diabetes, gestação, nutrição parenteral prolongada, fibrose cística. A infiltração gordurosa do fígado pode causar hepatomegalia e elevação dos testes de função hepática, a detecção radiológica é uma importante ferramenta para o diagnóstico, conduta e seguimento destes pacientes^{2,3}.

Os pacientes com esteatose hepática são assintomáticos, embora alguns casos possam evoluir com hepatomegalia, dor abdominal e elevação discreta das enzimas hepáticas.

Manifestações Clínicas :

Grande parte dos pacientes não demonstram sinal ou sintoma de doença hepática, no momento do diagnóstico, entretanto, muitos pacientes relatam: fadiga, empachamento sensação de saciedade ou desconforto no lado direito do abdome superior. A hepatomegalia pode ser o único sinal encontrado em cerca de 75%-80% destes pacientes ¹.

Anormalidades Laboratoriais:

Discreta a moderada elevação da transaminase glutamato-oxalacetato (TGO) ou transaminase glutamato-piruvato (TGP) ou ambas são as mais comuns e na maioria das vezes as únicas alterações laboratoriais encontrada nesses pacientes com IGH não alcoólica. O resultado da razão de TGO e TGP é geralmente menor que 1, e esta razão aumenta com o avanço da fibrose até chegar em perda da sua acurácia diagnóstica nos pacientes com cirrose. Os níveis de fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (gama GT) ou ambas estão acima do nível normal, o grau de elevação é menor que a hepatite alcoólica. Outras anormalidades laboratoriais podem incluir: hipoalbuminemia, tempo de protrombina prolongado, hiperbilirrubinemia.

A IGH que resulta de quimioterapias sistêmicas não é restrita a geração de quimioterápicos atuais. Há longa história de relatos na literatura que sugerem os quimioterápicos como causa de IGH. As alterações observadas atualmente, ocorrem principalmente porque mais pacientes são submetidos a duas ou três linhas de quimioterápicos⁴.

Estudos de Imagem

A tomografia computadorizada (TC) é um método diagnóstico radiológico não invasivo capaz de detectar a forma de infiltração gordurosa: difusa ou focal⁵. Estudos de aspectos tomográficos da IGH por causas metabólicas mostram correlação inversa entre as medidas tomográficas de atenuação do parênquima hepático e a concentração de triglicérides no hepatócito^{1,3}. O valor de atenuação do fígado normal é 45 a 60 HU (Unidade Hounsfield), e é geralmente 8 HU maior que o baço, em tomografia sem contraste⁵. Na infiltração gordurosa a TC mostra diminuição da atenuação do parênquima hepático. Isto pode ser determinado tomando-se a atenuação do baço como referência. Objetivamente, pode-se falar em esteatose hepática quando a atenuação do fígado é igual ou menor a 10 HU que a atenuação do baço^{2,5}. (figura 1).

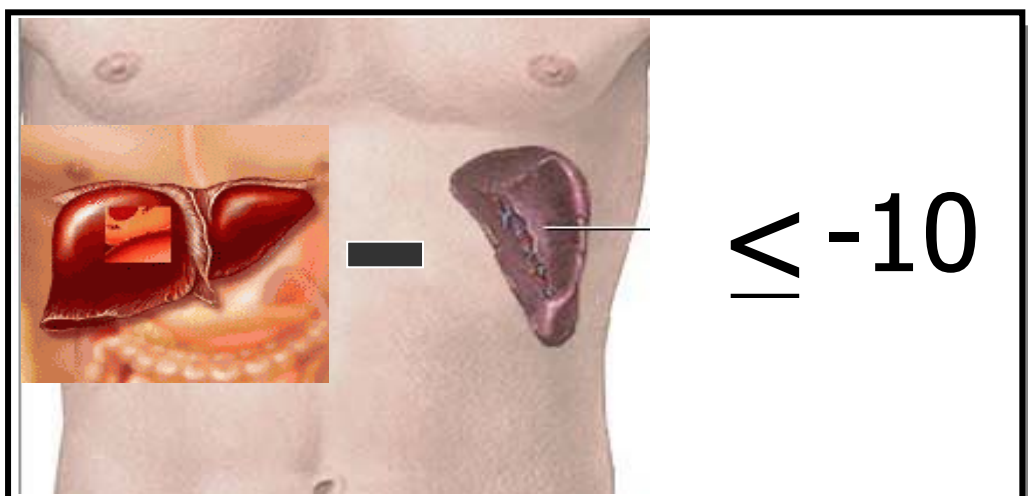


Figura 1: Esquema da relação Fígado-Baço

O valor absoluto de atenuação do fígado tem uso limitado no diagnóstico de infiltração gordurosa. Este valor de atenuação pode variar com: a técnica, o tipo de *scanner*, a corrente do tubo, o tempo de retardo do mapeamento, assim como as variações individuais dos pacientes com cardiopatias e nefropatias⁵. No entanto, no exame tomográfico a diferença relativa entre a atenuação do fígado e baço são independentes destes parâmetros, tornando a diferença de atenuação fígado-baço útil para avaliação da presença de doenças infiltrativas hepáticas.

Atualmente, a TC é considerada método de grande acurácia para detecção de IGH, que é definida como: atenuação do fígado menos valor de atenuação do baço menor ou igual a -10 HU⁵ (figura1).

Outra relação utilizada na TC é a atenuação do fígado sobre a atenuação do baço. Quando a relação destas atenuações fígado e do baço é menor que 0,9, pode ser diagnosticada IGH. Quando este valor é menor ou igual 0,5 considera esteatose moderada a severa, podendo apresentar algum grau de esteatohepatite.

A IGH constitui dificuldade de diagnóstico quando não é homogênea. Temos então, duas situações que podem simular outras doenças⁶.

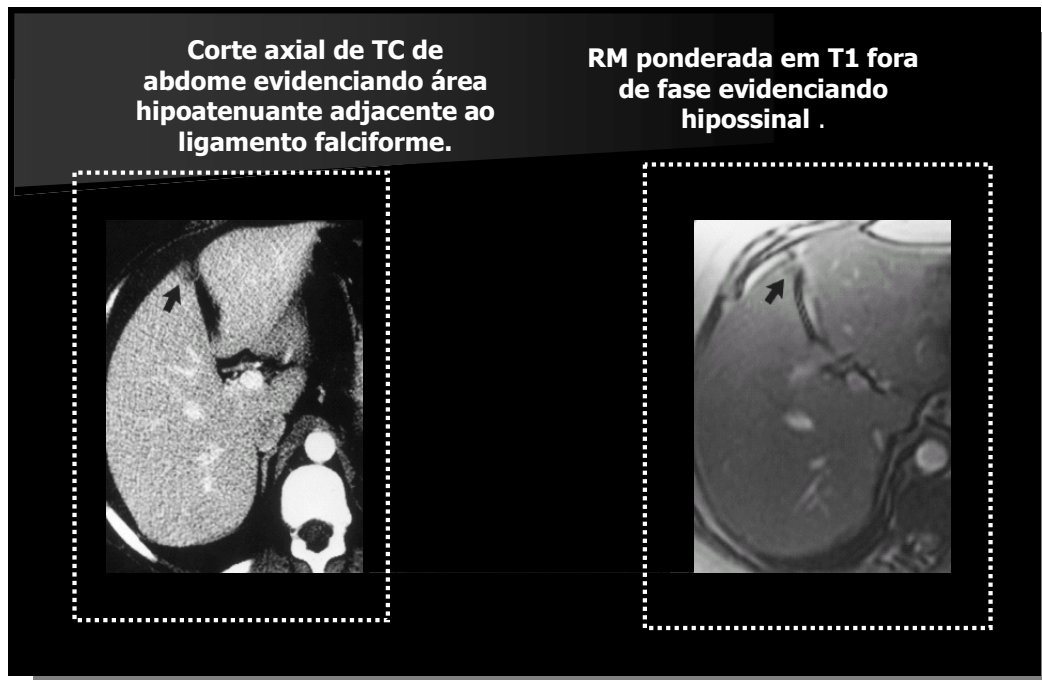
A primeira é a esteatose focal. Embora a esteatose hepática usualmente seja difusa, uma distribuição desigual da deposição de gordura no parênquima poderá gerar na TC uma área focal de

atenuação menor que a do restante do fígado. Um local suscetível à detecção radiológica de esteatose é a área do fígado adjacente ao ligamento falciforme². A esteatose focal pode ser diferenciada de lesões expansivas locais na medida em que ocorre preservação dos contornos hepáticos e passagem sem distorções de vasos sanguíneos, através da área de menor atenuação (figuras 2, 3, 4 e 5).

Raramente, a esteatose se apresenta em uma forma multinodular, o que a torna mais difícil de diferenciar de lesões focais expansivas. A correlação com dados clínicos benignos e a ausência de alterações laboratoriais sugestivas de lesões ocupando espaço no parênquima hepático sugerem a possibilidade de esteatose multinodular.

Outra dificuldade diagnóstica de esteatose hepática é a presença de uma área de parênquima preservado, circundado por parênquima com maior deposição de gordura. Estas lesões são freqüentemente, observadas junto ao leito da vesícula biliar e na porção posterior do seguimento IV hepático².

A explicação para a existência destas localizações preferenciais é o suprimento sanguíneo diferenciado destas regiões através de veias císticas e gástricas.

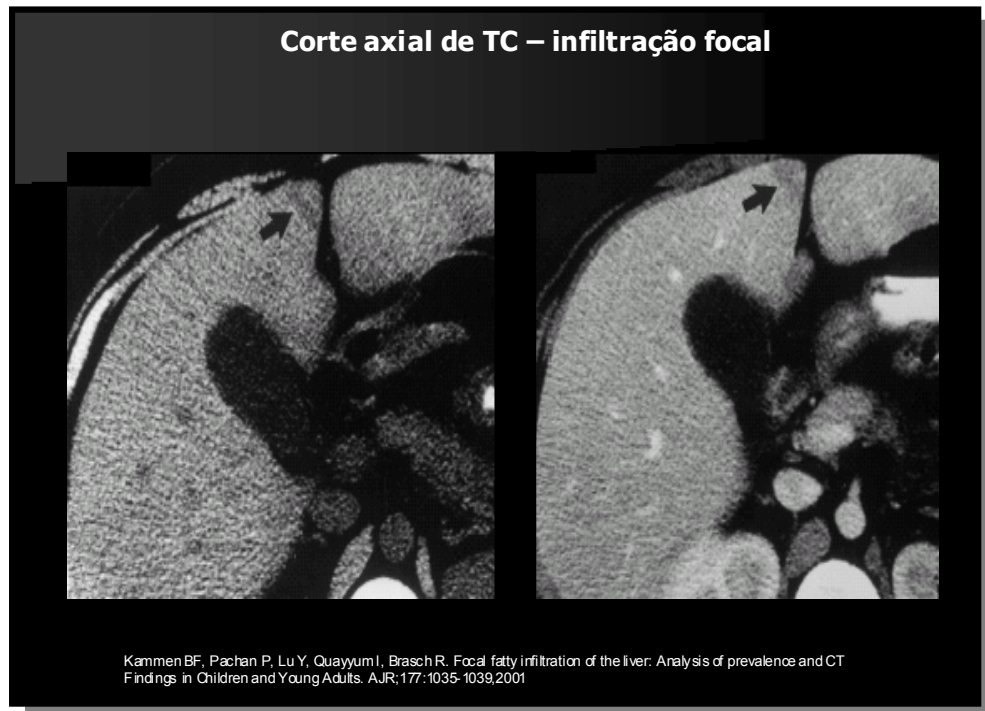


Kammen BF, Pachan P, Lu Y, Quayyum I, Brasch R. Focal fatty infiltration of the liver: Analysis of prevalence and CT Findings in Children and Young Adults. *AJR*;177:1035-1039,2001

Figura 2. Paciente de 17 anos em uso de imunossupressores e esteróides, com IGH focal.

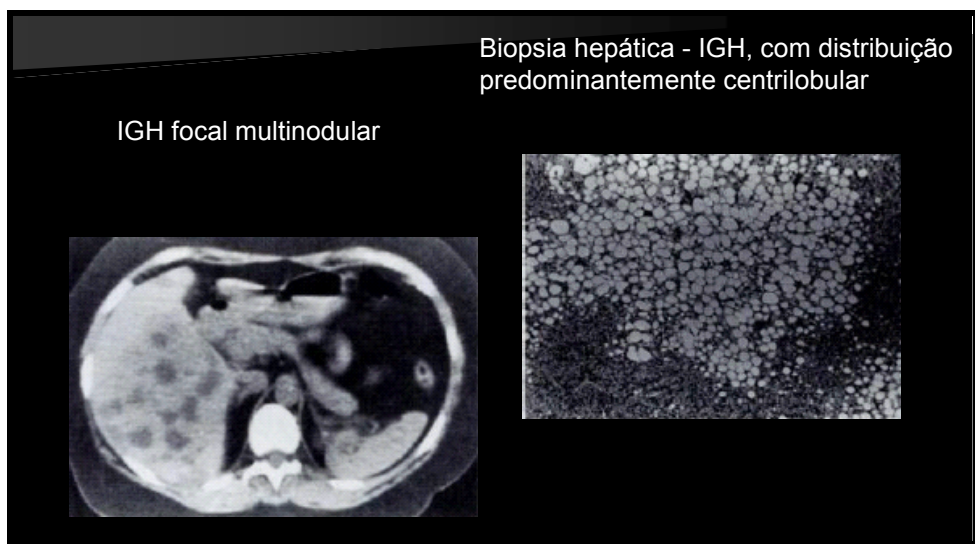
Tabela 1. Padrões de Infiltração gordurosa:

- A Infiltração gordurosa difusa: Causa hepatomegalia em 75%-80% dos casos ⁷, e o fígado pode ter tamanho normal. Pode-se observar áreas livres de preservação do parênquima hepático, estas áreas não apresentam efeito de massa.
- A Infiltração gordurosa focal pode ter várias distribuições: lesões uniformes lobar/segmentar; lesões nodulares segmentares/lobar; lesões perihilares; lesões nodulares difusas; lesões multifocais difusas. Predominam nas regiões centrilobulares e periportais e as localizações mais comuns são: lobo direito, lobo caudado, região perihilar. A IGH focal não provoca efeito de massa.



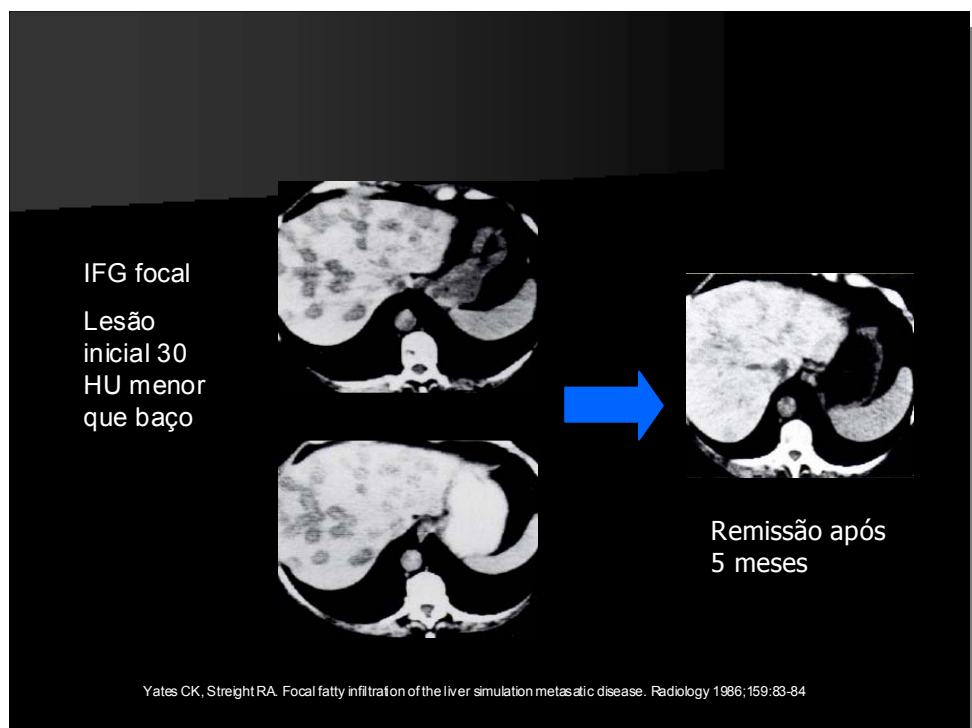
Kammen BF, Pachan P, Lu Y, Quayyum I, Brasch R. Focal fatty infiltration of the liver: Analysis of prevalence and CT Findings in Children and Young Adults. AJR;177:1035-1039,2001

Figura 3. Corte axial de TC antes e após injeção de contraste evidenciando área hipotenuante compatível com esteatose hepática focal .



Yates CK, Streight RA. Focal fatty infiltration of the liver simulation metastatic disease. Radiology 1986;159:83-84

Figura 4. Corte axial de TC e exame histológico após biópsia de paciente com resistência a insulina que desenvolveu IGH focal multinodular



Yates CK, Streight RA. Focal fatty infiltration of the liver simulation metastatic disease. Radiology 1986;159:83-84

Figura 5. TC sem contraste evidencia imagens nodulares bem definidas de baixa atenuação simulando metástases. A direita, TC de controle mostrando que as lesões diminuíram de tamanho e aumentaram sua atenuação.

Além da TC, outro método de imagem utilizado para avaliação de IGH é a Ultra-sonografia (US). Neste método a infiltração gordurosa produz aumento difuso da ecogenicidade quando comparado com a dos rins. Independentemente da causa, a aparência ultrassonográfica da esteatose hepática é similar. A US tem sensibilidade de 89% e especificidade de 93% na detecção de IGH, e sensibilidade e especificidade de 77% e 89%, na detecção de fibrose, respectivamente⁸.

A interpretação visual da US envolve a estimativa pelo observador, dos padrões de eco do tecido. Este padrão inclui a intensidade de ecos a ecogenicidade, e o padrão espacial dos ecos, a ecotextura. Este tipo de avaliação subjetiva é sensível para padrão difuso de infiltração gordurosa do fígado, mas é pouco específico para lesões focais. Além disso, a US é um método dependente do examinador.

A ressonância magnética também pode ser usada para diagnóstico de IGH porém foi menos estudada e tem custo muito maior que a TC. A Ressonância magnética pode ser usada para mensurar o conteúdo de triglicérides hepático, porém, também não pode graduar a esteatohepatite.

Infiltração gordurosa hepática e Drogas

A resistência a insulina e a síndrome metabólica tem se tomado muito prevalentes e melhor estudados. A resistência à insulina tem sido reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento de Infiltração gordurosa hepática ^{1,9,10,11}.

O aumento do índice de massa corpórea (sobrepeso e obesidade) e o uso de quimioterápicos são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de esteatose e esteatohepatite ^{12,13}.

Os principais estudos relacionados com quimioterápicos e IGH foram realizados em pacientes com câncer de cólon e câncer de mama. Peppercorn et al¹⁴ mostraram, em estudo por TC de câncer de cólon, uma incidência de 47% de esteatose hepática em pacientes em uso de Fluorouracil (FU) e leucovorin (LV). Neste estudo aparentemente não houve correlação entre resultados laboratoriais, dose da droga e grau de esteatose. Parikh et al¹⁵, publicaram incidência estatisticamente aumentada de esteatose (comparação não randomizada) em pacientes tratados com neoadjuvante FU / LV / Irinotecan e compararam com pacientes tratados com terapia neoadjuvante FU / LV. Outro estudo descreveu a associação entre a administração de oxiplatina e irinotecan¹³, para tratamento de câncer de cólon, e o desenvolvimento de esteatohepatite.

A esteatohepatite representa injúria hepática contínua levando a depósito de gordura no fígado; a primeira fase é considerada esteatose. A esteatohepatite é a fase intermediária e se caracteriza pelo desenvolvimento de inflamação dos hepatócitos (figura 6). Como os mecanismos de proteção hepática contra o estresse oxidativo são significativamente enfraquecidos pelo desenvolvimento de esteatose, um fígado com IGH ou esteatose fica mais susceptível ao estresse oxidativo induzido por drogas^{16,17}. A agressão contínua no fígado sem intervalo de se recuperar pode ocasionar alterações necro-inflamatória nos hepatócitos, cirrose a fase final da injúria hepática (figura 7).

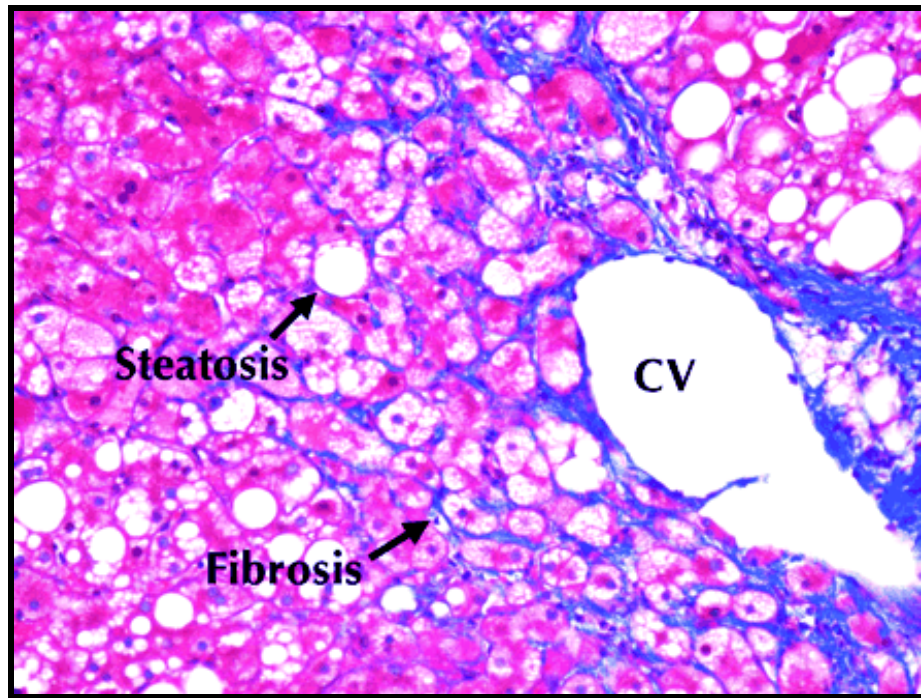


Figura 6. Achados histológicos de fibrose na esteatohepatite não alcoólica. A coloração tricromo pode demonstrar a esteatose macrovesicular e a fibrose na zona 3, próxima a veia central (CV) no lóbulo hepático.

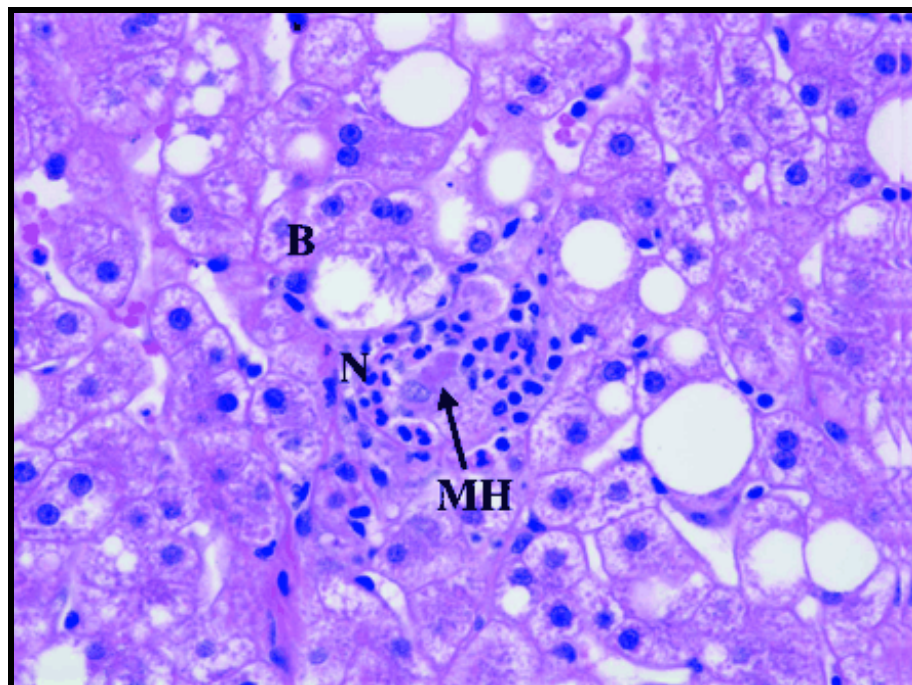


Figura 7. Alterações necróticas no fígado com EHNA. A coloração hematoxilina eosina mostra hepatócitos edemaciados lesados (B) e infiltrado neutrofílico (N).

Ogawa et al¹⁸. mostraram que um terço das pacientes com Câncer de mama em uso de Tamoxifen apresentam relação de atenuação fígado / baço menor que 0,9 e são consideradas como portadoras de IGH. Entre as 45 mulheres deste estudo, 15 pacientes possuíam a relação menor ou igual a 0,5 e foram submetidas à biópsia 14 pacientes apresentaram algum grau de esteatohepatite. Desta forma concluíram que a relação fígado / baço menor que 0,5 pode ser considerado um fator determinante de diagnóstico radiológico de esteatohepatite.

No presente trabalho, o foco de estudo é a infiltração gordurosa hepática em pacientes que foram submetidos a esquemas quimioterápicos, para tratamento de linfoma. A causa de infiltração gordurosa não alcoólica relacionada aos quimioterápicos, foi menos estudada. Até o momento, não existe trabalho que avalie aspectos tomográficos da infiltração gordurosa hepática e os relacione com os esquemas de quimioterapia para pacientes com diagnóstico de linfoma.

Linfomas e quimioterapia

Linfoma são doenças malignas originárias da proliferação sem controle de células linfáticas. Estas células estão primariamente localizadas em linfonodos, assim, o aumento de linfonodos é o sintoma mais comum. Devido à presença de tecido linfático em todo o organismo, os linfomas também aparecem em tecidos extranodais e extralinfáticos

como: cérebro, pulmões, estômago, testículos e ossos. Tecidos extralinfáticos podem estar acometidos por extensão contígua de doença existente em linfonodos ou por disseminação hematogênica nos estádios mais avançados. O linfoma não Hodgkin (LNH) é o mais comum. A incidência anual de LNH é de 10-15 casos por 100.000 pessoas. A etiologia do LNH é desconhecida, mas sugere-se uma etiologia viral, sendo o Epstein Barr Vírus (EBV) um dos candidatos principais. O EBV está presente em quase 100% dos pacientes africanos com Linfomas de Burkitt.¹⁹

O tratamento de linfoma é baseado na gravidade e distribuição do linfoma no corpo do indivíduo. O principal tratamento de LNH são os esquemas de quimioterapia com drogas combinadas que são divididos em ciclos. Um dos esquemas propostos mais freqüentes de quimioterapia é a combinação de: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona conhecida como CHOP. Esta quimioterapia de primeira geração permanece o melhor esquema terapêutico disponível. Esquemas de segunda e terceira geração alternantes falharam em aumentar a sobrevida final. O esquema proposto, mais freqüente para tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH) é o ABVD (Adriablastina, Bleomicina, Vincristina, Dexametasona).

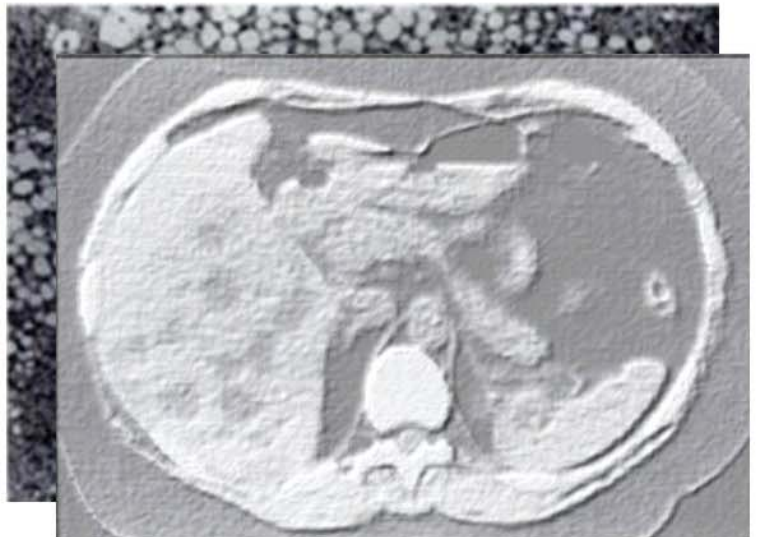
Considerando a longa história natural dos linfomas, a demonstração de uma fase de platô (e possivelmente cura) requer um acompanhamento de pelo menos 10 anos.

No tratamento de LNH os resultados da quimioterapia combinada, ou seja, esquemas de quimioterapia representam um dos maiores sucessos terapêuticos em oncologia. Não é realizada monoterapia padrão em linfoma. Mesmo em estadios avançados, a sobrevida livre de doença pode ser esperada em 45% dos pacientes. Para atingir este resultado a quimioterapia tem que ser intensiva e de curta duração. A dose total é menos importante do que a intensidade da dose; os melhores resultados são obtidos em pacientes que necessitam de menos quimioterapia. A repetição de exposição e agressão do paciente pela quimioterapia faz com que um dano hepático se desenvolva causando infiltração gordurosa hepática.

A infiltração gordurosa focal ou áreas poupadas focais podem simular pseudotumores. Este tipo de infiltração gordurosa focal pode ser diagnosticado por exame de TC, que se baseia na característica: baixa atenuação de gordura em relação ao parênquima hepático normal, ausência de rechaçamento de vasos, morfologia das áreas de baixa atenuação e sua alteração com o tempo, reconhecendo os padrões desta infiltração gordurosa diminui a necessidade de ressonância magnética e biópsia para reconhecer a esteatose e diferenciar de tumores hepáticos.

Ainda não há estudos radiológicos suficientes e específicos para o padrão de esteatose hepática e da evolução desta com relação à quimioterapia e nenhum estudo abrangente específico para quimioterapia em linfoma.

2. Objetivos



Objetivo Geral

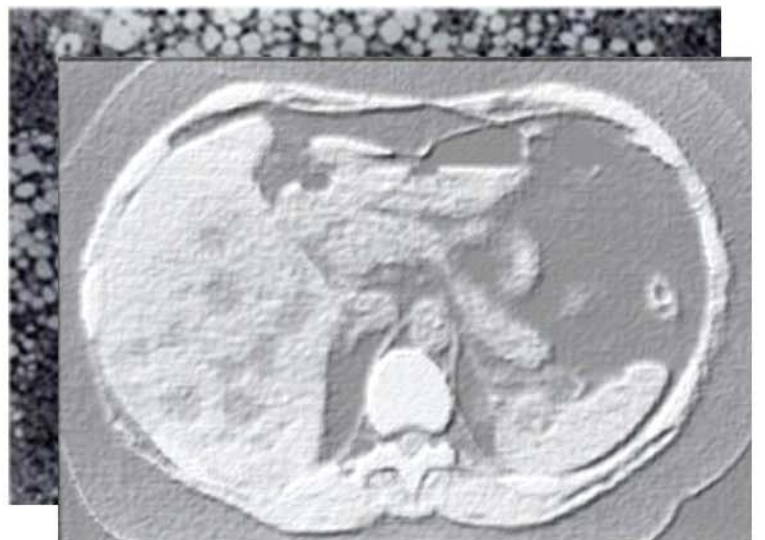
Estudar a infiltração gordurosa hepática em pacientes que foram submetidos a esquemas quimioterápicos, portadores de linfoma

Objetivos Específicos

- 1) avaliar a quantidade de pacientes que desenvolveram esteatose hepática e caracterizar a amostra segundo gênero, sexo, idade, tipo de linfoma .
 - 2) caracterizar os tipos de infiltração difusa e focal, áreas poupadas focais, morfologia e locais mais freqüentes relacionados na quimioterapia.
 - 3) Relacionar o desenvolvimento de IGH com gênero, idade, número de esquemas e números de ciclos de quimioterapia e tipos de esquemas de quimioterapia mais utilizados.
 - 4) Avaliar a possibilidade de graduação da infiltração gordurosa pela tomografia através da análise de atenuação.
 - 5) avaliar se há correlação entre a incidência de IGH e exames de função hepática.
-

- 6) avaliar a evolução para esteatohepatite ou cirrose
 - 7) Análise da remissão após término dos ciclos de quimioterapia enquanto os pacientes foram seguidos.
-

3. Casuística e Métodos



Neste trabalho, foram estudados retrospectivamente 146 prontuários de pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de linfoma, tratados com quimioterapia e avaliados com exames de TC de Abdome. Pacientes menores de 15 anos, com antecedentes pessoal de esteatose hepática, etilismo, cirrose e hipertensão portal foram excluídos do trabalho. O período de abrangência do estudo foi retrospectivo a partir de janeiro de 2002 e acompanhados durante um período mínimo de 2 anos neste intervalo.

Fatores de inclusão:

- pacientes com TC de abdome, pelo menos 30 dias antes da QT, sem evidência de hepatopatia.
- Maiores de 15 anos de idade.

Fatores de exclusão:

- Antecedente de esteatose, cirrose,
 - *Diabetes melitus*,
 - Alcoolismo,
 - Dados incompletos de prontuário,
 - HIV,
 - Hepatites.
-

- TC de abdome antes do início do tratamento com evidências de hepatopatia,
- Óbito durante o seguimento.

Neste trabalho foram incluídos efetivamente 115 pacientes e excluídos 31.

Foram anotados dados quanto ao gênero, idade, início da quimioterapia, esquemas de quimioterapia, número de ciclos, exames laboratoriais, valores de atenuação da tomografia antes durante e após término da quimioterapia, resultados das ultra-sonografias realizadas.

Dosagem de Transaminases

Os dados dos valores de TGO e TGP foram registrados antes do início da quimioterapia (1 dia antes), durante a quimioterapia e após 6 meses a partir do término da quimioterapia. Os dados registrados durante o tratamento quimioterápico foram analisados em quatro tempos distintos durante o período de tratamento (TGO1, TGO2, TGO3, TGO4 e TGP1, TGP2, TGP3, TGP4).

Análise da Imagem

Para este estudo foi utilizado o Tomógrafo Helicoidal Shimadzu SCT 7000T. e realizados cortes tomográficos de 10 mm de espessura; 120Kvp; 280-320 mA, adquiridos a partir da cúpula frênica

mais alta até o pólo inferior dos rins, incluindo o fígado e o baço. Valores de atenuação do fígado e do baço foram medidos. As áreas medidas compreendem aproximadamente 1cm² aproximadamente ao nível da veia porta principal, compreendendo o fígado e o baço. Os Cortes foram realizados aproximadamente no mesmo local em todos os estudos, desviando de vasos e artefatos, a fim de evitar falsa interpretação.

Quando as regiões focais de diminuição da atenuação foram detectadas (sugerindo IGH), os níveis de atenuação foram comparadas, utilizando cursor circular na área hipoatenuante, no parênquima hepático normal e no baço.

A diferença de densidade foi calculada subtraindo o valor da atenuação do baço do valor da atenuação do fígado. Infiltração gordurosa foi considerada presente quando a diferença de atenuação era menor ou igual a -10 HU.

Os padrões de infiltração gordurosa foram avaliados em: difuso, focal e seus subtipos.

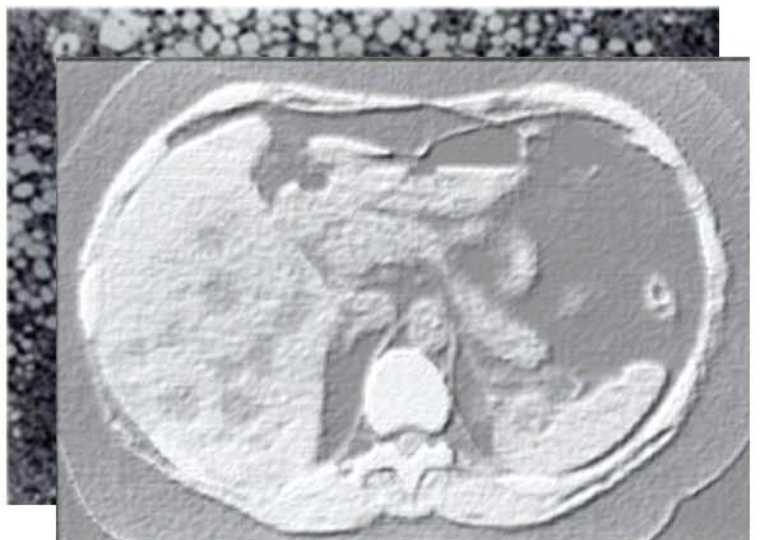
Os valores de atenuação hepática pela TC foram graduados de acordo com a diferença entre fígado e baço. A presença de IGH na TC foi relacionada ao esquema quimioterápico, número de ciclos e de esquemas, idade e gênero.

Todos os dados dos exames tomográficos foram comparados com valores laboratoriais de função hepática, TGO e TGP.

Análise estatística:

Estudo estatístico dos dados obtidos foi realizado com teste quiquadrado e teste Turkey.

4. Resultados



Neste trabalho foram estudados 115 indivíduos entre eles 47 mulheres e 68 homens (figura 8). As idades variaram entre 15 e 80 anos (figura 9). Destes, 17 pacientes possuíam idade ≤ 20 anos, 31 pacientes entre 21 e 40 anos, 32 pacientes entre 40 e 60 anos e 30 pacientes ≥ 61 anos. O diagnóstico de LNH correspondeu com 67 pacientes (58%), e 48 pacientes (42%) apresentaram diagnóstico de LH. (figura 10). Em relação à incidência do diagnóstico de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin e o gênero (masculino e feminino) não houve diferença significativa (figura 11).

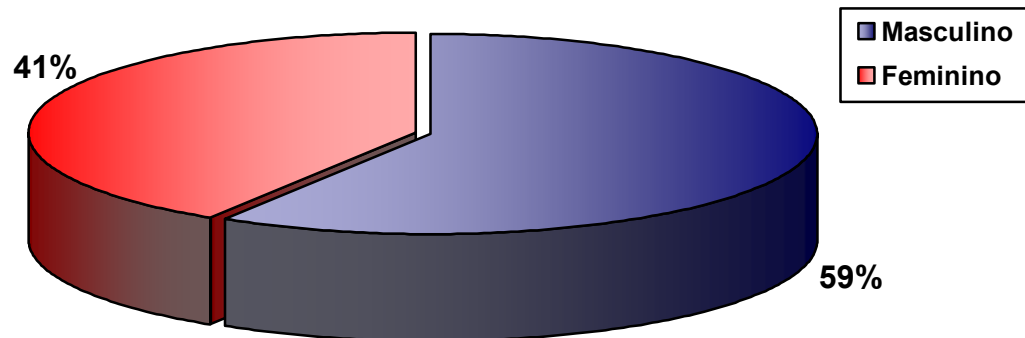


Figura 8. Distribuição da frequência dos pacientes segundo o gênero: masculino e feminino.

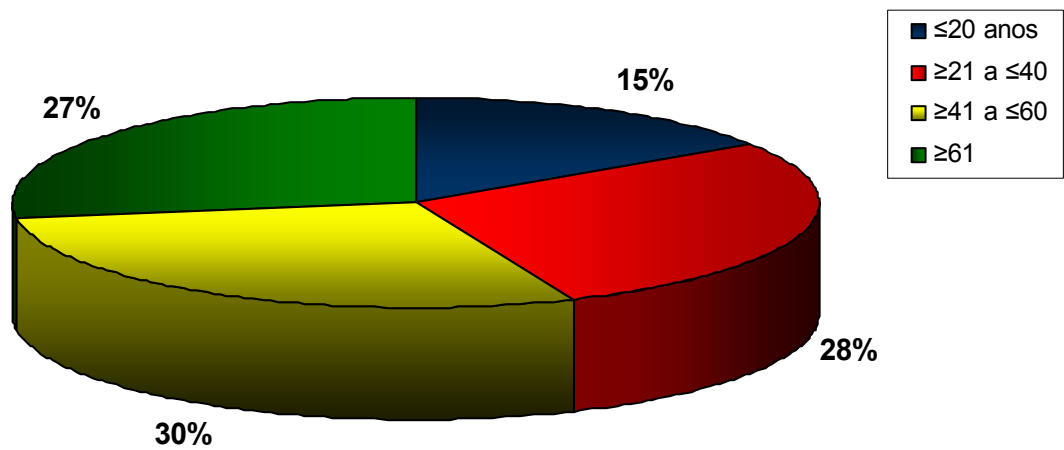


Figura 9: Distribuição da frequência dos pacientes segundo faixa etária.

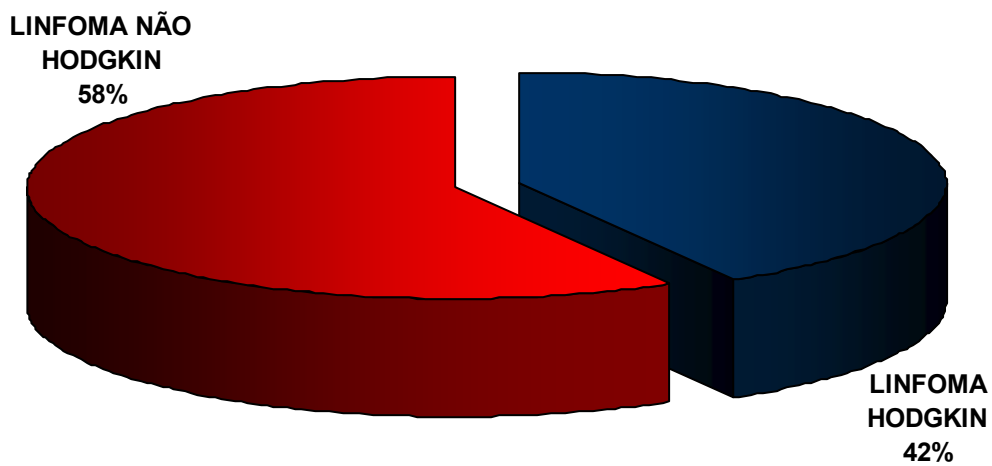
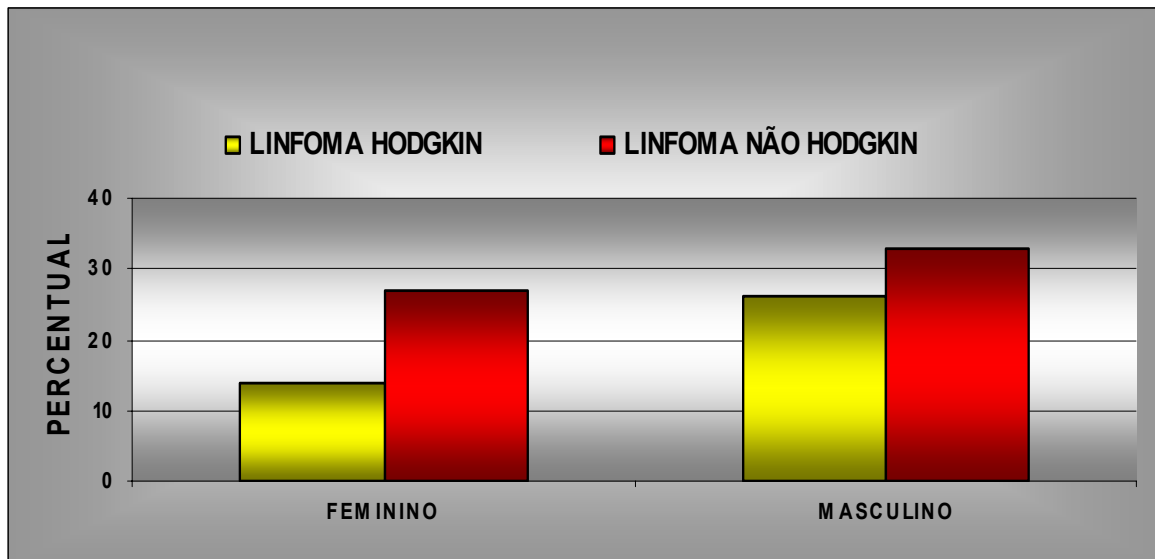


Figura 10: Distribuição de frequência dos pacientes segundo diagnóstico.



Teste Qui-quadrado $P > 0.05$

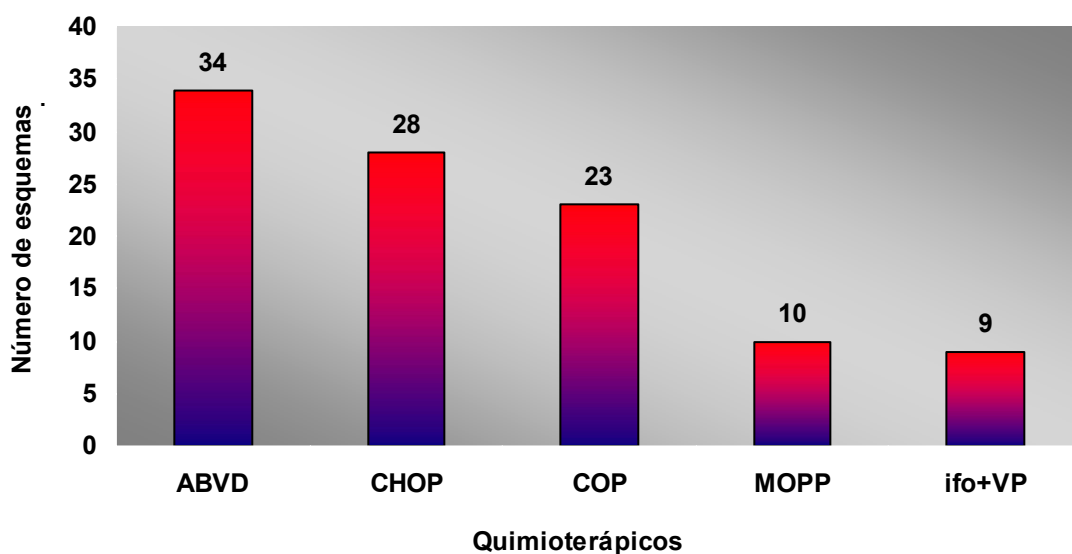
Figura 11. Percentual de incidência de linfoma segundo o gênero do paciente

Para o tratamento do linfoma são utilizados esquemas de quimioterapia, entretanto não existe um tratamento monoterápico padrão. Para tanto neste estudo foram avaliados vários esquemas de quimioterapia utilizados como descritos na tabela 2. Eventualmente os pacientes que não obtêm resposta adequada ao primeiro esquema quimioterápico adotado, pode precisar se submeter a outro esquema de quimioterapia e assim subseqüentemente até obter uma resposta terapêutica. Observa-se também nessa tabela que existem mais tipos de esquemas (147) do que o número total de pacientes (115), isso pode ser justificado pela refratariedade de alguns pacientes ao tratamento.

Tabela 2: Esquemas de quimioterapia utilizados

Esquema QT	Nº de esquemas
ABVD	34
CHOP	28
COP	23
MOOP	10
Ifo +VP	9
LEUKERAN	13
FLUDARA	4
ESAP	4
CVP	7
CTX	7
CP	2
OUTROS	6
Total	147

ABVD – Adriablastina, Bleomicina, Vincristina, Dexametasona
 CHOP – Ciclofosfamida, Adriablastina, Oncovorim (vincristina), Prednisona
 COP – Ciclofosfamida, Oncovorim (Vincristina), Prednisona.
 MOOP – Mostarda Nitrogenada, Oncovorim, Procarbazina, Prednisona
 Ifo + VP – Ifosfamida + Vepeside + Prednisona
 ESAP – Doxorubicina + Cisplatina + Cytarabina + Metilprednisolona
 CVP – Ciclofosfamida + Vepeside + prednisona
 CTX - Ciclofosfamida

**Figura 12.** Esquemas de quimioterapia mais usados.

Do total de pacientes estudados 71 (64,5%) foram submetidos a apenas um tipo de esquema de quimioterapia, 31 (28,2%) pacientes foram submetidos a um segundo esquema de quimioterapia e 8 (7,2%) pacientes a um terceiro tipo de quimioterapia, geralmente por falta de resposta ao tratamento ou piora do quadro mesmo em tratamento. (Figura 13).

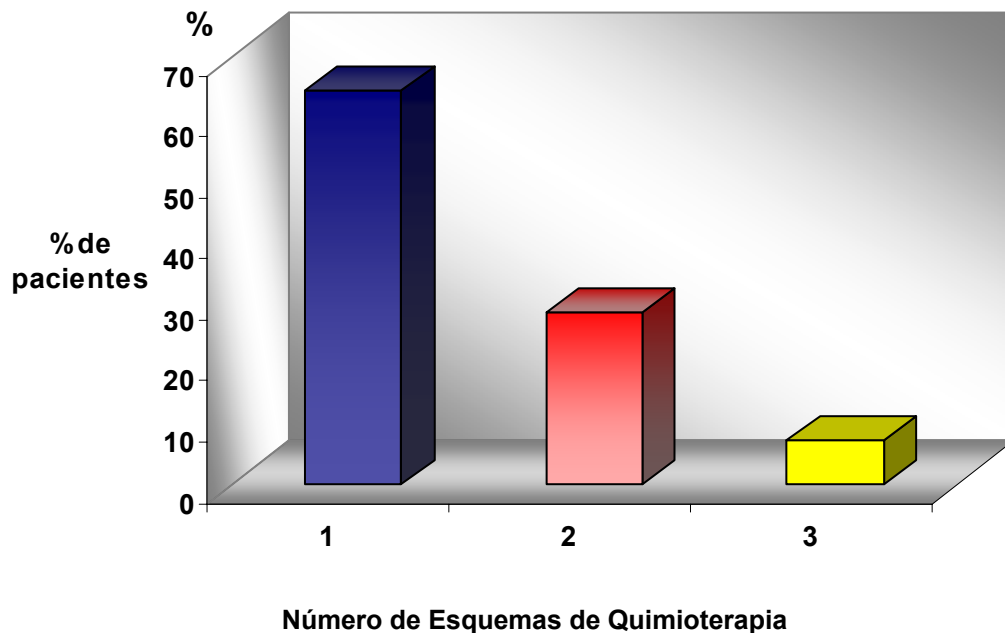


Figura 13. Distribuição da freqüência de pacientes e número de esquemas de quimioterapia

Quanto ao número total de ciclos de quimioterapia que cada paciente foi submetido observou-se um maior número de pacientes que realizaram predominantemente 6 ciclos (25 pacientes) ou 8 ciclos (15 pacientes) ciclos (figura 14 e tabela 3). Os pacientes que foram submetidos a mais ciclos, geralmente são os pacientes que fizeram mais de um tipo de esquema de quimioterapia.

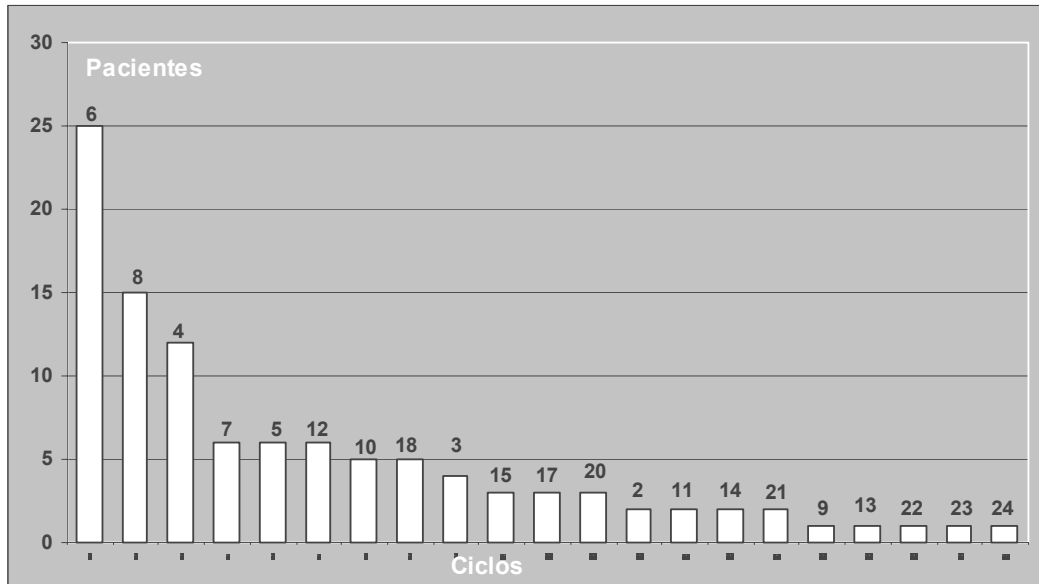


Figura 14. Distribuição do número total de ciclos de quimioterapia.

Tabela 3. Distribuição do número total de ciclos de quimioterapia.

Número de Ciclos	Número de pacientes
6	25
8	15
4	12
7	6
5	6
12	6
10	5
18	5
3	4
15	3
17	3
20	3
2	2
11	2
14	2
21	2
9	1
13	1
22	1
23	1
24	1

Para inclusão neste trabalho os pacientes foram avaliados com a TC antes do início do tratamento e o resultado em todos os casos não apresentaram evidência de esteatose. A US foi realizada em 82 (71,3%) pacientes antes da quimioterapia e este também sem evidências de esteatose.

Durante o período de tratamento quimioterápico foi detectada esteatose hepática pela TC em 32 (27,8%) pacientes (figura 15). A ultra-sonografia foi realizada em 64 pacientes após o término da quimioterapia e em 4 pacientes este método não detectou a presença de esteatose, sendo que esta estava presente na TC. Sendo assim a sensibilidade do US na detecção de esteatose hepática foi de 87,5%.

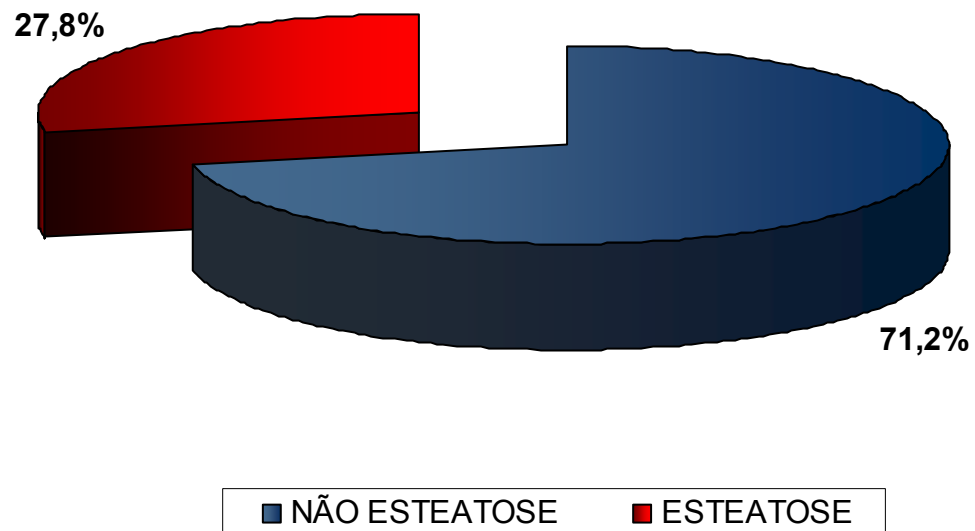


Figura 15: Incidência de Infiltração gordurosa hepática durante quimioterapia diagnosticada por tomografia computadorizada

Entre os 32 pacientes que apresentaram esteatose, 3(9,3%) pacientes apresentaram esteatose hepática focal e 29(90,6%) pacientes apresentaram esteatose difusa (figura 16). Entre os pacientes que apresentaram esteatose focal um apresentou subtipo nodular e dois apresentaram esteatose lobar. (figura 17)

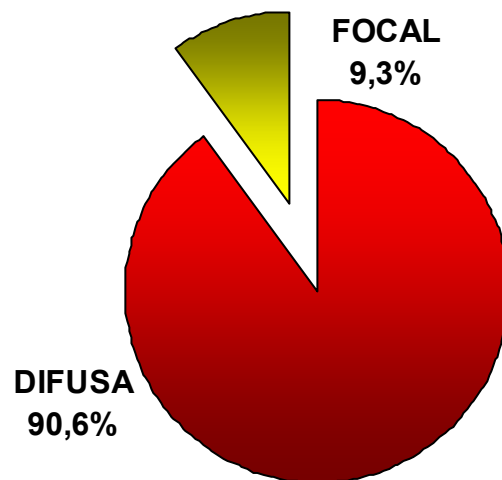


Figura 16. Tipos de infiltração gordurosa hepática diagnosticadas por tc durante o tratamento quimioterápico.

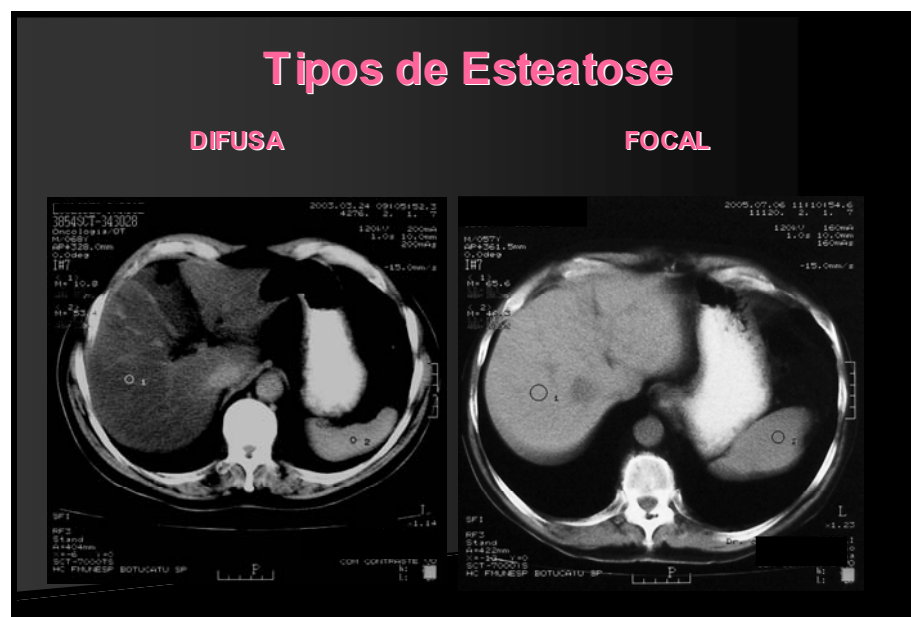


Figura 17. TC evidenciando esteatose difusa e esteatose focal.

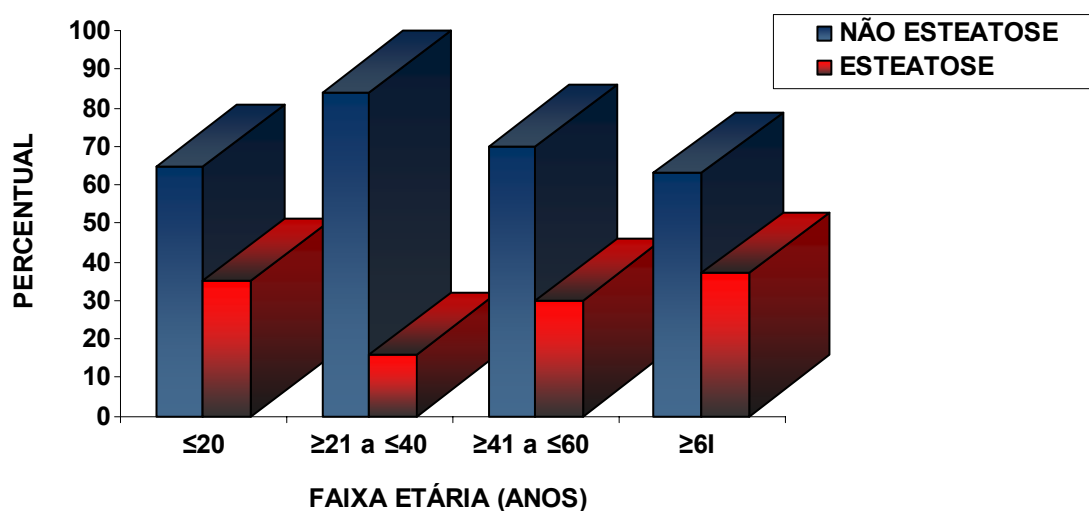
Na análise sobre a incidência de esteatose e o gênero (masculino e feminino) não observou-se diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4. Incidência de esteatose segundo o gênero dos pacientes com Linfoma

Gênero	Patologia		
	Não Esteatose	Esteatose	Total
Masculino	36 (31%)	11 (10%)	47 (41%)
Feminino	47 (41%)	21 (18%)	68 (59%)
Total	83 (72%)	32 (28%)	115 (100 %)

Chi-Square Test $P > 0.05$

Entre a incidência de esteatose e as faixas etárias não observou-se diferença estatística entre as variáveis, no entanto houve uma tendência no desenvolvimento de esteatose nos extremos das idades ou seja, em pacientes mais jovens e mais idosos. (figura 18).



Chi-Square Test $P > 0.05$

Figura 18: Incidência de esteatose por faixas etárias durante quimioterapia (vista em tc).

Na tabela 5 observou-se uma incidência maior, mas não significativa de esteatose entre o grupo em tratamento para linfoma não Hodgkin quando comparado com o Linfoma de Hodgkin.

Tabela 5. Incidência de esteatose após a quimioterapia segundo o diagnóstico Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH)

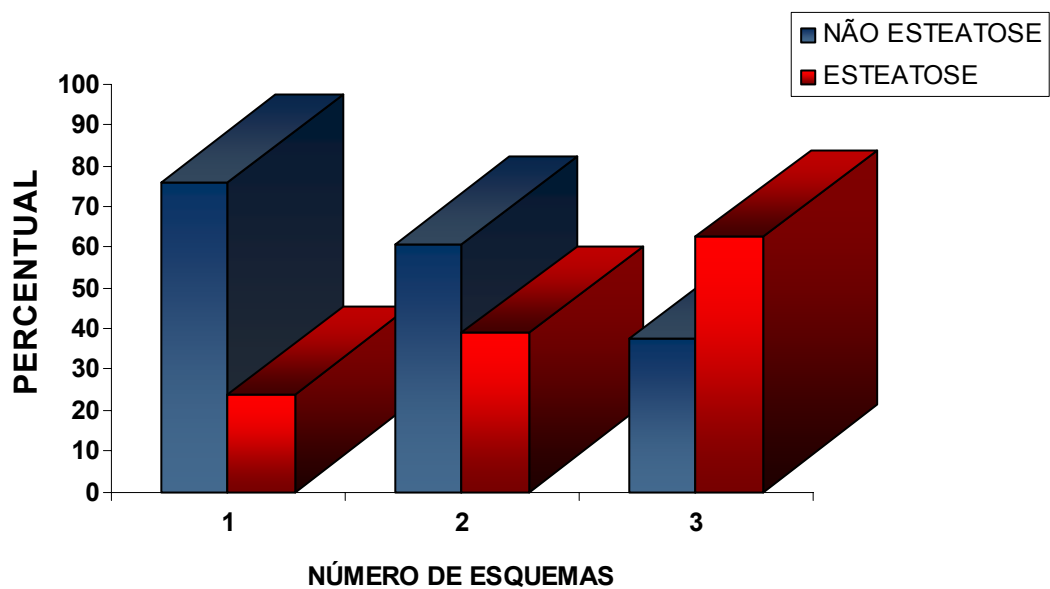
Diagnóstico \ Patologia	Patologia		Total
	Não Esteatose	Esteatose	
Linfoma Hodgkin	38 (33%)	10 (09%)	48 (42%)
Linfoma não Hodgkin	45 (39%)	22 (19%)	67 (58%)
Total	83 (72%)	32 (28%)	115 (100%)

Chi-Square Test $P > 0.05$

A quantidade de esquemas de quimioterapia aumenta gradativamente a incidência de esteatose nos pacientes tendo diferença estatística significativa no grupo que foi submetido a 3 ou mais esquemas de quimioterapia (figura 19, tabela 6). Do mesmo modo aumentou a incidência de esteatose proporcionalmente ao aumento dos ciclos, com diferença estatística nos pacientes que realizaram mais de 11 ciclos de quimioterapia (figura 20 e tabela 7)

Tabela 6. Incidência de esteatose segundo a quantidade de esquemas quimioterápicos

Número de ESQUEMAS	NÃO ESTEATOSE (%)	ESTEATOSE (%)
1	76	24
2	65	35
3	37,5	62,5

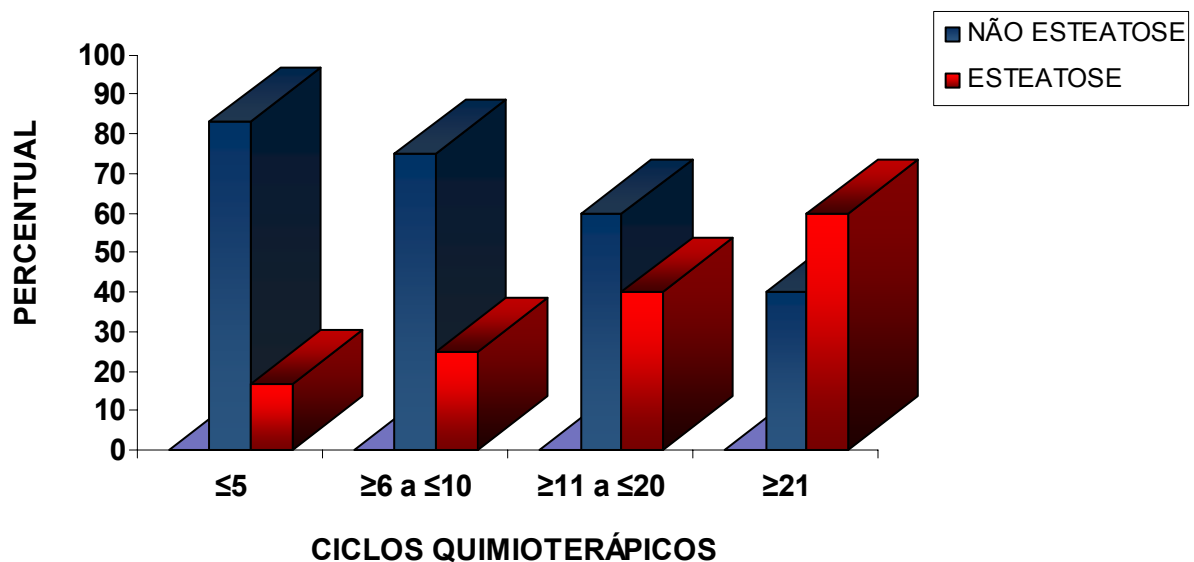


Chi-Square Test $P < 0.05$

Figura 19: Incidência de esteatose segundo a quantidade de esquemas quimioterápicos

Tabela 7: Incidência de esteatose segundo ciclos quantidade de ciclos de quimioterapia.

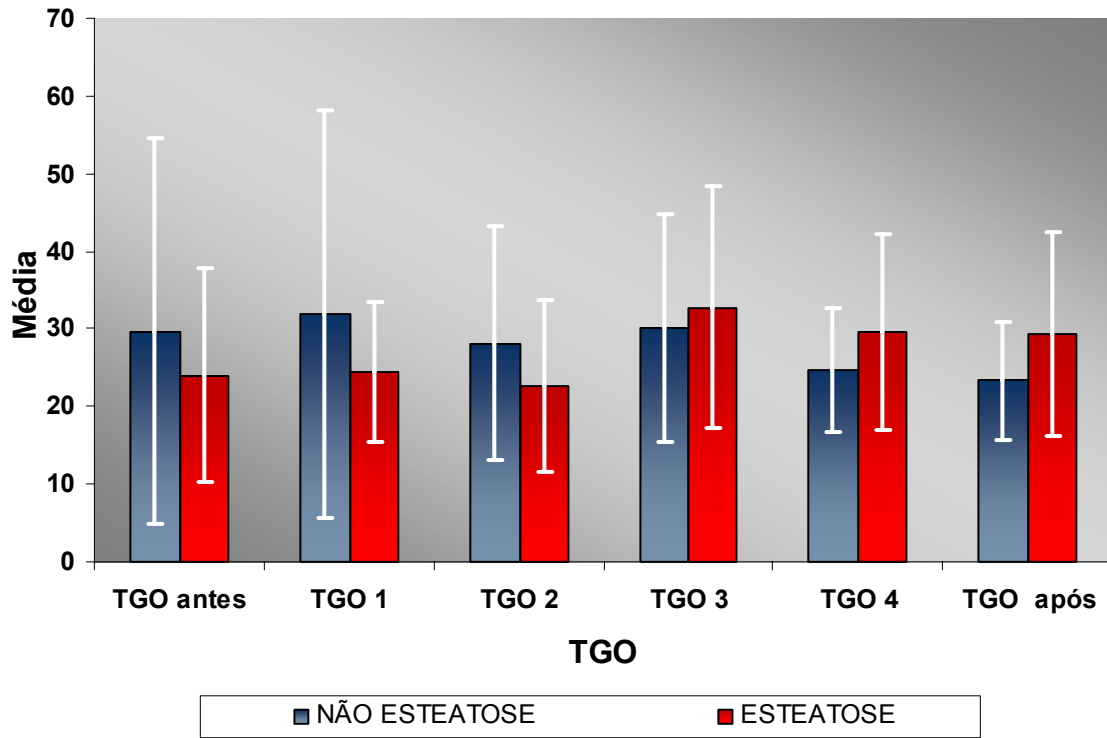
CICLOS	NÃO ESTEATOSE (%)	ESTEATOSE (%)
≤5	83,3	16,7
≥6 a ≤10	75	25
≥11 a ≤20	60	40
≥21	40	60



Chi-Square Test $P < 0.05$

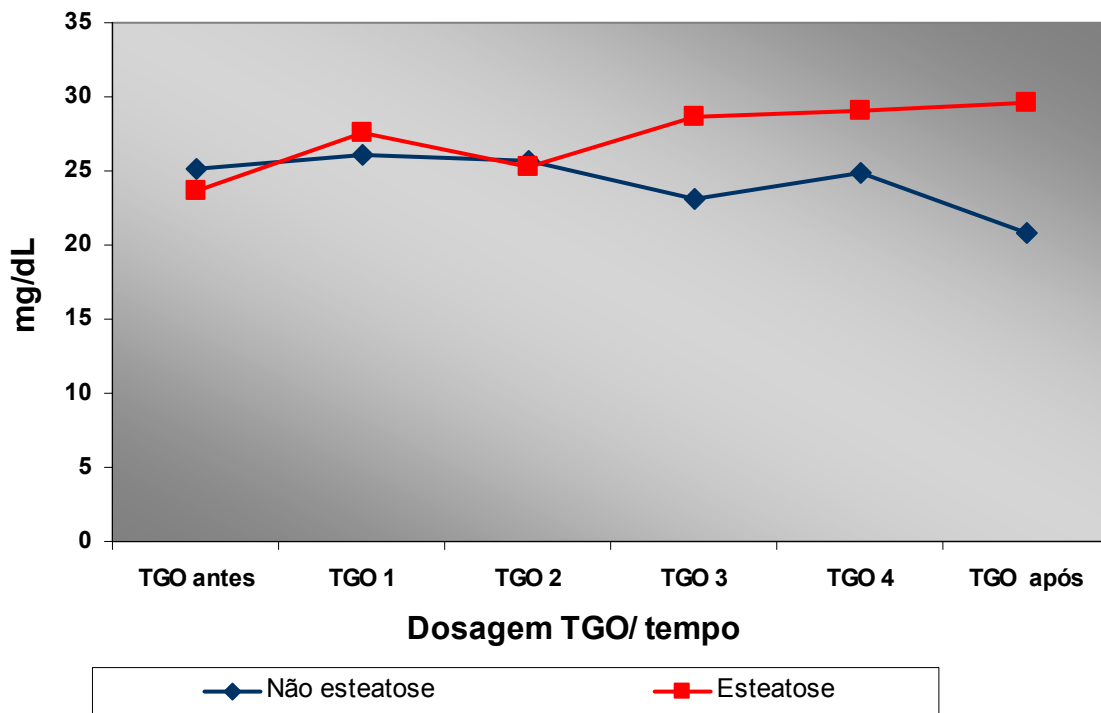
Figura 20: Incidência de esteatose segundo ciclos quimioterápicos -

A média e o desvio padrão das dosagens de TGO antes da quimioterapia estão representados na figura 21 e a evolução durante o tratamento quimioterápico nos vários tempos da quimioterapia nos dois grupos estudados estão ilustrados na figura 22. Pode-se verificar que não houve diferença estatística nos valores médios de TGO durante os tempos estudados entre os grupos sem esteatose e com esteatose.



Teste de Tukey Anova P>0.05

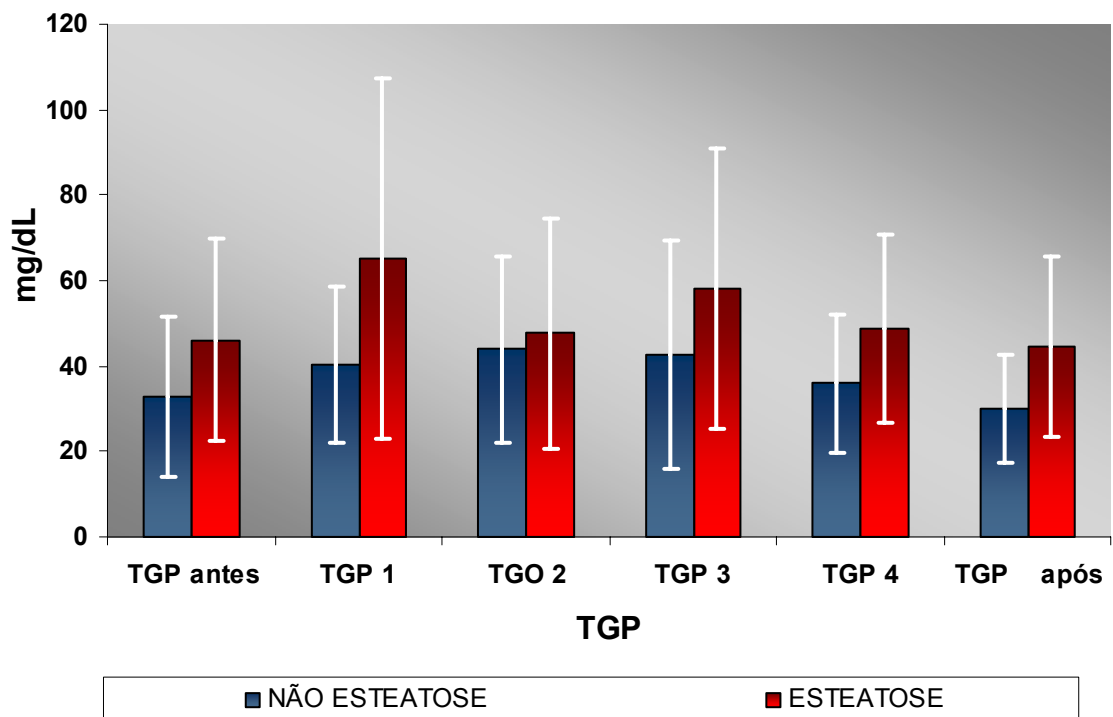
Figura 21: Evolução da dosagem de tgo durante a quimioterapia



Teste de Tukey P>0.05

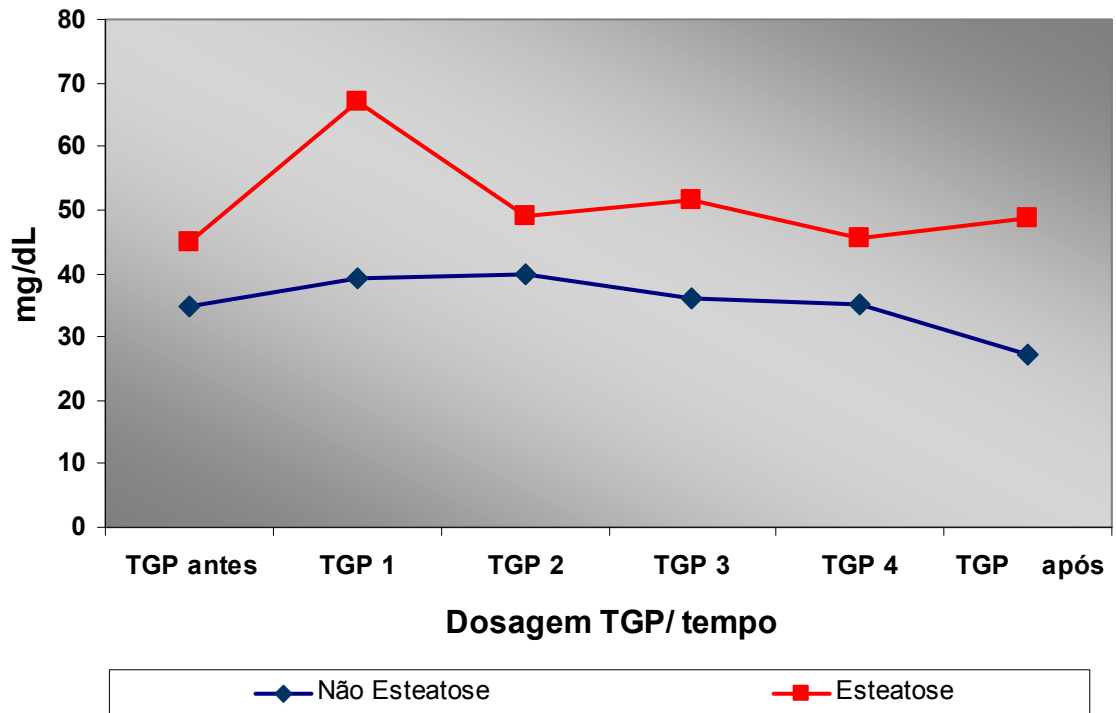
Figura 22. Evolução da dosagem de TGO durante a quimioterapia.

A média e o desvio padrão das dosagens de TGP antes da quimioterapia estão representados na figura 23 e a evolução durante o tratamento quimioterápico nos vários tempos da quimioterapia nos dois grupos estudados estão ilustrados na figura 24. Pode-se observar um aumento significativo no tempo 1 (TGP1), o primeiro tempo de análise da dosagem de TGP durante a quimioterapia e também na dosagem média de TGP após 6 meses do término da quimioterapia entre os grupos sem e com esteatose.



Teste de Tukey Anova $P < 0.05$

Figura 23: Evolução da dosagem de TGP durante a quimioterapia



Teste de Tukey $P < 0.05$

Figura 24. Evolução da dosagem de TGP durante a quimioterapia

Para relacionar cada tipo de esquema quimioterápico e o desenvolvimento de esteatose observar as figuras 25 e 26. Os 32 pacientes que desenvolveram IGH relacionados com o número de esquemas é visto na, figura 25. Observou-se que entre os 32 pacientes que apresentara IGH, 19 foram submetidos a somente um esquema de quimioterapia. Na figura 26 foram identificados os 19 pacientes que desenvolveram IGH e que realizaram apenas um esquema de quimioterapia, relacionando-os com o tipo específico de esquema de quimioterapia. A figura 26 mostra que dentre os 19 pacientes que

desenvolveram esteatose e utilizaram somente um tipo de esquema, 8 utilizaram ABVD, 4 utilizaram CHOP e 1 Leukeran e 5 outros esquemas.

O restante dos pacientes que desenvolveu IGH utilizou dois ou mais esquemas, portanto não é possível relacioná-los diretamente a um tipo específico de esquema.

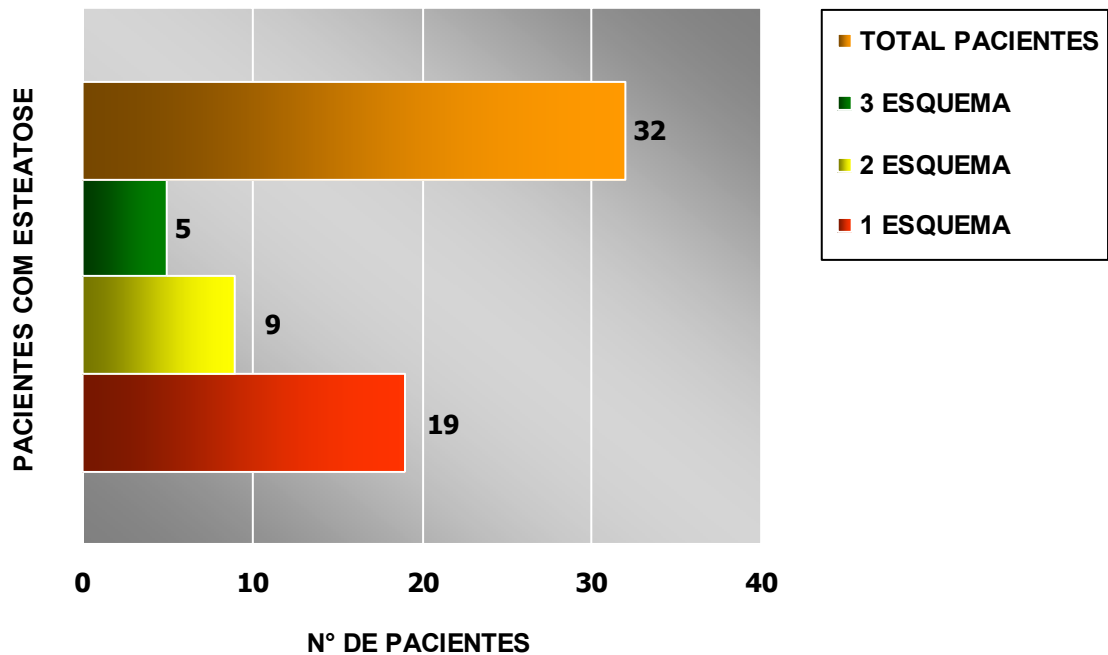


Figura 25. Pacientes que desenvolveram IGH e número de esquemas de quimioterapia usados.

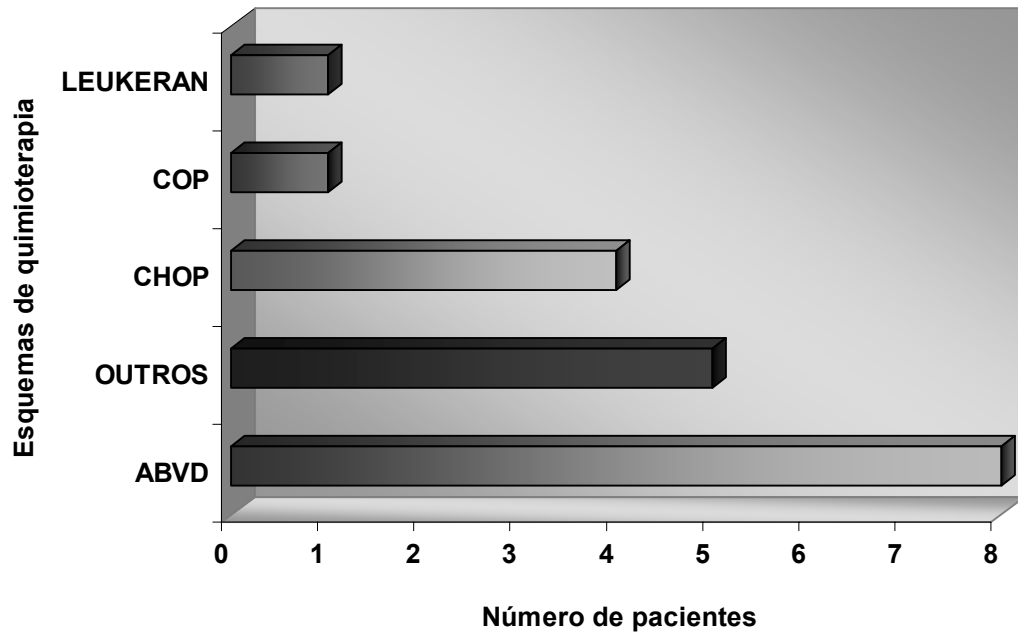


Figura 26. Número de pacientes que desenvolveram IGH e utilizaram somente um tipo de esquema de quimioterapia relacionados ao tipo específico de esquema utilizado.

Entre os 32 pacientes que apresentaram esteatose, observou-se que 23 (68,7%) destes apresentaram aumento da atenuação hepática, com remissão total da esteatose após o término da quimioterapia (figura 27). Oito (25%) pacientes mantiveram esteatose, e dois (6%) evoluíram para cirrose.

A remissão da esteatose ocorreu entre 3 meses a 48 meses após o término da quimioterapia.

Quatro dos pacientes que não apresentaram remissão da esteatose ainda estão em tratamento, e quatro mantêm IGH após 2 a 4 anos do término do tratamento.

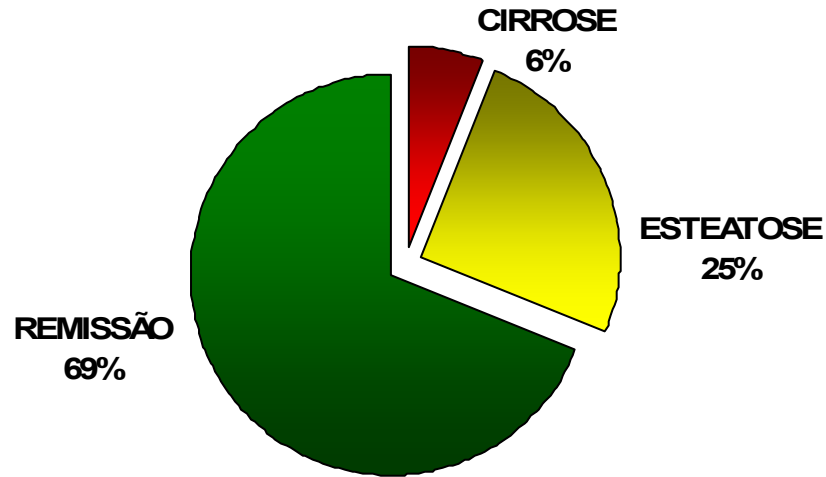


Figura 27: Evolução do quadro de esteatose após término da quimioterapia

Dos 4 pacientes que mantém a esteatose mesmo após anos do término da quimioterapia, dois tem diferença fígado-baço = -41 e -26 e relação Fígado / baço = 0,3 e 0,5. Estes resultados sugerem algum grau de esteatohepatite.

O aumento da gordura durante a quimioterapia e o decréscimo após a terapia foram observados não só nos pacientes com esteatose mas também em pacientes sem esteatose.

5. Discussão



A infiltração gordurosa hepática é a causa mais comum de baixa atenuação hepática na TC. Está associada a uma variedade de causas^{20,21}, ressaltamos a IGH associada a quimioterapia. Apesar da biópsia ser um método de grande acurácia no diagnóstico, quantificação e caracterização da IGH, é invasiva e está associada a riscos e contribui para aumentar custos e morbidade²¹.

Um método não invasivo que possa demonstrar a IGH é essencial e a tomografia tem sido proposta como o meio acurado para detecção e caracterização da esteatose hepática²¹.

Neste estudo demonstramos que 27,8% dos pacientes apresentaram esteatose hepática associada à quimioterapia.

A distribuição difusa da IGH foi a mais freqüente. Entre os 32 pacientes que apresentaram IGH durante a quimioterapia, 29 pacientes (90,6%) mostraram padrão difuso (figura 28). Dois pacientes apresentaram IGH lobar e um paciente apresentou IGH focal nodular (figuras 29,30).

A distribuição da IGH não difusa, ou focal foi dominante no lobo direito, compatível com outros estudos da literatura relacionados a IGH após uso de quimioterapia^{21,22}

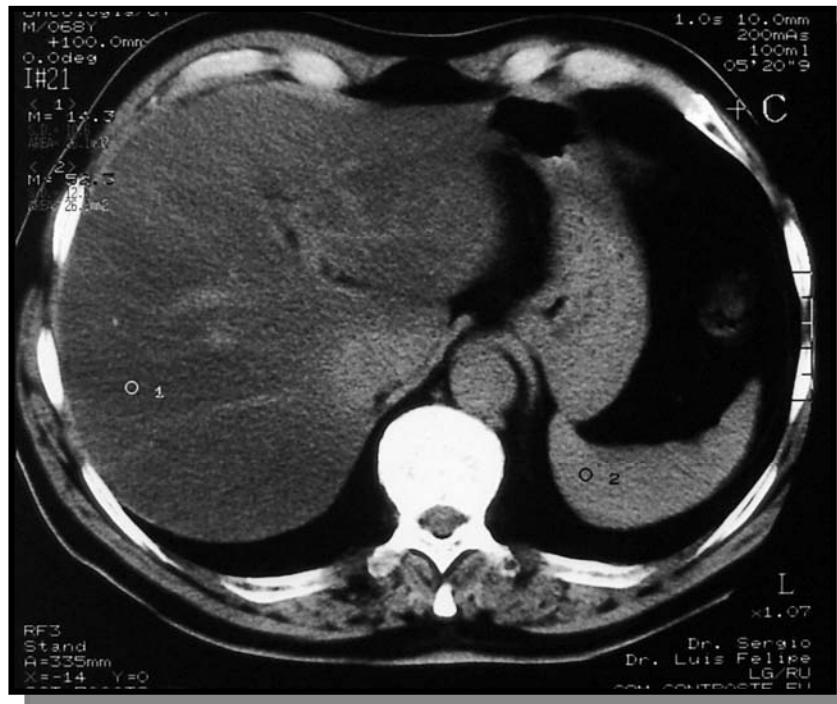


Figura 28. TC evidenciando baixa atenuação difusa hepática em TC pós-contraste (IGH difusa).

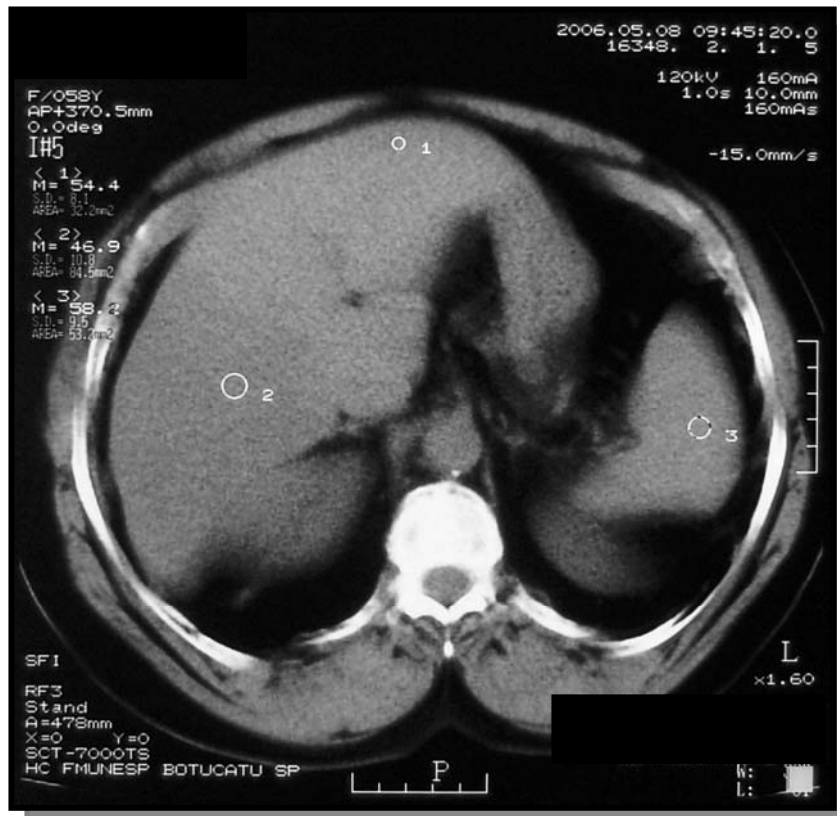


Figura 29. TC evidenciando baixa atenuação em lobo direito hepático.

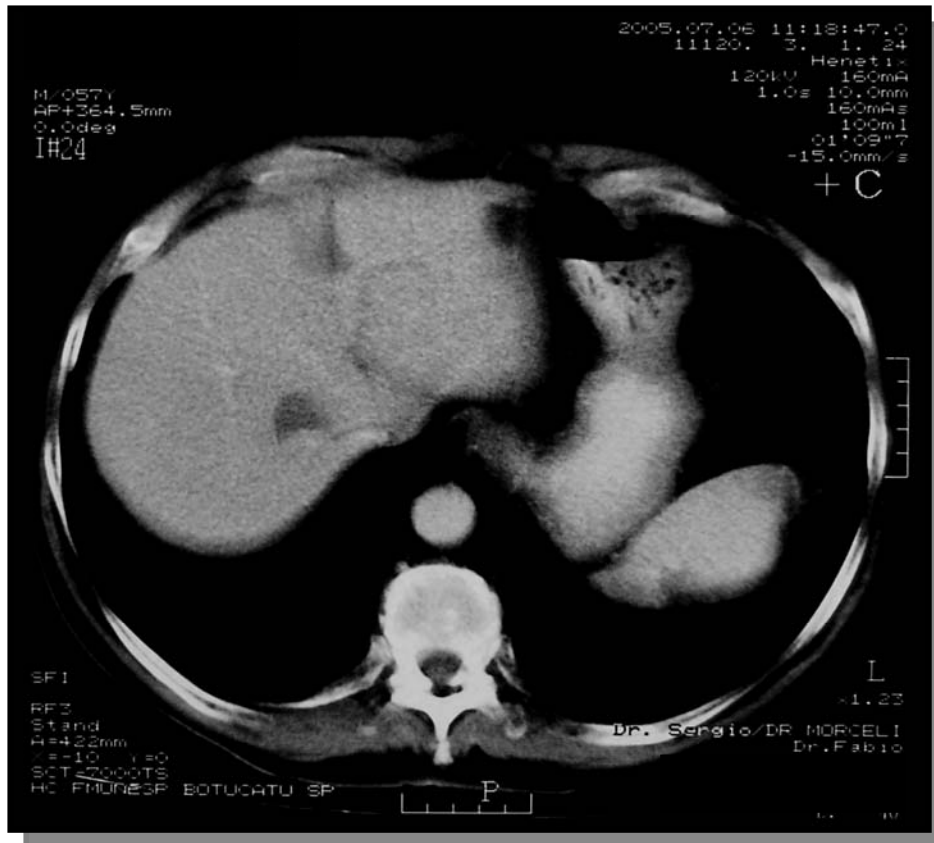


Figura 30. Imagem nodular hipoatenuante hepática. Diagnosticada IGH focal nodular após biópsia da lesão.

Em relação ao número de esquemas, notou-se tendência de aumento da IGH em pacientes submetidos a mais de um esquema de quimioterapia. Os pacientes submetidos a três esquemas de quimioterapia tiveram aumento estatisticamente significativo. Os pacientes submetidos a mais de 11 ciclos de quimioterapia, também apresentaram aumento na incidência estatisticamente significativa de IGH.

O aumento da gordura durante a quimioterapia e o decréscimo após a terapia foram observados não só nos pacientes com

esteatose mas também em pacientes sem esteatose compatível com a literatura²⁰.

A média dos valores de atenuação hepática encontrados pela TC para cada paciente foi estatisticamente significativo: decréscimo durante a quimioterapia e aumento após o término da quimioterapia. A média dos valores absolutos de atenuação hepática dos pacientes antes da quimioterapia foi 57HU, durante a quimioterapia foi de 48HU e após a quimioterapia foi de 56 HU.

Quanto a evolução dos pacientes houve remissão da IGH em 68,7 % dos pacientes (Figura 31). O tempo de remissão ocorreu entre 3 meses a 48 meses. Dois pacientes evoluíram para cirrose (figura 32). Oito pacientes mantiveram esteatose, sendo que 4 ainda estão em tratamento e em 4 não houve remissão após 24 a 48 meses do término na quimioterapia. Em dois pacientes em que não houve remissão nota-se acentuada IGH, podendo já estar associado a certo grau de esteatohepatite pelo estudo tomográfico.

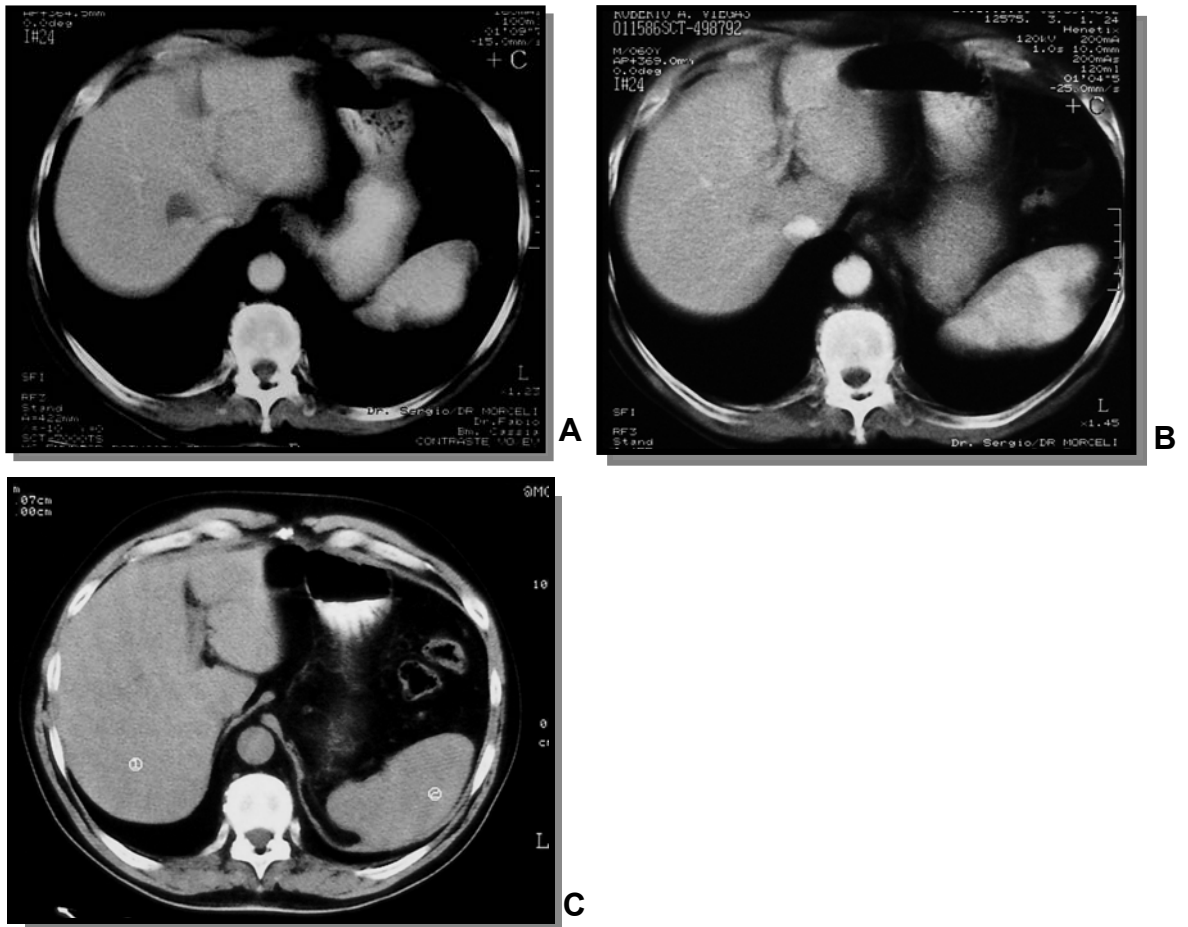


Figura 31. Infiltração gordurosa focal em a, b após 2 meses do término da quimioterapia e c. remissão completa após 10 meses do término da quimioterapia

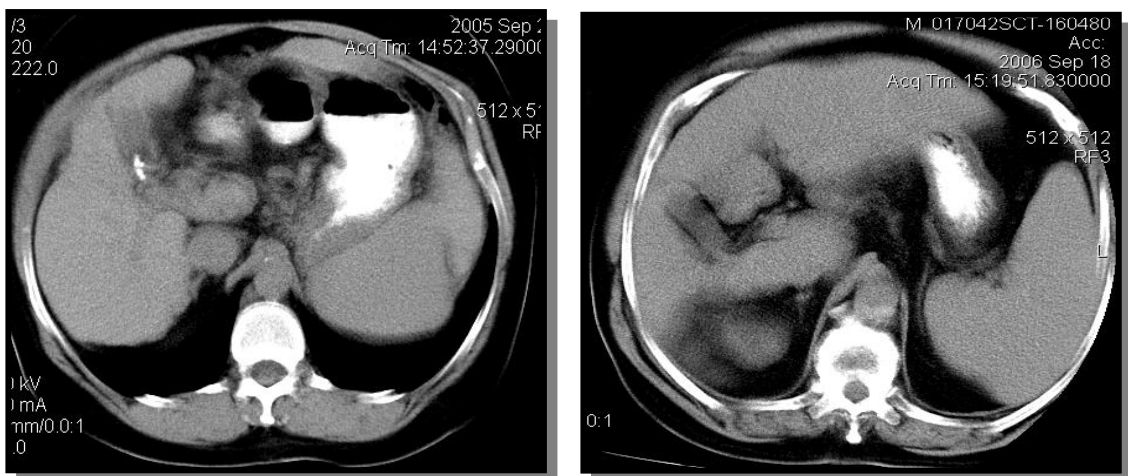
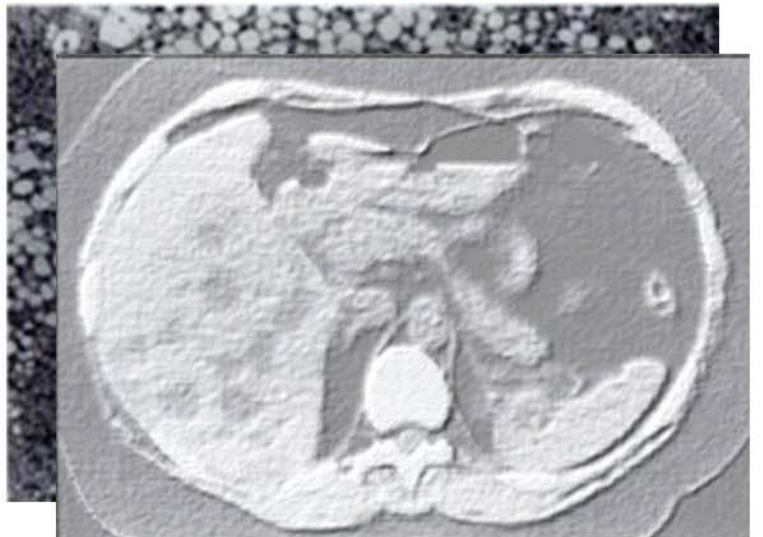


Figura 32. Tomografia dos 2 pacientes que desenvolveram cirrose.

6. Conclusão



Os resultados deste estudo demonstraram que a TC é capaz de identificar 27,8 % de IGH, ou esteatose hepática, em pacientes em uso de quimioterapia para linfoma, isto nos remete a alertar os radiologistas e hematologistas quanto importância de sua identificação, considerando as complicações provenientes da esteatose, ou seja a esteatohepatite e a cirrose.

Deve haver uma maior atenção quando os processos terapêuticos envolverem múltiplos esquemas, já que há aumento significativo da incidência de IGH, ou esteatose hepática. Da mesma forma, a partir de 11 ciclos de quimioterapia observa-se aumento significativo da IGH.

Deve-se também acompanhar com mais atenção, os pacientes jovens (entre 15 e 21 anos) e os maiores que 61 anos, no sentido de avaliar presença de esteatose, apesar de não haver aumento significativo da incidência, nota-se tendência de aumento da IGH, nestas faixas etárias.

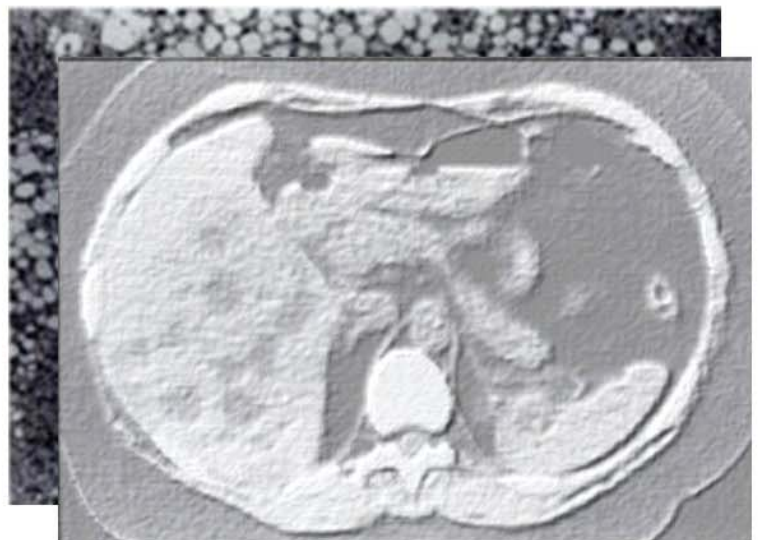
A toxicidade das drogas é um fator preponderante que deve ser discutido com o radiologista para observar estes achados.

Outros pontos importantes encontrados nos resultados são:

- Observou-se aumento do TGP no primeiro tempo e no tempo após término da quimioterapia em pacientes que desenvolveram esteatose hepática .
- Não houve correlação entre TGO e incidência de IGH.
- Não houve correlação da incidência de IGH e gênero ao contrário de outros trabalhos publicados.

A detecção radiológica da IGH é uma importante ferramenta para o diagnóstico clínico, conduta, e seguimento do paciente. De acordo com os protocolos de tratamento dos pacientes com linfoma, realizamos rotineiramente TC de abdome para estadiamento, seguimento e controle pós-tratamento da doença de base, avaliando o comprometimento de órgãos pela doença e presença linfonodomegalias. Nestes exames realizados, sem onerar o serviço, resta ao médico radiologista atentar-se na detecção de IGH nas tomografias e ao hematologista considerar a importância deste achado.

7. Referências Bibliográficas



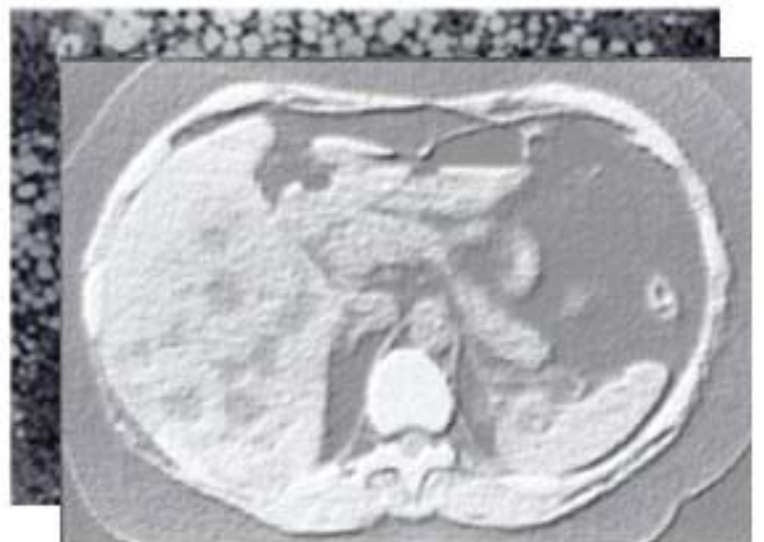
1. Neuschwander T, Brent AA. Nonalcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005; 333(6): 326-35.
 2. Rocha M. Tomografia computadorizada e ressonância magnética em gastroenterologia. São Paulo: Revinter; 1997.
 3. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001; 21 (1): 3-16.
 4. Fong Y, Bentrem DJ. Cash (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) Costs. *Ann Surg.* 2006; 243(1): 8-9.
 5. Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, et al. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *Am J Roentgenol.* 1998; 171: 659-64.
 6. Hirohashi S, Ueda K, Uchida H, Ono W, Takahama M, Takewa M, et al. Nondiffuse fatty change of the liver: discerning pseudotumor on MR images enhanced with ferumoxides initial observations. *Radiology.* 2000; 217: 415-20.
 7. Dähnert W. Radiologia: manual de revisão. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
-

8. Garra BS, Insana MF, Shawker TH, Russell MA. Quantitative estimation of liver attenuation and echogenicity: normal state versus diffuse liver disease. *Radiology*. 1987; 162: 61-7.
 9. Angulo P. nonalcoholic fatty liver disease. *New Engl J Med*. 2002; 346(16) : 1221-31.
 10. Ludwig J, Viggiano TR, Magill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unmed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55:434-8.
 11. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis*. 1986; 8:283-98.
 12. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15: 460-6.
 13. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer : a cautionary note. *J Clin Oncol*. 2005; 20:9073-8.
-

14. Peppercorn PD, Rznek RH, Wilson P. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998; 77: 2008-11.
 15. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7:1082-8.
 16. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A. Impact of steatosis on preoperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7: 1034-44.
 17. Behrns KE, Tsiotos GG, Desouza NF. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2: 292-8.
 18. Ogawa Y, Murata Yoriko, Saibara T, Nishioka A, Kariya S, Yoshida S. Follow-up CT findings of tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) of breast cancer patients treated with benzfibrate. *Oncol Rep*. 2003; 10: 1473-78.
-

19. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RD, Bosch FX, editores. Manual de Oncologia Clínica, 6^a ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1999.
 20. Mizuki N, Hayakama K, Nakamura Y, Minimoto T, Mukaiharu S. Effects of Tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic Steatosis in Patients with breast cancer: High frequency of involvement and rapid reversal after completion of Tamoxifen therapy. *AJR*. 2003; 180(1): 129-34.
 21. Limanond P, Stevens R, Lassman C, Sayre J, Busuttill R, Saab S, et al. macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology*. 2004; 230: 276-80.
 22. Oliva RM, Morteale KJ, Segatto E, Glickman J, Erturk SM, Ros PR, et al. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2006; 30(1): 37-43.
-

Apêndice



Estudo pela tomografia computadorizada da infiltração gordurosa hepática em pacientes em uso de esquemas quimioterápicos para linfoma

Ficha de Estudo dos Prontuários

Nome	RG HC
Idade	Peso

HD

Data do início do 1º ciclo	
Esquemas da Quimioterapia e datas:	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
Total de ciclos	Data do término da QT

Exames laboratoriais após quimioterapia e datas

	Antes (1 dia)	Durante T1	Durante T2	Durante T3	Durante T4	Após (6m)
TGO						
TGP						
Bilirrubinas						
Gama GT						

Fez Ultrassonografia antes do início da QT:
Presença de infiltração gordurosa:
Fez US após QT
Data
Presença de Infiltração gordurosa:

TC antes da QT

Presença de Infiltração gordurosa:

1º TC após QT: Data	presença de Infiltração gordurosa	HU	≠HU
2º TC após QT Data	presença de Infiltração gordurosa	HU	≠HU
3º TC após QT Data	presença de Infiltração gordurosa	HU	≠HU
4º TC após QT Data	presença de Infiltração gordurosa	HU	≠HU
5º TC após QT Data	presença de Infiltração gordurosa	HU	≠HU

Infiltração gordurosa difusa ?	
Presença de área de preservação do parênquima ?	
Infiltração gordurosa focal ?	
Tipo de Infiltração gordurosa focal:	HU:
Houve remissão após término da QT ?	Após quanto tempo?
Houve evolução para esteatohepatite?cirrose?	Após quanto tempo?

US	Data	Número US	Presença de Esteatose	Leve-moderada severa

Observações:

Cirurgias:

Biópsia: