

# CAPÍTULO 22



## Fígado a Vias Biliares

### **Paula Vieira Teixeira Vidigal**

Médico Patologista pela Universidade Federal de Minas Gerais

Patologista do Hospital das Clínicas da UFMG/EBESERH

Professora Associada do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina – UFMG

### **Lidiane Vieira Marins**

Médica patologista, responsável nacional pelo Núcleo de Patologia Hepática da Rede D'Or

Graduação em Medicina e Residência Médica em Anatomia Patológica pela da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu (FMB/UNESP)

Doutorado em Ciências Médicas pelo programa de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo (USP-SP)

Título de especialista em Anatomia Patológica pela Sociedade Brasileira de Patologia

Membro do grupo de autores do website PathologyOutlines

Membro do grupo de patologia digital e inteligência artificial PHARAOH

### **Larissa Bastos Eloy da Costa**

Médica Patologista e Professora Assistente Doutora do Departamento de Patologia - Área de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## 22.1 Aspectos da normalidade

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano, está localizado no andar superior do abdômen e pesa entre 1,2 kg a 1,5 kg. Desempenha várias funções vitais, incluindo metabolismo, imunidade, digestão, desintoxicação e armazenamento de vitaminas.

A divisão clássica do fígado em segmentos é baseada no sistema de Couinaud, que divide o órgão em oito segmentos funcionais. Esses segmentos são definidos pela ramificação da veia porta e pela localização das veias hepáticas.

O fígado possui suprimento sanguíneo duplo, composto pela veia porta, que fornece 70-80% do fluxo sanguíneo, e é responsável pela perfusão da grande massa de hepatócitos, e pela artéria hepática, importante na perfusão da via biliar. As veias hepáticas (direita, média e esquerda) drenam o sangue do fígado para a veia cava inferior (Figura 4).

Em termos da histologia, o fígado apresenta organização funcional aproximadamente hexagonal chamada de lóbulo hepático. Este modelo estrutural é centrado ao redor de ramos da veia central e em seus vértices encontram-se os chamados espaços porta, que contêm, frequentemente, um ramo da artéria hepática, um ramo da veia porta e ductos biliares.

Os lóbulos hepáticos formam uma rede tridimensional complexa e podem ser descritos usando diagramas de Voronoi, ou seja, são polígonos construídos de tal forma que as bordas de polígonos adjacentes encontram-se equidistantes de seus respectivos pontos geradores (veias centrais).

Internamente, os lóbulos são formados por cordões de hepatócitos entremeados por capilares sinusóides que se dirigem em direção à veia central (Figura 1).

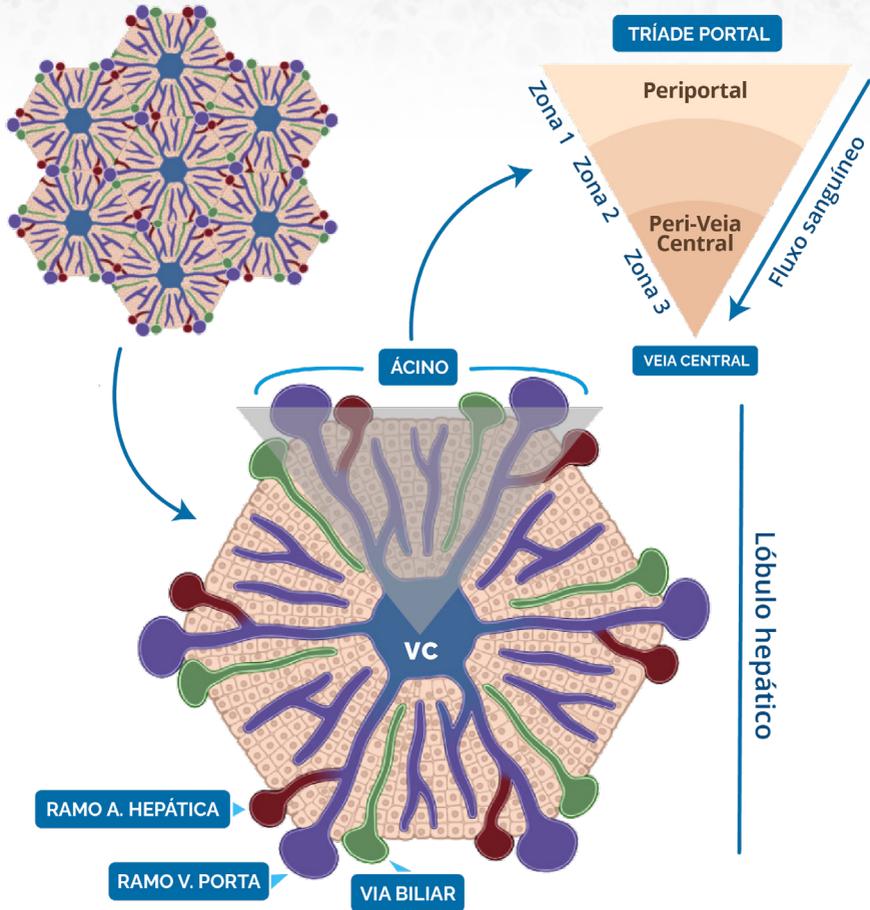


Figura 22.1: Esquema representativo do lóbulo hepático.

Os hepatócitos possuem núcleo oval com heterocromatina periférica e grânulos eletrondensos centrais, além de nucléolo proeminente. Os sinusoides hepáticos, canais vasculares entre as placas de hepatócitos, são revestidos por células endoteliais fenestradas e quantidades variadas de células de Kupffer, macrófagos residentes. As células de Ito, ou células estreladas hepáticas (CEH), estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e o endotélio sinusoidal, sendo responsáveis pelo armazenamento de vitamina A e pela regulação da fibrogênese hepática (Figura 5).

A drenagem biliar do fígado para o duodeno ocorre através de uma rede complexa de ductos biliares intrahepáticos e extrahepáticos. A bile é produzida pelos hepatócitos e inicialmente secretada nos canaliculos biliares, que são pequenos canais formados pelas membranas apicais de hepatócitos adjacentes, selados por junções de oclusão.

Esses canalículos conduzem a bile em direção aos ductos biliares (trajetória centrífuga em relação ao lóbulo hepático), começando pelo canal de Hering e progredindo para ductos biliares de maior diâmetro e complexidade.

Ductos biliares intra-hepáticos são estruturas tubulares revestidas por **colangiócitos**, organizados em uma rede contínua e homogênea que se desenvolve durante a organogênese hepática, sendo posteriormente reorganizada em uma estrutura hierárquica madura.

A bile flui através dessa rede, passando pelos ductos biliares interlobulares intra-hepáticos, ducto hepático direito e esquerdo até alcançar o ducto hepático comum. Este, por sua vez, recebe o ducto cístico proveniente da vesícula biliar formando o ducto colédoco que conduz a bile ao duodeno.

O transporte de bile nos canalículos é dominado por difusão, enquanto nos ductos interlobulares, a difusão é facilitada aumentando a velocidade do fluxo. Este processo é regulado por sistemas de transporte dependentes e independentes de sais biliares, localizados na membrana apical dos hepatócitos que criam gradientes osmóticos para o movimento de fluidos.

## 22.2 Síndromes hepáticas

Apesar de apresentar uma infinidade de condições com fatores etiológicos, mecanismos, prognóstico e tratamento bastante distintos, a forma de apresentação das doenças hepáticas pode ser muito semelhante, caracterizando as chamadas Síndromes Hepáticas, determinadas por um conjunto de sinais e sintomas que podem ter diversas doenças associadas.

Além disto, o fígado é conhecido por possuir uma grande reserva funcional, ou seja, as doenças podem ser assintomáticas até que grande parte do parênquima hepático já esteja comprometido, levando ao diagnóstico tardio de muitas doenças.

### 22.2.2 Icterícia

a icterícia é um sinal clínico que resulta da hiperbilirrubinemia, ou seja, níveis elevados de bilirrubina no sangue, que se manifestam quando os níveis séricos de bilirrubina excedem 3 mg/dL. A bilirrubina é produzida a partir do catabolismo do grupamento heme no baço, transportada na circulação sanguínea ligada à albumina. Seu acúmulo nos tecidos corporais pode ser causado por várias desordens clínicas, incluindo superprodução de bilirrubina, conjugação inadequada, obstrução da drenagem biliar e processos inflamatórios no fígado.

As causas da icterícia podem ser divididas em três categorias principais: pré-hepática, hepática e pós-hepática. Na icterícia pré-hepática, a causa mais comum é a hemólise, que leva ao aumento da produção de bilirrubina não conjugada. Na icterícia hepática, há comprometimento da capacidade do fígado de metabolizar e excretar bilirrubina, frequentemente devido a doenças hepáticas difusas, como hepatites ou cirrose.

A icterícia pós-hepática é geralmente causada por obstrução ao fluxo biliar, como observado na atresia das vias biliares, colangites autoimunes, em casos de coledocolitíase ou neoplasias que obstruem o ducto biliar comum (Figura 2).

A bilirrubina é metabolizada no fígado através da conjugação com ácido glucurônico, um processo mediado pela enzima uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT) 1A1. Deficiências nesta enzima, como observado na síndrome de Gilbert e na síndrome de Crigler-Najjar, resultam em hiperbilirrubinemia não conjugada. Além disso, distúrbios no transporte de bilirrubina conjugada, como na síndrome de Dubin-Johnson e na síndrome de Rotor, levam à hiperbilirrubinemia conjugada.

Em neonatos, a icterícia é frequentemente causada pela imaturidade da UGT1A1, combinada com a superprodução de bilirrubina após o nascimento, limitando sua eliminação. A microbiota intestinal também desempenha um papel na excreção de bilirrubina, especialmente na icterícia neonatal associada ao aleitamento materno.

Nas condições caracterizadas por defeitos de excreção ou pela interrupção/redução do fluxo biliar, resultando no acúmulo de ácidos biliares no fígado e na circulação sistêmica, pode-se observar, além da icterícia, acolia fecal, colúria e prurido, quadro clínico conhecido como **colestase**.



Figura 22.2: Aspecto macroscópico de fígado de paciente portadora de (A) Doença de Caroli com (B) cálculos intrahepáticos e (C) bilirrubinoestase intracitoplasmática e canalicular.

A avaliação da icterícia envolve uma história médica detalhada, exame físico e testes laboratoriais para determinar se a hiperbilirrubinemia é conjugada ou não conjugada, além de exames de imagem para identificar possíveis obstruções biliares.

### 22.2.3 Hipertensão portal

A hipertensão portal decorre do aumento da pressão hidrostática na veia porta e em suas tributárias por uma dificuldade na drenagem venosa através do fígado. Pode ser pós-sinusoidal (insuficiência cardíaca direita, síndrome de Budd-Chiari), sinusoidal (cirrose) ou pré-sinusoidal (forma hepatoesplênica da esquistossomose, trombose de veia porta). A pressão portal aumentada causa reversão no fluxo sanguíneo e dilatação de canais vasculares colaterais pré-existentes em locais onde a circulação portal se une à circulação sistêmica (vasos da junção gastro-esofágica, plexo venoso hemorroidário, plexo venoso peri-umbilical), além da ativação da angiogênese, que promove a formação de novos colaterais. Esta reversão do fluxo sanguíneo portal leva à sobrecarga de volume para estes vasos, culminando em dilatação varicosa e na formação de **shunts porto-sistêmicos**. Quando a pressão venosa excede a capacidade elástica da parede do vaso, ocorre sangramento varicoso no local. As **varizes esofágicas** têm grande importância na clínica, pois a hemorragia digestiva alta, proveniente destas, representa uma das principais causas de morte nos pacientes cirróticos.

Outras duas consequências da hipertensão portal são a **esplenomegalia e a ascite**. O aumento na pressão portal leva à congestão observada na veia esplênica e ao aumento progressivo do baço (aumentado de volume devido à importante congestão e consequente **hiperesplenismo**).

### 22.2.4 Insuficiência hepática

A consequência clínica mais grave da doença hepática é a falência hepática. Ela ocorre principalmente em três contextos clínicos: insuficiência hepática aguda, crônica e crônica agudizada.

A **insuficiência hepática aguda** é definida como uma lesão aguda e grave, com manifestações clínicas de encefalopatia, em pacientes sem doença hepática prévia. A **insuficiência hepática aguda** pode ser desencadeada por vários fatores como infecções virais, ingestão de drogas/medicamentos, condições imunes e eventos isquêmicos, estando geralmente associada à necrose maciça de hepatócitos. A **insuficiência hepática crônica** é mais frequente e, na maioria das vezes, está associada à cirrose.

As principais repercussões clínicas da insuficiência hepática incluem **icterícia** (devido a transtornos no metabolismo da bilirrubina e excreção da bile), **fenômenos hemorrágicos** (em função da diminuição na síntese de fatores de coagulação) e **anasarca** (pela redução na síntese de albumina). Além disso, a disfunção hepatocitária também pode afetar o metabolismo do estrógeno, provocando **hiperestrogenismo** crônico, responsável pelo surgimento de aranhas vasculares e eritema palmar em ambos gêneros e ginecomastia e atrofia testicular em homens.

A deterioração da função hepática leva à diminuição na depuração de amônia derivada do metabolismo proteico e absorvida por via intestinal. Em concentrações elevadas, a amônia pode cruzar a barreira hematoencefálica, onde a glutamina sintetase de astrócitos converte amônia em glutamato e glutamina, que passa a atuar como osmólito ativo, podendo gerar edema cerebral e hipertensão intracraniana. O quadro clínico associado é denominado **encefalopatia hepática**. É constituído por um

espectro de anormalidades neuropsiquiátricas que variam desde alterações psicométricas (encefalopatia mínima) até coma. Embora os níveis séricos de amônia frequentemente não se relacionem com o grau de encefalopatia ou a gravidade da hepatite, ela é considerada substância neurotóxica, relacionada com a diminuição da neurotransmissão excitatória.

A **insuficiência hepática crônica agudizada** ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados por cirrose e é associado a um prognóstico grave. É uma síndrome caracterizada por descompensação aguda da cirrose associada à rápida deterioração na condição do paciente devido ao desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos. Em muitos casos está associada a fatores precipitantes como infecções bacterianas, consumo de álcool, exacerbação ou superinfecção das hepatites virais além de condições sistêmicas como insuficiência cardíaca ou sepse.

### 22.2.5 Cirrose hepática

A cirrose é uma condição heterogênea com diferentes manifestações clínicas e com prognóstico que depende da etiologia e da gravidade da distorção da arquitetura hepática. As principais causas de cirrose podem ser vistas no **Quadro 1**. Cada uma dessas condições tem uma história natural relativamente bem compreendida e pode causar lesão significativa de hepatócitos.

Esse processo é acompanhado, ao longo do tempo, por tentativas de regeneração, reparo e alterações vasculares, levando ao estágio avançado da doença que é caracterizado pela substituição da arquitetura lobular usual do fígado por nódulos de hepatócitos circundados por tecido conjuntivo fibroso.<sup>1</sup>

## Quadro 1 – Etiologias de Cirrose

<b>Viral</b>
Hepatite B Crônica
Hepatite C Crônica
Hepatite D Crônica Superinfecção com o vírus B)
<b>Relacionada com o álcool</b>
Doença hepática alcoólica
<b>Metabólicas e Genéticas</b>
Doença hepática gordurosa associada com a síndrome metabólica
Hemocromatose
Doença de Wilson
Deficiência de $\alpha$ 1-antitripsina
Fibrose Cística
Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal
Colestase intra-hepática familiar progressiva (Pfic)
Tirosinemia Tipo 1
Glicogenose tipo Iv
<b>Autoimune</b>
Hepatite Autoimune
Colangite Esclerosante primária
Colangite Biliar Primária
<b>Biliar</b>
Atresia de Vias Biliares
Estenose Biliar
<b>Vascular</b>
Síndrome de Budd-Chiari
Doença Venó-oclusiva
Doença de Fontan
Cirrose cardíaca
<b>Associada a Drogas/medicamentos</b>
Metotrexate
Amiodarona
Metildopa
Vitamina A
<b>Criptogênica</b>

### 22.2.6 Patogênese

A fibrose é um processo reversível caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular (Mec) após lesão hepática. Se o insulto for agudo ou autolimitado, as alterações são transitórias e a arquitetura do fígado é restaurada. No entanto, se a agressão for sustentada,

a inflamação persiste e leva ao acúmulo de MEC, causando a substituição progressiva do parênquima hepático pela deposição de tecido conjuntivo cicatricial.

Este processo pode resultar em cirrose, consequência final da fibrose progressiva, que é caracterizada pela presença de nódulos de regeneração de hepatócitos delimitados por septos de tecido conjuntivo. Este processo leva à subversão da arquitetura lobular tradicional e importantes alterações vasculares no fígado que incluem trombose, obliteração e recanalização de veias; formação de *shunts* arteriovenosos e “capilarização” dos sinusoides.

A fibrose hepática resulta de dois tipos gerais de lesões hepáticas crônicas: lesão hepatotóxica e lesão colestática. A lesão hepatotóxica é causada por mecanismos de ação direta contra os hepatócitos, por exemplo, infecção por hepatite B (HBV) e/ou infecções por hepatite C (Hcv), álcool ou doenças metabólicas.

A lesão colestática é causada pelo efeito deletério que o acúmulo crônico de bile pode ter sobre os hepatócitos e está associada a condições que levam à obstrução ao fluxo biliar como colangite biliar primária, colangite esclerosante primária e atresia de vias biliares.

A matriz extracelular (MEC) é uma rede molecular fortemente organizada que confere integridade funcional e estrutural ao parênquima hepático. No fígado normal, a síntese de Mec é um processo altamente dinâmico, com um fino equilíbrio síntese-degradação.

Nos processos de lesão hepática crônica, no entanto, a produção de MEC excede sua degradação e a fibrose hepática se desenvolve como resultado da produção excessiva de fibras colágenas (tipos I e III) e de reações cruzadas que ocorrem entre estas fibras, sendo a consequência final o espessamento progressivo dos septos fibróticos, afetando tanto a qualidade quanto a quantidade de MEC.

Essa etapa de fibrogênese é regulada principalmente por células não parenquimatosas (NPCs), incluindo células de Ito, células de Kupffer e outras células do sistema imunológico. A apoptose dos hepatócitos e a liberação de moléculas associadas a dano celular (DAMPs) pelos hepatócitos lesados ativam as células estreladas (HSCs) diretamente e induzem recrutamento e ativação de linfócitos e macrófagos.

Em conjunto, contribuem para a transdiferenciação das HSCs que passam a expressar actina do músculo liso alfa ( $\alpha$ -Sma) e se transformam em miofibroblastos, células proliferantes e migratórias que produzem, de forma excessiva, a MEC que é depositada no espaço de Disse.

Esta fibrose perissinusoidal associada à capacidade contrátil dos miofibroblastos leva à capilarização sinusoidal, evento inicial no desarranjo arquitetural e vascular observado na cirrose. As células de Ito ativadas desenvolvem uma complexa rede de interação com as células de Kupffer que culmina na produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas e progressão do dano hepático. Curiosamente, quando o agente agressor é removido, os miofibroblastos podem sofrer apoptose e/ou inativação com possível regressão da fibrose.

Do ponto de vista molecular, uma rede complexa de vias de sinalização induzidas por citocinas orquestra interações celulares pró-fibrogênicas. O Fator de Crescimento Transformante Beta (TGF- $\beta$ ), o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) e a via

do inflamassoma (NLRP3)-Caspase1 e a sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina são as principais vias de associadas à ativação das Hsc e à progressão da fibrose.<sup>2</sup>

### 22.2.7 Diagnóstico

Na cirrose, a hipertensão no leito portal se desenvolve com o aumento da impedância hepática ao fluxo sanguíneo decorrente da deposição peri-sinusoidal de colágeno, dado o estreitamento do lúmen sinusoidal e diminuição da área vascular total.

Em condições de injúria hepática crônica, como na hepatite C crônica, mediadores inflamatórios estimulam e ativam as células estreladas, que adquirem fenótipo miofibroblástico com capacidade contrátil, contribuindo para o aumento da resistência vascular sinusoidal.

Este processo gera alterações microvasculares, caracterizadas por remodelação sinusoidal (capilarização dos sinusoides hepáticos), formação de *shunts* intra-hepáticos (devido à angiogênese e perda de células parenquimatosas) e disfunção endotelial hepática. Essa disfunção é caracterizada pela liberação insuficiente de fatores vasodilatadores, dos quais o mais importante é o óxido nítrico, com concomitante aumento na produção de fatores vasoconstritores (principalmente estimulação adrenérgica e tromboxano A2).

Dessa maneira, há alteração mecânica permanente da Veia Porta e capilares sinusoidais bem como, há um componente dinâmico e reversível associado à ativação das células hepáticas estreladas na patogênese da **hipertensão portal**.

O aumento inicial na pressão portal como resultado da subversão da arquitetura, e da maior resistência vascular intra-hepática leva a anomalias circulatórias sistêmicas, principalmente, à vasodilatação arterial esplâncnica.

Diferentemente do que ocorre na circulação hepática, na circulação esplâncnica a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais está aumentada, inicialmente como resposta ao estresse de cisalhamento vascular e, mais tarde, na cirrose descompensada por translocação bacteriana (passagem de bactérias viáveis ou produtos bacterianos através da mucosa intestinal até a circulação sistêmica) e pela inflamação sistêmica sustentada.

A vasodilatação dos leitos capilares esplâncnicos e de suas arteríolas resulta no aumento do fluxo sanguíneo portal que, em combinação com o aumento da resistência intra-hepática, determina o aumento da pressão portal.

Como o leito vascular esplâncnico é responsável por cerca de 25% da resistência vascular sistêmica total, a progressiva vasodilatação esplâncnica resulta em diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo, causando hipotensão, subenchimento arterial e ativação de sistemas vasoconstritores neuro-humorais (sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona) que visam manter os níveis pressóricos.

Isso resulta em um aumento no volume plasmático sendo que parte desse volume plasmático excessivo é compartimentalizada no espaço peritoneal como **ascite**, uma complicação da hipertensão portal.

Com a progressão da cirrose e o aumento da vasodilatação sistêmica, a pressão arterial diminui progressivamente, com máxima ativação de fatores vasoconstritores. O resultado

é a intensa vasoconstrição na circulação renal, patogênese da **síndrome hepatorenal**, uma forma de disfunção renal aguda na cirrose descompensada.

**Com a progressão da doença hepática, uma redução no débito cardíaco frequentemente precede o desenvolvimento de síndrome hepatorenal, enquanto a resistência vascular periférica permanece inalterada. Esses achados reforçam o papel da cardiomiopatia cirrótica na patogênese da síndrome hepatorenal.**

A vasodilatação sistêmica pode ainda causar incompatibilidade entre a relação ventilação/perfusão pulmonar. Nos casos de desproporção ventilação/perfusão grave pode ocorrer a **síndrome hepatopulmonar**. Essa alteração é caracterizada pela abertura de *shunts* arteriovenosos pulmonares, passagem expressiva de sangue pela circulação pulmonar sem completar a troca gasosa ocorrendo, assim, aumento do gradiente arterial alveolar e hipoxemia.

O aumento do volume plasmático provoca aumento no débito cardíaco e, conseqüentemente, um estado de **circulação hiperdinâmica** que, juntamente com a vasodilatação esplâncnica, aumenta o fluxo sanguíneo portal e perpetua a hipertensão portal.

A pressão portal aumentada leva à reversão do fluxo sanguíneo portal com dilatação de canais colaterais pré-existentes em locais nos quais a circulação portal se une à circulação sistêmica. Há, também, a ativação da angiogênese, que promove a formação de novos colaterais. Como consequência observa-se **esplenomegalia/hiperesplenismo** e a formação de varizes do plexo venoso periumbilical (**Caput medusae**), plexo hemorroidário e na junção gastroesofágica (**varizes de esôfago**).

Quando a pressão interna excede a capacidade elástica da parede do vaso, ocorre sangramento varicoso (**hemorragia digestiva alta**). A abertura de *shunts* portossistêmicos, juntamente com a diminuição da função hepática, contribuem para a instalação progressiva do quadro de **encefalopatia hepática**, com aumento da amônia circulante e progressão da cascata de formação de neo-osmólitos ativos.

A **ascite**, por sua vez, resulta da retenção de sódio e água causada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na tentativa de conservar a pressão arterial frente à vasodilatação sistêmica. A vasodilatação sistêmica também estimula a secreção de hormônio antidiurético, que, por sua vez, contribui para a retenção hídrica.

A retenção de sódio e água associada ao aumento da pressão intra-sinusoidal e à hipoalbuminemia leva ao movimento de líquido e linfa dos sinusóides para o espaço de Disse e para o espaço peritoneal gerando ascite.

Enquanto o fígado saudável atua como uma barreira entre o intestino e a circulação sistêmica, a insuficiência hepática, associada ao desvio portossistêmico e à disfunção imunológica observada na cirrose descompensada, trabalham em conjunto para predispor os pacientes a quadros infecciosos com diferentes localizações e gravidades.<sup>3</sup>

A **peritonite bacteriana espontânea** é definida como uma infecção bacteriana do líquido ascítico, sem qualquer fonte de infecção intra-abdominal identificável. Nessas condições a inflamação é desencadeada pela translocação bacteriana, quadro facilitado pelo supercrescimento bacteriano intestinal, trânsito intestinal lento e aumento da permeabilidade intestinal que ocorre no contexto da cirrose (Figura 3).

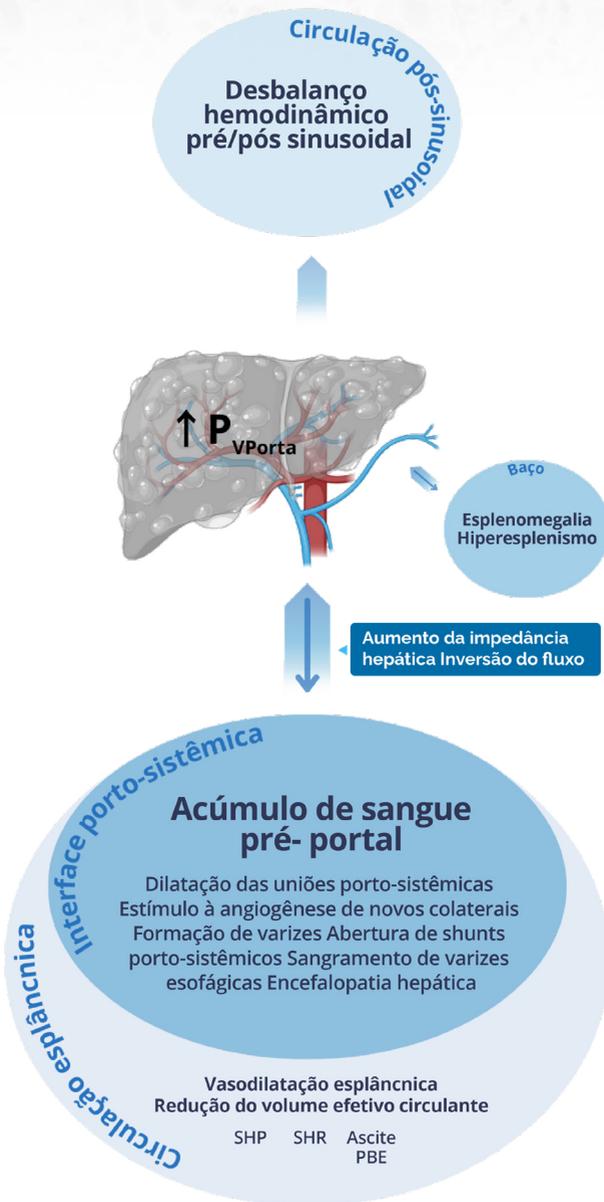


Figura 22.3: Esquema representativo das alterações vasculares na cirrose. (Shp-Síndrome Hepatopulmonar, Shr - Síndrome Hepatorrenal, Pbe - Peritonite Bacteriana Espontânea)

### 22.2.8 Morfologia

A cirrose pode ser classificada morfológicamente em micronodular, que apresenta pequenos nódulos uniformes separados por septos fibrosos delicados, ou macronodular, que consiste em nódulos de diferentes tamanhos, vistos macroscopicamente e delimitados por septos conjuntivos de diferentes espessuras.

Essa classificação, no entanto, não tem correlação precisa com a etiologia da doença de base. Como pode ser causada por diferentes doenças, a cirrose não é um diagnóstico específico, sendo importante distinguir a sua causa base. Isso é feito pela associação de dados morfológicos, clínicos e laboratoriais (Figura 4 e Fig 5).<sup>4</sup>

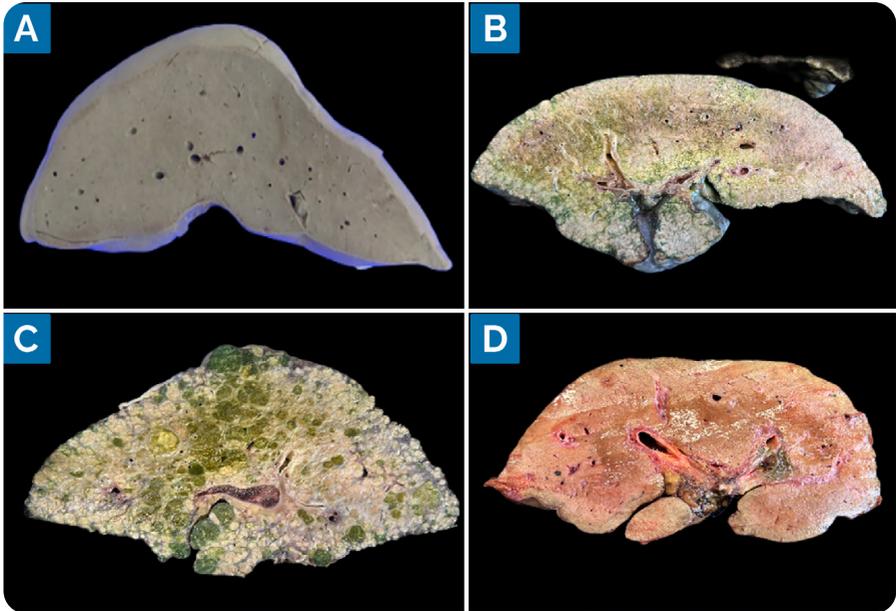


Figura 22.4: Aspecto macroscópico de explantes (A) Normal, (B) Cirrose de etiologia biliar, (C) Cirrose de etiologia alcoólica e (D) Cirrose por Mafld.

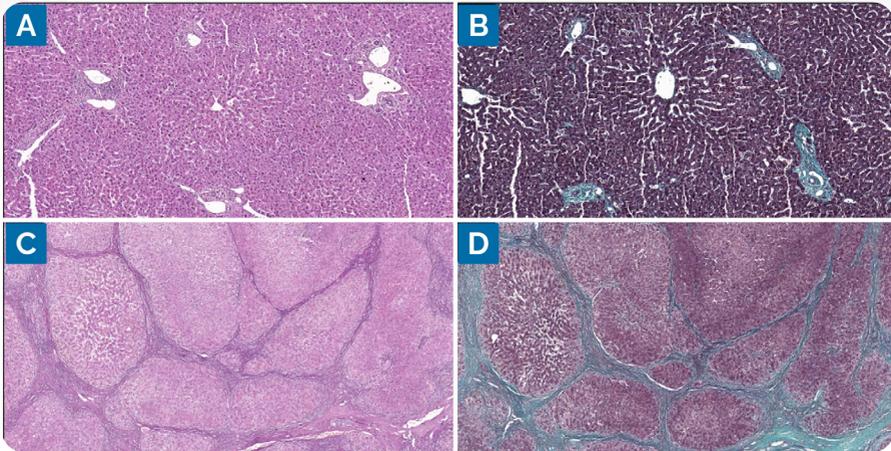


Figura 22.5: Aspecto microscópico de fígado normal (A) corado em He, (B) Tricrômico de Masson, fígado cirrótico (C) corado em He, (D) Tricrômico de Masson.

### 22.2.9 Evolução

Cirrose é um termo morfológico que tem sido usado por quase 200 anos para denotar o estágio final de uma variedade de doenças hepáticas crônicas. No entanto, a inflamação crônica do fígado não necessariamente progride para cirrose em todos os pacientes. Quando ocorre progressão, a velocidade em que isso acontece varia de semanas (em pacientes com obstrução biliar completa) a décadas (em pacientes com causas de longo prazo, como hepatite viral C).

Da mesma forma, nem todos os casos de cirrose irão inevitavelmente evoluir para insuficiência hepática e hipertensão porta. Clinicamente, a condição pode ser dividida em estágios com valores prognósticos distintos: estágio 1 (cirrose compensada sem varizes esofágicas) tem mortalidade estimada de 1% ao ano; estágios 2 (cirrose compensado com varizes), 3 (descompensado com ascite) e 4 (descompensado com sangramento gastrointestinal) têm taxas de mortalidade anuais de 3,4%, 20% e 57%, respectivamente.

Infecções e síndrome hepatorenal estão no estágio 5, com mortalidade de 67% em 1 ano. Eventos descompensadores que levam à falência de órgãos têm mortalidade de 30%. A sub-classificação histológica semi-quantitativa baseada no tamanho nodular e largura septal (Classificação de Laennec) é associada ao gradiente de pressão da veia hepática que por sua vez está associado aos desfechos clínicos (complicações da hipertensão portal) (Figura 6).

Para pacientes com doença mais avançada, sistemas de pontuação clínica são amplamente utilizados para prever a sobrevida e a necessidade de transplante. O escore de MELD baseado na creatinina e concentrações de bilirrubina e tempo de sangramento (Rni); prevê mortalidade em 3 meses.

O score de Child-Pugh é baseado nas concentrações de bilirrubina, albumina, Irni e a presença e gravidade de ascite e encefalopatia (**Quadro 2**). Sendo assim, a cirrose não deve mais ser considerada uma doença terminal e o conceito de que é um processo dinâmico e possivelmente reversível é cada vez mais aceito.<sup>5</sup>

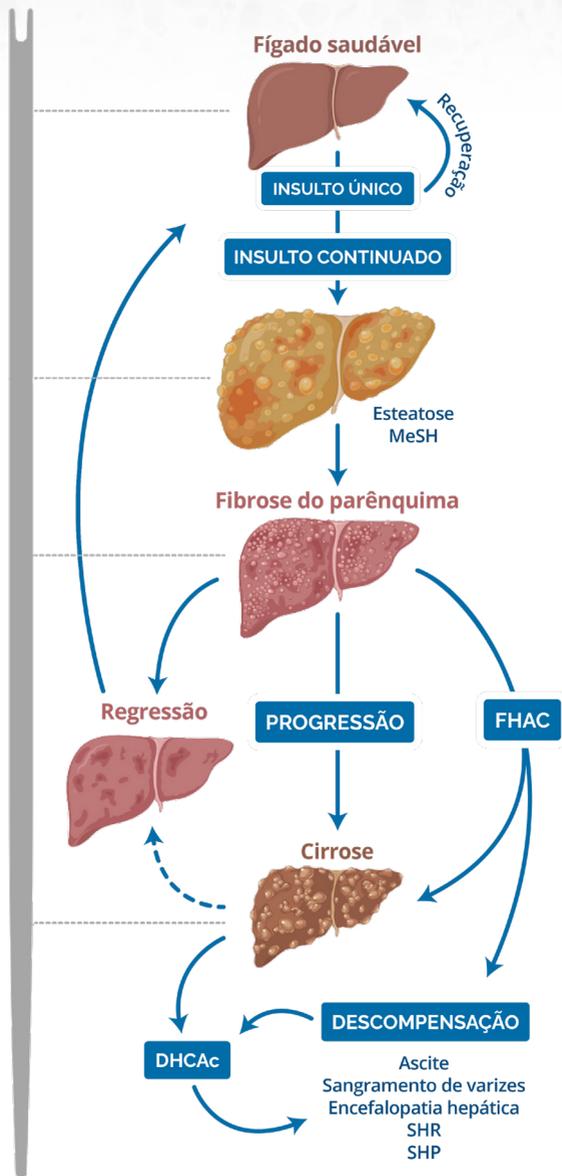


Figura 22.6: Esquema representativo da evolução clínica da cirrose. (SHP-Síndrome Hepatopulmonar, Shr - Síndrome Hepatorrenal, FHAC - Falência hepática aguda superposta a doença crônica, DHCc - Doença hepática crônica avançada compensada)

Quadro 2 - Classificação de Child-Pugh e escore MELD para avaliação da cirrose

Classificação de Child-Pugh (escore CHILD)				Escore MELD
Dados clínicos e laboratoriais	1 ponto	2 pontos	3 pontos	
Encefalopatia (grau)	Ausente	1-2	3-4	6,43 (constante para etiologia da doença hepática) + 9,57 x loge creatinina (mg/dL) + 11,20 x loge Inr + 3,78 x loge bilirrubinas (mg/dL)
Bilirrubinas (mg/dL)	< 2	2-3	> 3	
Tempo de protrombina (segundos além do controle)	< 4	4-6	> 6	
ou INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3	
Ou atividade de protrombina	> 50%	40-50%	< 40%	
Albumina (EFP) (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8	
Ascite	Ausente	Discreta (ou controlada com diuréticos)	Ao menos moderada, apesar do uso de diuréticos	
(A): 5-6 pontos (B): 7-9 pontos (C): 10-15 pontos				Se o valor de algum exame for menor que 1, considera-se o valor 1 para o cálculo

## 22.3 Doenças infecciosas hepáticas

### 22.3.1 Hepatites por vírus hepatotrópicos

O termo *hepatite* se refere a alterações histológicas envolvendo **lesão hepatocitária e inflamação**, resultando em graus variados de necrose, regeneração hepatocelular e fibrose. No caso das hepatites agudas, essas alterações estão centradas no lóbulo (parenquimatosas), enquanto nas hepatites crônicas, predomina o acometimento periportal e portal. De um modo geral, designa-se uma *hepatite viral* correlacionando-a aos vírus hepatotrópicos A, B, C, D, E, F e G; porém, deve-se ter em mente que o fígado também pode ser acometido por vírus não hepatotrópicos, como o citomegalovírus (CMV), além daqueles associados a síndromes febris e íctero-hemorrágicas.

### 22.3.2 Aspectos clínico-epidemiológicos

As principais manifestações clínico-patológicas associadas aos vírus hepatotrópicos incluem: infecção assintomática aguda, infecção sintomática aguda, insuficiência hepática aguda (*hepatite fulminante*), hepatite crônica (quando há persistência por mais de seis meses) e o estado de portador do vírus.

**O vírus da hepatite A (VHA)** é um RNA picornavirus que cursa com doença aguda auto-limitada, sem progressão para hepatite crônica. Constitui a causa mais comum de hepatite infecciosa no mundo, com transmissão fecal-oral, através da contaminação de água e alimentos. Os anticorpos anti-VHA IgM surgem com o início dos sintomas e podem persistir de três a seis meses. Já o anti-HVA IgG surge na fase de recuperação e persiste ao longo da vida.

**O vírus da hepatite B (VHB)** é um DNAhepadnavírus, cujo espectro clínico pode variar de estado de portador, hepatite aguda e hepatite crônica em fase avançada, inclusive com cirrose e evolução para carcinoma hepatocelular. É responsável por quase 40% dos casos confirmados de hepatite viral no Brasil entre 2000 e 2023, segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde<sup>6</sup>. Sua transmissão pode ser sexual, perinatal e parenteral. O antígeno de superfície (HBsAg) surge entre 3 e 6 meses do início dos sintomas e tende a diminuir, se não houver progressão para cronicidade, coincidindo com o aumento dos níveis de anti-HBs. Pode haver um intervalo entre o aumento e decréscimo destes níveis, sendo a demonstração de anti-HBc IgM uma boa ferramenta diagnóstica. HBeAg é um marcador de replicação viral na fase crônica da doença.

**O vírus da hepatite C (VHC)** é um vírus RNA da família *Flaviviridae*, de transmissão parenteral (perinatal e sexual são menos comuns). É a causa mais comum de hepatite crônica viral e raramente cursa com apresentação aguda sintomática que, quando ocorre, tende a ser subclínica. Se houver sintomas, normalmente inespecíficos, ou aumento de enzimas hepáticas em exames de rotina, segue-se a investigação com a detecção de anticorpos anti-VHC ou RNA VHC.

**O vírus da hepatite D (VHD)** é um vírus Rna, responsável por uma forma grave de hepatite crônica rara, que depende do VHB para sua replicação e expressão. **O vírus da hepatite E (VHE)** é um RNA vírus da família *Hepeviridae*, de transmissão fecal-oral e que cursa com doença aguda (raras formas de hepatite crônica são descritas em indivíduos imunossuprimidos).

## 22.4 Aspectos histopatológicos (macroscópicos e microscópicos)

### 22.4.1 Hepatites agudas

À laparoscopia, o fígado mostra congestão, edema e depressões na superfície, que correspondem às áreas de necrose parenquimatosa. Em hepatites colestáticas, a cor é esverdeada. Na forma fulminante, o fígado mostra-se retraído (cápsula de Glisson enrugada), amarelado e amolecido, devido a necrose extensa. Se o paciente sobrevive, surgem nódulos de regeneração, que simulam cirrose.

As hepatites agudas apresentam alterações que são predominantemente parenquimatosas (Figura 7A), incluindo inflamação e lesões hepatocitárias, que podem ser reversíveis, como balonização de hepatócitos e retenção de pigmentos, como hemossiderina e bilirrubina. Podem progredir para apoptose ou necrose de pequenos grupos de hepatócitos, ou de grupos maiores, com necrose confluyente (união de áreas necróticas contíguas), levando ao colapso do arcabouço reticular, podendo evoluir com formação de pontes, de maneira submaciça ou maciça (Figura 7B).

A inflamação é composta principalmente por linfócitos, histiócitos e plasmócitos. Há inflamação portal, mas é desproporcionalmente leve frente aos achados lobulares. Há também atividade regenerativa, com mitoses e células bi- ou trinucleadas, núcleos volumosos, nucléolos evidentes e ativação de células progenitoras com fenótipo intermediário entre hepatócitos e dúctulos biliares.

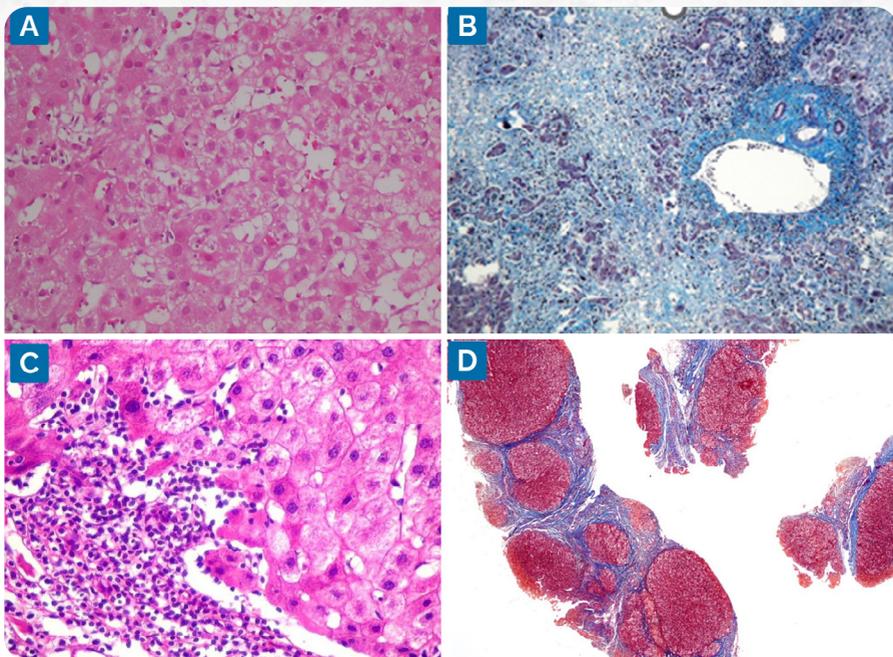
### 22.4.2 Hepatite crônica

As hepatites são clinicamente definidas como crônicas quando persistem por mais de seis meses. Os achados histológicos incluem grau variável de atividade de interface periportal, que é caracterizada pela agressão linfocitária aos hepatócitos da placa limitante, gerando irregularidade na interface mesênquima-parênquima (Figura 7C).

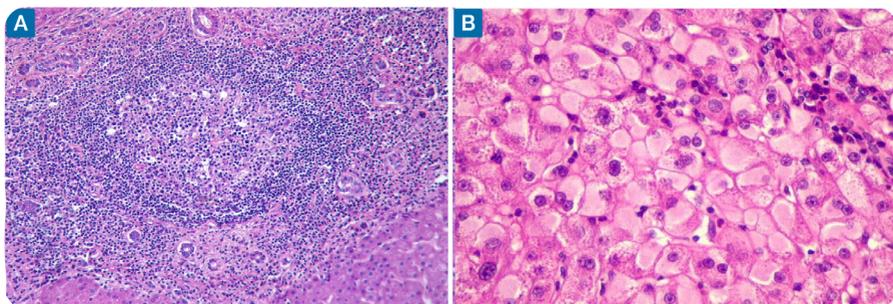
A persistência da lesão resulta em regeneração hepatocelular, necrose e deposição ativa de colágeno (fibrose) (Figura 7D). A evolução do quadro leva à neoformação de vascular, capilarização dos sinusóides e curto-circuitos (*shunts*) entre os territórios vasculares pré e pós-sinusoidais.

A classificação histopatológica das hepatites crônicas objetiva fornecer informações reprodutíveis e com correlação clínica. Para isso, o patologista deve descrever: 1) estadiamento da distorção da arquitetura hepática, incluindo a extensão e o tipo de fibrose e de neoformação vascular, 2) grau de atividade necroinflamatória, tanto periportal quanto no parênquima, 3) etiologia, uma vez que existem feições morfológicas que são distintas em subtipos particulares de hepatites crônicas: no caso do VHB, o retículo endoplasmático rugoso está repleto de HBsAg, conferindo aspecto citoplasmático “em vidro fosco” (Figura 8B).

No VHC, há proeminentes agregados linfóides portais (Figura 8A), esteatose macrogoticular (especialmente no genótipo 3A) e pode haver agressão ao epitélio biliar. As hepatites crônicas, como doenças crônicas do fígado, estimulam inflamação e regeneração de hepatócitos, sendo fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, especialmente em fase de cirrose.



**Figura 22.7:** (A) Hepatite aguda - esparsos focos linfo-histiocitários, corpos apoptóticos e hepatócitos em regeneração. (B) Hepatite aguda grave, com necrose submáscia e proliferação ductuolar metaplásica. (C) Hepatite crônica com atividade de interface periportal. (D) Hepatite crônica em fase de cirrose. Notar a distorção arquitetural do parênquima hepático, com nódulos hepatocitários circundados por densos feixes de fibrose.



**Figura 22.8:** (A) Hepatite crônica relacionada ao Vhc. Presença de folículos linfóides portais, inclusive com formação de centros germinativos. (B) Hepatite crônica relacionada ao Vhb. Hepatócitos com citoplasma em "vidro fosco", de aspecto denso, homogêneo e róseo, devido ao acúmulo do antígeno de superfície do vírus (HBsAg).

Vários escores são utilizados para avaliação da atividade necroinflamatória e da fibrose em casos de hepatite crônica, com o objetivo de uma comunicação clara e reprodutível, contribuindo para as decisões terapêuticas. Com o sucesso das atuais terapias antivirais, as biópsias hepáticas neste contexto diminuiram drasticamente. Ainda assim, reforça-se

a importância de se manter o mesmo modelo de estadiamento antes e depois do início do tratamento. O **quadro 3**, a seguir, demonstra a classificação das alterações estruturais (fibrose) proposta por Knodell *et al.*<sup>7</sup> e modificada por Ishak *et al.*<sup>8</sup>

**Quadro 3 - Classificação de Ishak<sup>8</sup> para alterações arquiteturais em pacientes com hepatite crônica**

Ausência de fibrose: score 0

Expansão fibrosa de alguns espaços-porta, com ou sem septos curtos/finos: score 1

Expansão fibrosa da maioria dos espaços-porta, com ou sem septos curtos/finos: score 2

Expansão fibrosa da maioria dos espaços-porta, com ocasionais septos em ponte porta- porta (P-P): score 3

Expansão fibrosa portal com septos em ponte bem definidos ([P-P] e porta-centro [P-C]): score 4

Septos em ponte bem definidos ([P-P] e/ou [P-C]), com nódulos ocasionais (cirrose incompleta): score 5

Cirrose, provável ou bem definida: score 6

Os **quadros 4 e 5** abaixo exemplificam, respectivamente, as classificações propostas pela Sociedade Brasileira de Patologia<sup>9</sup> e o grupo francês Metavir.<sup>10</sup>

**Quadro 4 - Classificação do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia para hepatites crônicas**

<b>I. Alterações Estruturais</b>	
Arquitetura normal	0
Expansão fibrosa dos EP	1
Fibrose dos EP com septos P- P	2
Fibrose dos EP c/ septos P- P e P-C e esboço de nódulos	3
Cirrose	4
<b>II. Inflamação Portal</b>	
Raros linfocitos portais	0
Aumento discreto de células inflamatórias	1
Aumento moderado de células inflamatórias	2
Aumento acentuado de células inflamatórias	3
Aumento muito acentuado de células inflamatórias	4
<b>III. Atividade Periportal/periseptal</b>	
Ausência de inflamação/lesão	0
Discreta infiltração sem lesão	1
PMN discreta (focal em poucos EP)	2
PMN moderada (focal em vários EP ou moderada em poucos EP)	3
PMN intensa (extensa em vários EP)	4
<b>IV. Atividade no Parênquima</b>	
Normal	0
Discreta (raros focos de necrose)	1
Moderada (necrose focal múltipla)	2
Necrose confluyente focal	3
Necrose confluyente extensa	4

**Quadro 5 - Sistema Metavir para avaliação da atividade necroinflamatória e fibrose em hepatite crônica.**

***Piecemeal necrosis (PMN)***

0 - Ausente.

1 - Alteração focal da placa portal de alguns E-P.

2 - Alteração difusa da placa portal de alguns E-P ou lesões focais em todos os E-P.

3 - Alteração difusa da placa periportal em todos os E-P.

***Lobular necrosis (LN)***

0 - Necrose focal, < 1foco necroinflamatório/lóbulo.

1 - Pelo menos 1 foco necroinflamatório/lóbulo.

2 - Vários focos necroinflamatórios por lóbulo ou necrose em ponte ou confluyente.

PMN	+	LN	=	SCORE
		0 (ausente/discreta)		0 (ausente)
0 (ausente)		1 (moderada)		1 (discreta)
		2 (intensa)		2 (moderada)
1 (discreta)		0,1		1
		2		223
2 (moderada)		0,1		3 (intensa)
		2		3
3 (intensa)		0, 1, 2		

## 22.5 Infecções hepáticas por vírus não-hepatotrópicos

### 22.5.1 Citomegalovírus (Cmv)

De um modo geral, a infecção é latente, sendo a forma sintomática/subclínica mais comum em indivíduos imunossuprimidos devido à reativação viral. A profilaxia é frequentemente recomendada em indivíduos Cmv-negativos que receberam, em transplante hepático, enxertos Cmv-positivos (detecção através de PCR para CMV DNA ou dosagem de anticorpos IgM). Do ponto de vista histológico, há graus variados de inflamação lobular linfocítica (Figura 9A), focos de necrose hepatocelular e pequenas coleções de polimorfonucleares (micro-abscessos). As inclusões típicas em “olho de coruja” podem ser vistas em hepatócitos e destacadas em estudo imuno-histoquímico, sendo bem mais raras em indivíduos imunocompetentes.

### 22.5.2 Síndromes febris ictero-hemorrágicas: vírus da febre amarela

A febre amarela é causada por um vírus RNA da família *Flaviviridae*, podendo cursar com um amplo espectro clínico, variando desde formas assintomáticas, sintomas inespecíficos e doença grave; com febre alta, cefaleia, icterícia, coagulopatias/sangramento, náuseas e vômitos. Nessa fase, denominada de intoxicação, há bradicardia paradoxal e choque, com níveis muito elevados de transaminases, sendo os níveis de aspartato transaminases (AST) tipicamente mais altos que os de alanino transaminases (ALT).

A doença ainda afeta cerca de 200 mil indivíduos anualmente em regiões endêmicas da África e América do Sul.<sup>11</sup> A transmissão silvestre ocorre entre primatas e mosquitos do gênero *Haemagogus*. No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Aedes aegypti*) infectados. A confirmação diagnóstica ocorre através da detecção de anticorpos IgM por Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

As alterações morfológicas características incluem necrose confluenta predominantemente em zona intermédica (devido a mecanismos de imunidade mediada por células e hipóxia), balonização hepatocelular e esteatose (Figura 9B). A bilirrubinostase é incomum e praticamente não se observa inflamação. São frequentes os hepatócitos apoptóticos em degeneração acidofílica (“Councilman Rocha Lima”).

## 22.6 Infecções hepáticas não causadas por vírus

### 22.6.1 Esquistossomose - forma hepatoesplênica

A esquistossomose resulta da infecção por diversas espécies de trematódeos, sendo a *S. mansoni* encontrada na América do Sul. É adquirido através da contaminação na fase de cercária, na qual as larvas penetram a pele ou a mucosa intestinal do hospedeiro. A partir daí, os vermes amadurecem e atingem o fígado, através do sistema porta, no qual depositam milhares de ovos.

Diferentemente das hepatopatias crônicas em fase de cirrose, a esquistossomose hepatoesplênica não desorganiza a arquitetura lobular do fígado. Na verdade, ovos do parasita se depositam nos ramos porto-sinusoidais, causando reação inflamatória crônica, que pode progredir para fibrose ao redor destes ramos venosos, conferindo aspecto esbranquiçado e espesso, também denominado fibrose de Symmers ou em “haste de cachimbo” (Figura 9C).

Estas obstruções porto-sinusoidais levam à hipertensão portal, com proliferação angiomatoide nos tratos portais. Entre os vasos há moderado infiltrado inflamatório crônico e observam-se gigantócitos contendo ovos de *Schistosoma mansoni* (na maior parte, fragmentos de cascas) (Figura 9D).

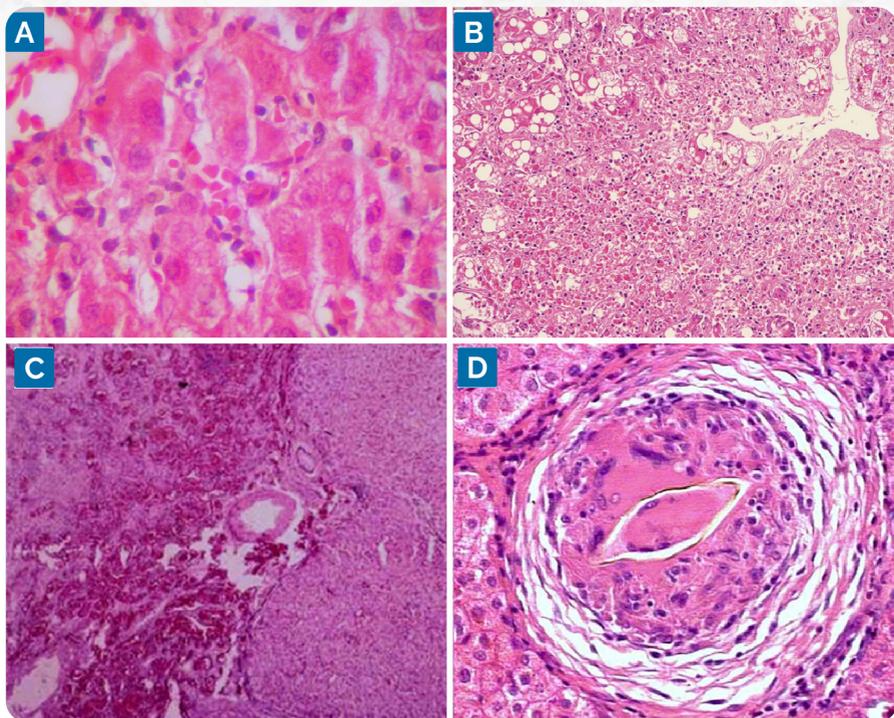


Figura 22.9: (A) Paciente com sorologia positiva para **Cmv** (anticorpos IgM). Focos linfohistiocitários parenquimatosos, com mínima lesão hepatocelular. (B) Insuficiência hepática aguda relacionada ao **vírus da febre amarela**. Parênquima hepático exibindo numerosos corpos apoptóticos e esteatose macro e microgoticular, predominantemente em zona 2 acinar. **Esquistossomose hepática** (C) observar a proliferação angiomatoide no espaço-porta D) Granulomas com ovos de *S. mansoni*.

## 22.7 Doença hepática gordurosa

A esteatose hepática, comumente conhecida como “fígado gorduroso”, refere-se ao processo de degeneração celular que cursa com o acúmulo excessivo de Triglicérides nos hepatócitos. Esta condição pode estar presente em diferentes condições clínicas como: doença hepática gordurosa alcoólica (Dha), doença hepática gordurosa associada à síndrome metabólica (Mafld) e associada com o uso de alguns medicamentos.

A Mafld é a forma mais comum, considerada o correspondente hepático da síndrome metabólica, é hoje uma das principais causas de doença hepática crônica e transplante hepático.

### 22.8.1 Doença hepática gordurosa associada à síndrome metabólica

O termo doença hepática gordurosa não alcoólica (Dhgn) foi cunhado por Ludwig em 1980 para descrever a doença hepática gordurosa de causa desconhecida em indivíduos sem histórico de ingestão excessiva de álcool.

A Dhgn foi categorizada histologicamente em fígado gorduroso não alcoólico (Dhgn) ou esteato-hepatite não alcoólica (Ehna); a primeira é definida como a presença de 5% de esteatose hepática sem evidência de lesão hepatocelular, enquanto a última é definida como a presença de 5% de esteatose hepática, associada com inflamação e lesão de hepatócitos (por exemplo, balonização de hepatócitos), com ou sem fibrose.<sup>12</sup>

Estima-se que a prevalência da Dhgn seja 25% globalmente e 32% na América do Sul. É previsto que cerca de três a cinco por cento da população mundial apresente Ehna, sendo sua ocorrência fortemente associada a comorbidades metabólicas como obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e diabetes melito tipo 2 (DMT2).<sup>13</sup>

A definição clássica de Dhgn requer a exclusão de outras causas de doenças hepáticas e de um histórico de consumo excessivo de álcool. No entanto, no cenário clínico a definição precisa de consumo excessivo de álcool em pacientes com suspeita de Dhgn é incerta. Consensos recomendam que, para fins de elegibilidade para ensaios clínicos de Ehna, o consumo significativo de álcool seja definido como > 21 doses padrão por semana para homens e > 14 doses padrão por semana para mulheres durante um período de 2 anos anterior à histologia hepática basal.

Sendo assim, com base no fato de que a Dhgn pode coexistir com outras doenças hepáticas, incluindo hepatite viral e doenças autoimunes, somado à dificuldade de se avaliar o consumo de álcool a expressão “não alcoólica” não parece refletir com precisão a patogênese desta doença hepática heterogênea. Recentemente, especialistas chegaram ao consenso de que “doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica ou Mafld” pode ser uma definição mais apropriada e inclusiva.

O critério para o diagnóstico de Mafld seria: evidência de esteatose hepática (detectada por imagem, biomarcadores sanguíneos ou histologia hepática), associada a qualquer um ou mais dos seguintes: sobrepeso/obesidade, DM2, evidência de desregulação metabólica. Além da esteatose, ela compreende também a esteatohepatite (MeSH), a cirrose e o carcinoma hepatocelular.<sup>14</sup>

### 22.8.1.1 Patogênese

A Mafld é uma condição dinâmica que pode se apresentar como esteatose simples ou esteatose associada a processo inflamatório (esteatohepatite-Eh), sendo que esta inflamação pode permanecer em latência em um nível relativamente constante de atividade inflamatória ou causar fibrose progressiva que pode levar à cirrose (10% a 15% dos casos).

Embora a progressão da esteatose para esteatohepatite seja geralmente concebida como um processo sequencial, a heterogeneidade que existe em termos de repercussões clínicas desses dois subgrupos levou ao conceito de que a Mafld e a esteatohepatite podem corresponder a duas entidades diferentes.

A patogênese da Mafld é multifatorial e seu entendimento ainda é incompleto. Embora o conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao desenvolvimento da doença e sua progressão tenham crescido significativamente nos últimos anos, a contribuição exata dos fatores ambientais e genéticos, bem como de eventos extra e intra-hepáticos na determinação da doença ainda permanecem mal definidos.

Atualmente, a hipótese de múltiplos *hits* que implicam em uma miríade de fatores atuando de forma sinérgica ou sequencial em indivíduos com predisposição genética é a mais aceita.<sup>15</sup>

A homeostase lipídica hepática é rigidamente regulada por um sistema complexo de sinalização ativada por hormônios, fatores de transcrição e receptores nucleares, com a insulina desempenhando um papel central.

O acúmulo de triglicérides (Tg) é provavelmente o primeiro passo na fisiopatologia da Mafld e resulta de um desequilíbrio entre a síntese e a utilização do Tg que pode estar associado a alterações nas vias de sinalização de insulina no tecido adiposo e no fígado.

A resistência à insulina observada em pacientes com obesidade ou DMT2 leva ao aumento da lipólise no tecido adiposo que resulta em aumento do fluxo de ácidos graxos (Ag) não esterificados para o fígado, onde são captados pelos hepatócitos.

Ácidos graxos provenientes da dieta e sintetizados *De Novo* são as outras fontes de Ag hepáticos. Distúrbios na utilização dos Ag relacionados com diminuição na oxidação mitocondrial, alterações na síntese ou secreção de Vldl também podem contribuir para o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos.

O quadro inflamatório (Eh) se estabelece quando o influxo de Ag para o fígado ultrapassa a capacidade adaptativa dos hepatócitos, levando a produção de espécies reativas de oxigênio (Ros), stress do retículo endoplasmático rugoso, e consequente disfunção dos hepatócitos, processo denominado lipotoxicidade.

O dano hepatocelular ativa vias reguladoras da resposta imune e da apoptose que podem levar à morte celular, o que constitui o principal mecanismo patogênico (DAMPs) que poderá levar à ativação das células de Kupffer e células de Ito (Células estreladas) que irão promover a migração de células inflamatórias e deposição de matriz extracelular no interstício, com consequente fibrose e posterior cirrose hepática.

O acúmulo transitório de ácidos graxos na forma de triglicerídeos, o componente primário da esteatose, pode ser um mecanismo de adaptação ou proteção dos hepatócitos, e não parte do mecanismo patogênico da doença. Sendo assim, a intensidade da esteatose não está diretamente relacionada com a intensidade da lesão hepática.

O tipo específico de lipídeos lipotóxicos que promove a lesão celular que leva ao fenótipo de esteatohepatite ainda não está definido. Possíveis candidatos são diacilglicerol, ceramidas, fosfatidilcolina e colesterol (Figura 10).

Como a microbiota intestinal está associada a tipo de alimento consumido, a dieta é considerada um importante modulador da microbiota intestinal. Pacientes com síndrome metabólica, caracterizada pela presença de obesidade, hiperglicemia e dislipidemia podem apresentar disbiose, definida como um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal.

A disbiose pode levar ao enfraquecimento das junções de oclusão nas células endoteliais intestinais, levando ao aumento da permeabilidade da mucosa e à translocação de lipopolissacarídeos (Lps) de bactérias Gram-negativas (PAMPs) para a circulação sistêmica. A ativação de receptores Toll-like (TLRs) por endotoxinas, especialmente Tlr-4, nas células de Kupffer leva a uma resposta pró-inflamatória, resultando em fibrogênese hepática.<sup>16</sup>

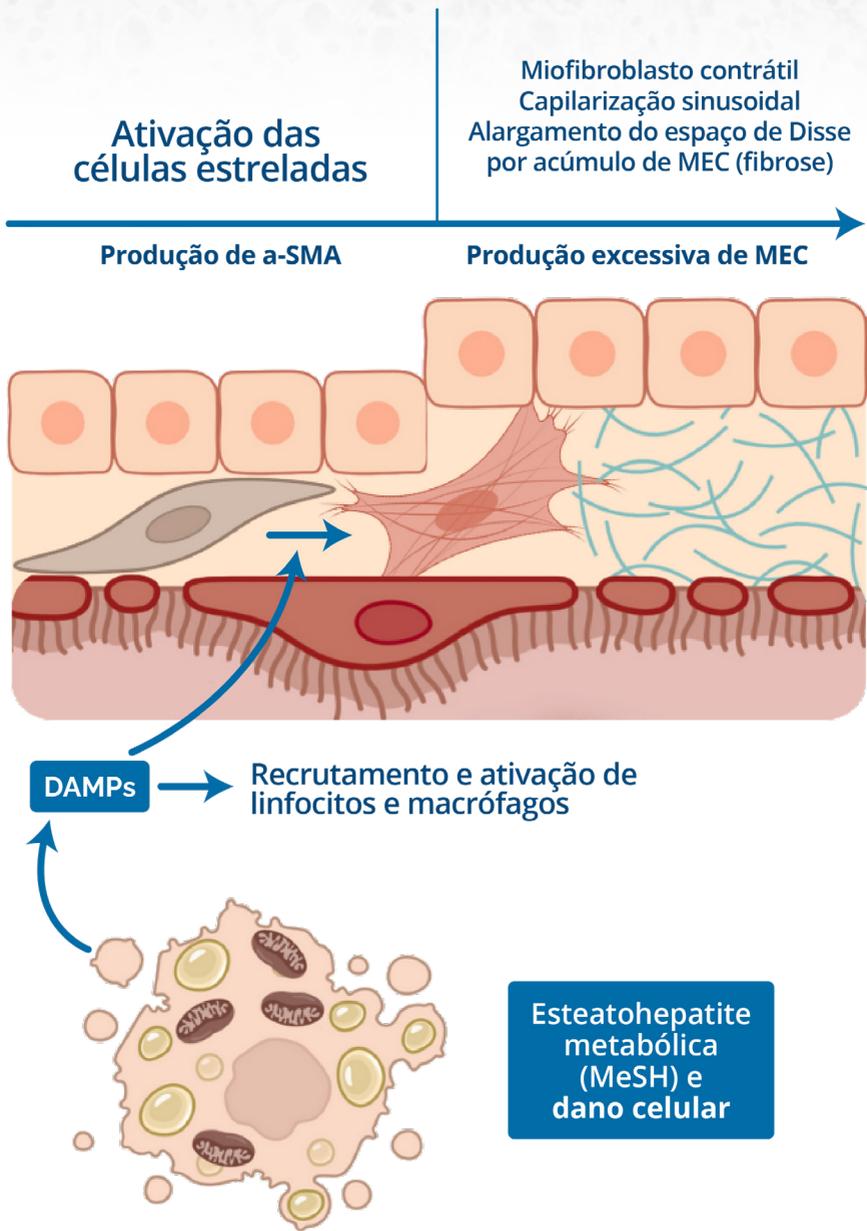


Figura 22.10: Esquema representativo da fibrose na doença hepática gordurosa metabólica.

### 22.8.1.2 Morfologia

Na esteatose hepática há o acúmulo de triglicérides (Tg) nos hepatócitos, que é clinicamente significativa quando acima de 5% do peso do fígado. Tal condição está associada com distúrbios metabólicos, hiperlipidemias, diabetes melito tipo II, obesidade, desnutrição, entre outros. Na forma macrovesicular da doença, um grande vacúolo de lipídio preenche o hepatócito empurrando o núcleo para a periferia. Na mediovesicular existem um ou mais vacúolos menores. Já na microvesicular, que é rara, inúmeros pequenos vacúolos preenchem o citoplasma conferindo, assim, um aspecto espumoso às células.

Há uma forma de graduação, a partir da esteatose médio e macrovesicular. O fígado normal pode apresentar Tg em até 5% dos hepatócitos, sendo classificado como grau 0. No grau I esse percentual é menor que 33%; no grau II compreende entre 33 a 66%; e no grau III está acima de 66%. A esteatose, em geral, se distribui em um padrão próximo a zona I (pericentral) do ácino hepático, e quando abundante pode ser panacinar. Raramente se localiza na zona I (típico da Dhgna pediátrica) e caso a doença evolua para cirrose essa distribuição se dá de maneira irregular ou até mesmo desaparece.

Em pacientes adultos com Mash a inflamação lobular é mais comum e mais acentuada que a inflamação portal. É constituída de células mononucleares, células de Kupffer, microgranulomas com ou sem lipídios e por vezes associados a corpos apoptóticos. Agregados de neutrófilos são raros e tornam-se proeminentes apenas quando associados à presença de hialinos de Mallory-Denk. O grau da inflamação lobular tende a ser leve e quando acentuado deve ser avaliada a associação com outra causa (hepatite alcoólica). Inicialmente os focos de inflamação podem ser encontrados na zona três e podem se tornar difusos com a evolução da doença.

A balonização é a segunda característica mais importante para o diagnóstico da esteatohepatite, os hepatócitos apresentam citoplasma claro, não vacuolados, em formato de balão, com um “tamanho” = ou > 2x o tamanho de um hepatócito normal. Além disso, os hepatócitos balonizados tendem a ser vistos geralmente na zona três, onde eles são misturados com as fibras de colágeno perissinusoidal. Assim, a inflamação lobular e balonização são necessárias e suficientes para o diagnóstico de esteatohepatite em um quadro de esteatose hepática.<sup>17</sup>

A fibrose é uma característica importante da doença, pois intensidade da fibrose hepática é o único marcador histológico capaz de predizer, de forma independente, mortalidade devido a causas hepáticas, ou transplante hepático, independentemente da presença ou gravidade de outras características histológicas. Embora a esteatohepatite esteja sempre associada a algum grau de fibrose, a fibrose de qualquer estágio também pode estar presente na Mafld sem características de esteatohepatite.

Na Mafld, a fibrose assume um padrão distinto. Na lesão inicial, a fibrose começa como uma delicada deposição perissinusoidal de fibras de colágeno na zona 3. Em lesões mais avançadas, as fibras de colágeno podem circundar hepatócitos. A fibrose pericelular pode progredir para o desenvolvimento de fibrose periportal e posteriormente fibrose em ponte e cirrose. Mesmo em estágios avançados, a fibrose perissinusoidal densa pode ser uma pista para o diagnóstico e é a característica dominante, especialmente quando o diabetes está presente (Figura 11).

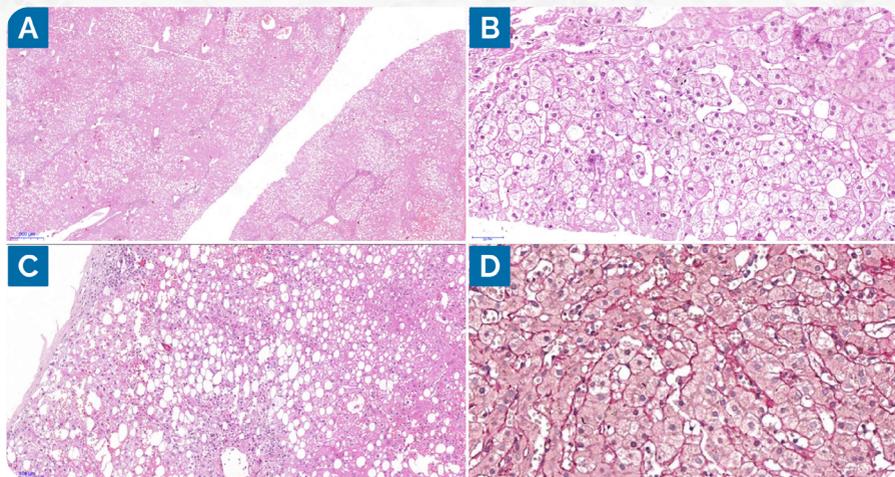


Figura 22.11: Aspecto microscópico de fígado com Mafld evidenciando (A) Esteatose (B) Balonização (C) Esteatohepatite (D) Fibrose perissinusoidal.

## 22.8.2 Doença hepática alcoólica

O consumo de álcool está fortemente associado a uma variedade de doenças hepáticas, conhecidas coletivamente como doenças hepáticas associadas ao álcool (Dha). Estas condições incluem desde a esteatose hepática simples até a esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).

O consumo excessivo de álcool é o fator de risco primário para o desenvolvimento de Dha, com uma forte relação dose-dependente e duração-dependente entre a quantidade de álcool ingerida e a probabilidade de desenvolver formas avançadas de Dha.

### 22.8.2.1 Diagnóstico

Apenas uma fração dos indivíduos que consomem álcool de forma crônica e acentuada desenvolvem cirrose, sugerindo que fatores genéticos e comorbidades, como a síndrome metabólica, desempenham papel significativo na variabilidade individual. Além disso, o consumo de álcool em padrões específicos, como o *binge drinking* (consumo de quantidade excessiva de álcool em período curto de tempo), pode aumentar o risco de translocação bacteriana e progressão acelerada da doença.<sup>18</sup>

Dha segue um padrão de progressão da doença bem reconhecido. O espectro da Dha começa com fígado gorduroso alcoólico (Ea), que é caracterizado por esteatose hepática (acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos). Alguns indivíduos irão progredir e desenvolver inflamação, lesão e balonização dos hepatócitos, histologicamente definida como esteatohepatite alcoólica (Eha).

A Eha pode progredir lentamente, com lesão hepática crônica e inflamação que eventualmente leva à fibrose progressiva e cirrose, que em última análise pode impulsionar o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Além dessa lenta progressão

crônica, indivíduos com Dha (com ou sem cirrose) com a forma de progressão rápida de Eha podem apresentar uma síndrome clínica aguda chamada hepatite alcoólica (Ha), que é associada a mau prognóstico. O quadro clínico de Ha na presença de cirrose é referida como doença crônica agudizada (Figura 12).

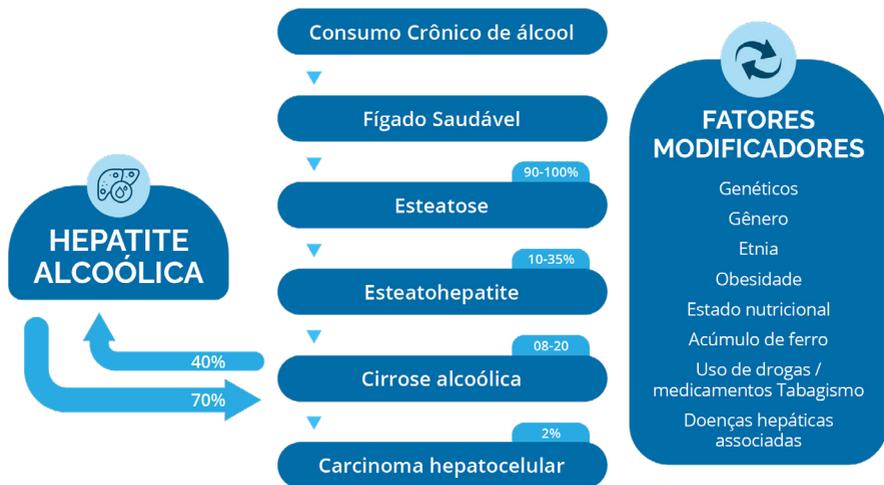


Figura 22.12: Esquema ilustrativo da epidemiologia da Dha.

### 22.8.2.2 Patogênese

a doença hepática gordurosa alcoólica (Dhga) é caracterizada pelo acúmulo de lipídios nos hepatócitos, resultante do metabolismo do etanol. O mecanismo fisiopatológico central envolve alterações no estado redox do hepatócito e na regulação de vias metabólicas dos ácidos graxos.

O etanol é metabolizado principalmente pela enzima álcool desidrogenase (Adh), localizada no citoplasma, que converte o etanol em acetaldeído, utilizando  $Nad^+$  como cofator, o que leva a um aumento na razão  $Nadh/Nad^+$  no hepatócito. Esse aumento inibe a oxidação dos ácidos graxos e favorece a lipogênese *De Novo* e o acúmulo de triglicérides no fígado, um processo conhecido como esteatose.

Quando o Sistema da Adh está saturado, é ativado também o sistema de oxidação microsossomal do etanol (Meos), principalmente a enzima P450 2E1 (CYP2E1), que gera espécies reativas de oxigênio (Ros), contribuindo para o estresse oxidativo e lesão celular. A atividade aumentada do CYP2E1 e a diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, como a Nrf2, exacerbam o estresse oxidativo, levando a inflamação, apoptose e morte celular.

Alterações mitocondriais também são significativas na DHGA. O aumento do  $Nadh$  inibe a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos e favorece a lipogênese *De Novo*, enquanto a disfunção mitocondrial contribui para a geração de radicais livres e estresse oxidativo. A disfunção mitocondrial e a alteração na biogênese mitocondrial, devido a mudanças epigenéticas induzidas pelo etanol, também são fatores críticos na progressão da doença.

Além disso, a lipólise no tecido adiposo, que é aumentada pelo consumo de álcool, fornece ácidos graxos livres ao fígado, contribuindo para a esteatose hepática (Figura 13).<sup>19</sup>

A microbiota intestinal desempenha um papel significativo na patogênese da doença hepática gordurosa alcoólica (DHGA) através do eixo intestino-fígado. O consumo de álcool pode induzir disbiose intestinal, alterando a composição e a função da microbiota, o que contribui para a progressão da DHGA. A disbiose pode aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de bactérias viáveis e produtos microbianos, como lipopolissacarídeos (Lps), para o fígado, onde promovem inflamação e danos aos hepatócitos.

A inflamação hepática é outro componente chave na progressão da DHGA. O aumento da permeabilidade intestinal pode levar a níveis elevados de endotoxinas na veia porta, ativando a resposta imune inata e promovendo a inflamação hepática através de cascatas de citocinas e estresse oxidativo.

A inflamação hepática, histologicamente definida como Eha, é desencadeada principalmente por PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) derivados do intestino e DAMPs (padrões moleculares associados a danos), liberados por hepatócitos lesados, que encontram seus receptores nas células de Kupffer ativando a resposta imune inata e promovendo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Além disso, aumento na resposta imune adaptativa induzida por neoantígenos (adutos de proteína com acetaldeído e Ros) pode contribuir ainda mais para a inflamação.<sup>20</sup>

Em suma, a ingestão persistente de álcool leva à ativação das células de Kupffer que, por sua vez, ativam as células estreladas que assumem um fenótipo miofibroblástico. Além disso, álcool, acetaldeído e Ros podem promover fibrogênese hepática ativando diretamente as CEH e estimulando as células imunológicas a produzir mediadores pró-fibrogênicos. Em acréscimo,, a inibição de várias vias antifibróticas mediada pelo álcool pode contribuir ainda mais para a fibrose hepática.

É importante ressaltar que as células natural killer (NK) podem matar CEHs ativadas ou produzir IFN $\gamma$ , que induz morte de CEH e parada do ciclo celular, ambos mecanismos que inibem a fibrogênese hepática. Processo esse que pode ser inibido pelo álcool. Se o processo de fibrogênese continuar, a arquitetura hepática será gravemente afetada levando à cirrose.<sup>21</sup>

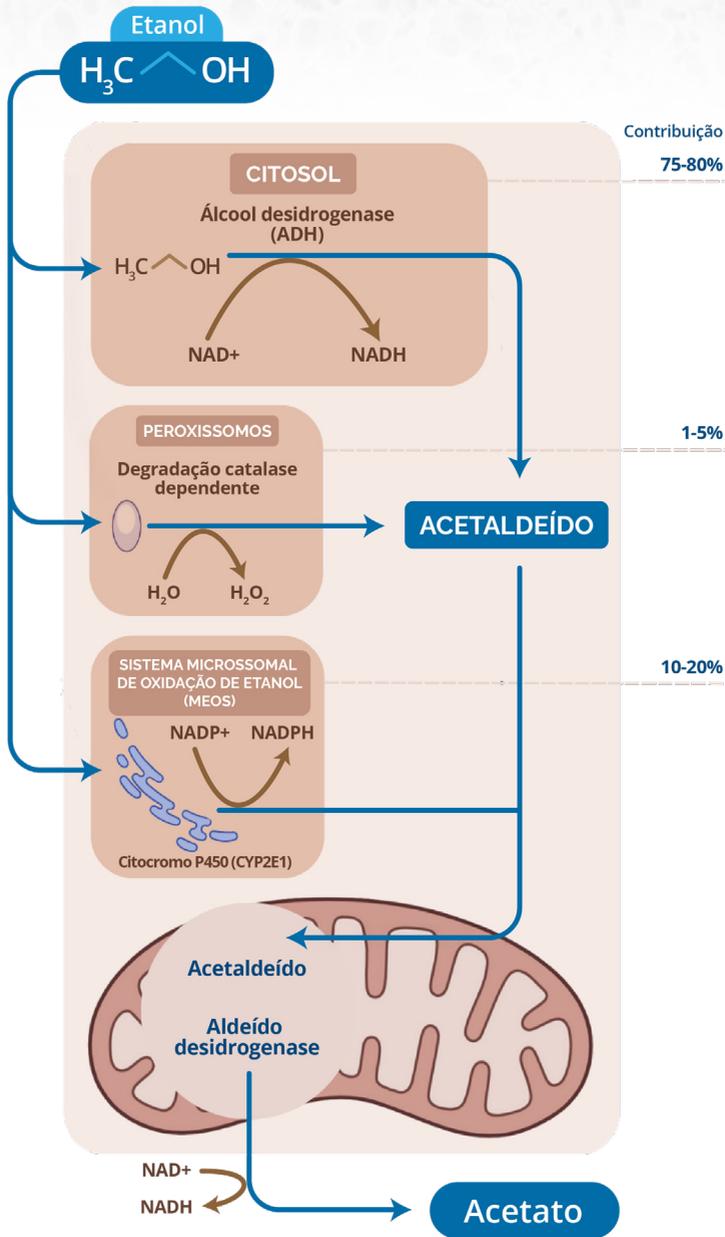


Figura 22.13: Esquema representativo do metabolismo do etanol no citoplasma do hepatócito.

### 22.8.2.3 Morfologia

Dha abrange um espectro de lesões, que vão desde esteatose simples até lesões inflamatórias progressivas e fibrose variável, de leve à cirrose.<sup>22</sup> A evidência histológica inicial de lesão hepática na forma de esteatose está presente em mais de 90% dos pacientes mesmo depois de alguns dias de consumo excessivo de álcool. A esteatose é uma degeneração celular definida pela presença de gotículas de lipídios (triglicerídeos) no citoplasma dos hepatócitos e é observada em uma variedade de doenças hepáticas.

Na Dha, a esteatose começa na zona centrolobular e progride em direção à zona periportal. Pode começar com pequenas gotículas lipídicas (esteatose microvesicular) que mais tarde podem se fundir em grandes gotículas de gordura que deslocam o núcleo para a periferia do hepatócito (esteatose macrovesicular).

A esteatose é graduada pela porcentagem de hepatócitos contendo gotículas lipídicas, sendo menor ou igual a 5% considerado normal e superior a 5% considerado patológico (degeneração gordurosa). Quando mais da metade dos hepatócitos apresentam esteatose, desenvolve-se fígado gorduroso. Na esteatose simples, a zona centrolobular e os tratos portais não apresentam fibrose ou infiltrado inflamatório, sendo um quadro reversível e raramente sintomático.

Em contraste com a esteatose simples, a esteato-hepatite é definida pela presença de lesão hepatocelular e inflamação. O modo predominante de lesão celular na Eha é a degeneração baloniforme dos hepatócitos devido a uma combinação de danos ao citoesqueleto e edema oncótico intracelular, eventualmente levando à morte dos hepatócitos. A apoptose de hepatócito também pode ocorrer.

Os hepatócitos balonizados são aumentados de volume, redondos e apresentam citoplasma limpo e reticulado, com persistência da localização central dos núcleos. Muitos hepatócitos balonizados contêm inclusões citoplasmáticas alongadas e eosinófilas, conhecidos como corpos de Mallory-Denk, às vezes formando um anel ao redor do núcleo (Figura 14).

A inflamação lobular na Eha é tipicamente rica em neutrófilos, que podem circundar os hepatócitos. (satelitose). A inflamação portal geralmente é mais leve do que o observado em outras formas de hepatite crônica, como hepatite viral, e pode conter uma mistura de linfócitos, neutrófilos, plasmócitos, eosinófilos e mastócitos. A esteatose (na maioria das vezes do tipo macrovesicular ou mista, mas às vezes com focos de esteatose microvesicular) está quase sempre presente na Eha, embora com intensidade variável e não é um requisito para um diagnóstico. Da mesma forma, a deposição de colágeno ao redor dos hepatócitos balonizados é geralmente proeminente (fibrose em tela de galinheiro).

Outras características histológicas descritas na Eha incluem em casos graves como na Ha a presença de reação ductular nos tratos portais e a presença do pigmento biliar nos hepatócitos, canalículos biliares e dúctulos, sinal de mau prognóstico.

A fibrose na Dha começa na zona centrolobular, com ativação de células estreladas levando à deposição de colágeno ao redor das vênulas centrais e, em seguida, estendendo-se para o espaço perivenular dos sinusóides formando uma rede de colágeno fino (reticular) ao redor dos hepatócitos individuais (fibrose perisinusoidal).

Esse padrão é melhor apreciado com o uso de uma coloração Tricrômica de Masson ou de Picrosirius Vermelho que coram o colágeno em azul brilhante ou vermelho, respectivamente. A fibrose progride e se estende aos tratos portais levando ao desenvolvimento de septos fibrosos que podem formar pontes entre veias centrais adjacentes, da zona centrolobular à periportal e entre tratos portais adjacentes.

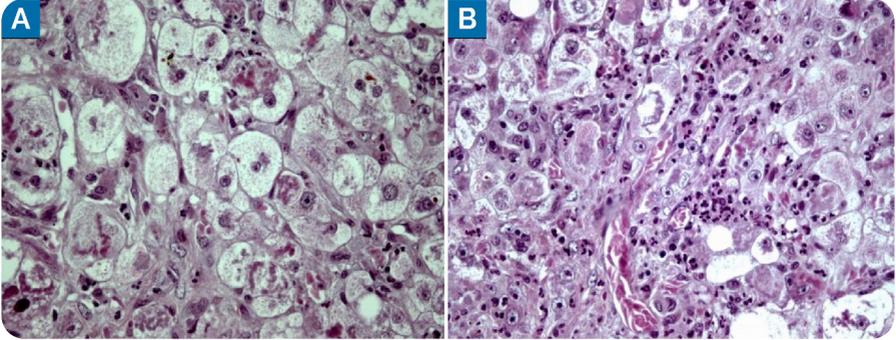


Figura 22.14: Aspecto microscópico de fígado com esteatohepatite alcoólica evidenciando (A) hepatócitos balonizados com inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (Hialino de Mallory-Denk) e (B) infiltrado inflamatório neutrofilico em torno de hepatócitos esteatóticos.

Finalmente, após anos de consumo acentuado e contínuo de álcool (tipicamente, >20 g ou 1-2 doses padrão diárias para mulheres e >60 g ou 3-4 doses padrão diária para homens), formam-se septos fibrosos completos que envolvem nódulos regenerativos de hepatócitos, definindo o estágio cirrótico da doença.

## 22.9 Doenças genéticas e da infância

### 22.9.1 Atresia Das Vias Biliares

A atresia de vias biliares é uma doença congênita rara que causa obstrução progressiva dos ductos biliares extra-hepáticos, levando à colestase neonatal, fibrose hepática e, se não tratada, à insuficiência hepática. Trata-se de uma condição que, apesar de seu início neonatal, pode ter consequências graves para a função hepática e é uma das principais indicações para o transplante de fígado em crianças.

A atresia de vias biliares afeta entre 1 em cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos, sendo ligeiramente mais prevalente em meninas. A doença é encontrada com maior frequência em populações asiáticas e afrodescendentes.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da atresia de vias biliares não são completamente compreendidos. Acredita-se que tanto fatores genéticos quanto ambientais (como por exemplo as infecções virais perinatais) desempenham um papel em sua formação.

O tratamento da atresia de vias biliares envolve tanto abordagens cirúrgica quanto farmacológicas. O principal tratamento cirúrgico é o procedimento de Kasai (portoenterostomia), que visa restabelecer o fluxo biliar diretamente do fígado para o intestino, substituindo as vias biliares obstruídas.

Esse procedimento é mais eficaz quando realizado nas primeiras semanas de vida, idealmente antes dos três meses de idade. No entanto, mesmo após o procedimento, muitos pacientes eventualmente necessitam de transplante de fígado devido à progressão para cirrose.

#### 22.9.1.1 Patogênese

Do ponto de vista fisiopatológico, a atresia de vias biliares resulta em um processo inflamatório progressivo e fibrose dos ductos biliares, que eventualmente leva à obstrução completa das vias biliares extra-hepáticas.

Como resultado, a bile não consegue ser excretada adequadamente do fígado para o intestino, causando colestase grave. O acúmulo de bile no fígado provoca inflamação crônica, que rapidamente evolui para fibrose e, sem intervenção, culmina em cirrose. O diagnóstico é geralmente feito nas primeiras semanas de vida, já que os sinais clínicos, como icterícia persistente, tornam-se evidentes logo após o nascimento.

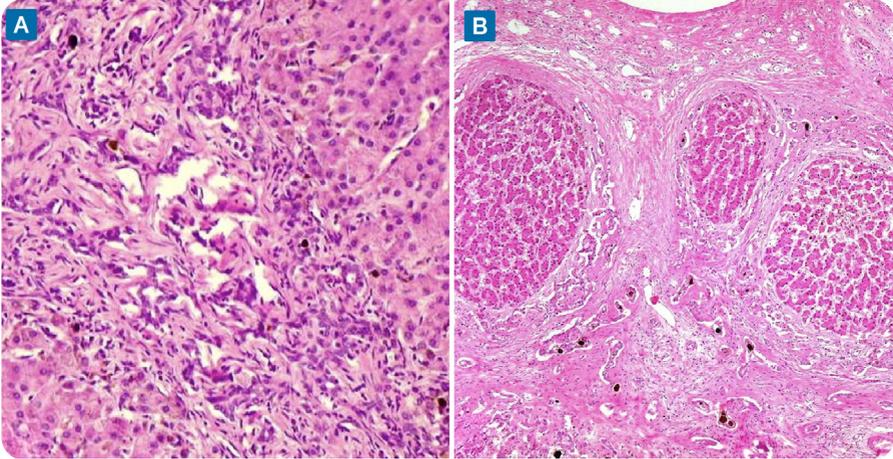
#### 22.9.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico de atresia de vias biliares é sugerido clinicamente pela presença de icterícia prolongada além das duas primeiras semanas de vida, fezes descoloradas (acólicas) e urina escura. A hepatomegalia é um achado frequente, e, em casos avançados, pode haver esplenomegalia secundária à hipertensão portal.

Os exames laboratoriais mostram elevação das bilirrubinas, principalmente da fração conjugada, e aumento das enzimas hepáticas, como a gama-glutamil transferase (Ggt) e a fosfatase alcalina, que indicam colestase.

Exames de imagem, como a ultrassonografia abdominal, podem revelar uma vesícula biliar pequena ou ausente, sendo um sinal indireto da obstrução biliar. No entanto, o diagnóstico definitivo geralmente requer uma colangiografia, seja percutânea ou intraoperatória, que demonstra a ausência ou bloqueio dos ductos biliares.

A biópsia hepática também é uma ferramenta diagnóstica importante, revelando na fase inicial um quadro biliar de padrão obstrutivo com proliferação de colangiólios, rolas de bile nos colangiólios proliferados, fibrose periportal e sinais de colestase intra-hepática (Figura 15A). Com o passar do tempo, a inflamação crônica e a fibrose associada levam à destruição gradual dos ductos biliares intra-hepáticos, resultando em ductopenia (Figura 15B).



**Figura 22.15:** (A) Corte histológico de parênquima hepático exibindo inflamação portal acentuada, com infiltrado inflamatório misto (linfócitos, plasmócitos e neutrófilos) e fibrose periportal. Observa-se proliferação de colangiólios. Há rolas de bile nos colangiólios proliferados e bilirrubinostase nos canaliculos biliares e nos hepatócitos. (B) Corte histológico de parênquima hepático exibindo cirrose hepática de padrão biliar associada à ductopenia.

## 22.9.2 Deficiência de alfa-1-antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina (DA1AT) é uma condição genética autossômica recessiva caracterizada pela produção inadequada da proteína alfa-1-antitripsina (A1AT), cuja função principal é inibir a elastase de neutrófilos, uma enzima que degrada o tecido conjuntivo.

Quando há deficiência dessa proteína, ocorre um desequilíbrio enzimático que pode levar a danos teciduais, afetando particularmente o fígado e os pulmões. Nos pulmões, a DA1AT resulta em enfisema, enquanto no fígado, a retenção da proteína anômala dentro dos hepatócitos desencadeia toxicidade, inflamação e fibrose hepática, levando à cirrose.

A prevalência da DA1AT é estimada entre 1 em cada 2.000 a 5.000 nascidos vivos, com a forma mais grave da doença ocorrendo em indivíduos homocigotos para o alelo Z (PiZZ), uma mutação genética que leva à produção de uma forma disfuncional da proteína. A distribuição geográfica varia, sendo mais comum em descendentes de europeus.

A doença é mais frequentemente diagnosticada na infância, quando os pacientes podem apresentar icterícia neonatal prolongada, mas o diagnóstico também pode ocorrer mais tarde na vida, quando surgem sinais de doença hepática crônica ou enfisema precoce.

O fator de risco primário para o desenvolvimento da DA1AT é genético e envolve mutações no gene SERPINA1, localizado no cromossomo 14, que codifica a A1AT. A forma PiZZ é a mais comum e está associada a um risco elevado tanto para doença hepática quanto para doença pulmonar. Outros fatores, como exposição ao tabaco e infecções respiratórias recorrentes, podem agravar o curso da doença, principalmente no que se refere à função pulmonar.

### 22.9.2.1 Patogênese

Mutações no gene SERPINA1 levam à produção anômala da alfa-1-antitripsina, uma glicoproteína que atua como inibidor de proteases, principalmente da elastase neutrofílica e a protease-3. Na doença pulmonar, com falta de inibição por proteases, ocorre um “ataque” destruindo fibras colágenas presentes nos septos alveolares.

No fígado, ocorre acúmulo de proteínas anômalas, levando à formação de inclusões citoplasmáticas visíveis na microscopia. Esse acúmulo desencadeia uma resposta inflamatória crônica, seguida de fibrose e, eventualmente, cirrose hepática.

### 22.9.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da DA1AT envolve a avaliação clínica de pacientes com sinais de icterícia neonatal persistente, hepatomegalia ou doenças respiratórias em adultos jovens. A dosagem de A1AT no soro é um teste laboratorial útil para o diagnóstico, sendo complementada por teste genético para identificar as mutações específicas no gene SERPINA1.

Além disso, exames de função hepática costumam revelar elevação de enzimas hepáticas, especialmente transaminases, nos pacientes que apresentam comprometimento hepático. A avaliação por exames de imagem pode incluir ultrassonografia abdominal, que pode revelar sinais de hepatomegalia e, em estágios avançados, cirrose.

A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico. O achado mais característico é a presença de inclusões citoplasmáticas redondas e eosinofílicas (com aparência de “glóbulos”) dentro dos hepatócitos (Figura 16A).

Essas inclusões são formadas pelo acúmulo da proteína A1AT e podem ser visualizadas com colorações especiais como o Pas (ácido periódico de Schiff) após digestão com diastase, que as destaca fortemente (Figura 16B) em lactentes, pode-se observar um padrão de hepatite neonatal. Com a progressão da doença é possível observar fibrose periportal e, em casos avançados, cirrose

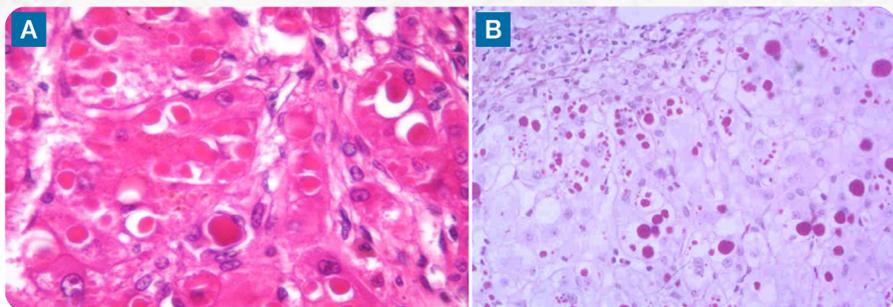


Figura 22.16: (A) Inclusões citoplasmáticas redondas e eosinofílicas (com aparência de “glóbulos”) dentro dos hepatócitos. (B) Coloração de Pas com diastase realçando os glóbulos de A1AT.

### 22.9.3 Doença de Wilson

A Doença de Wilson é uma desordem genética autossômica recessiva que resulta em acúmulo excessivo de cobre no corpo, principalmente no fígado, cérebro, olhos e rins.

O distúrbio é causado por mutações no gene *ATP7B*, responsável pela codificação de uma proteína que transporta cobre dentro dos hepatócitos para ser excretado na bile. A falha nesse mecanismo resulta em acúmulo tóxico de cobre, levando a danos teciduais progressivos.

A doença de Wilson afeta aproximadamente 1 em cada 30.000 indivíduos em todo o mundo, sendo detectada principalmente em crianças e adultos jovens.

A apresentação clínica pode variar de acordo com a idade e o órgão mais afetado. No grupo pediátrico, a manifestação inicial tende a ser hepática, com sinais de hepatite, enquanto adultos jovens geralmente apresentam sintomas neurológicos e psiquiátricos, como tremores, distúrbios de movimento e mudanças de comportamento.

#### 22.9.3.1 Patogênese

A fisiopatologia da doença de Wilson é complexa e resulta da disfunção da ATPase, cuja produção está reduzida ou ausente. Essa deficiência compromete a excreção biliar do cobre e sua incorporação à apoceruloplasmina, impedindo a formação da ceruloplasmina, principal transportadora desse metal na circulação. Como consequência, o cobre se acumula progressivamente nos hepatócitos, levando a estresse oxidativo, inflamação e dano celular, podendo evoluir para fibrose e cirrose.

Conforme a capacidade de armazenamento hepático é excedida, o cobre é liberado para a corrente sanguínea, depositando-se em outros órgãos, especialmente nos gânglios da base cerebral, onde causa danos neurológicos graves. O anel de Kayser-Fleischer, uma descoloração característica ao redor da córnea devido ao acúmulo de cobre, é um sinal clínico clássico.

#### 22.9.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Wilson baseia-se na combinação de achados clínicos e laboratoriais. Clinicamente, pacientes jovens com sintomas de hepatite crônica, cirrose ou sintomas neurológicos atípicos devem ser investigados para a doença de Wilson.

Laboratorialmente, os níveis de ceruloplasmina sérica, a principal proteína transportadora de cobre, estão baixos na maioria dos casos. A excreção urinária de cobre de 24 horas está elevada e os níveis de cobre hepático, medidos em biópsias de fígado, confirmam o acúmulo excessivo. Testes genéticos podem ser realizados para identificar mutações no ATP7B, auxiliando no diagnóstico definitivo.

A biópsia hepática revela um padrão histológico variável, que pode incluir doença hepática esteatótica (Figura 17A), hepatite crônica ativa e, nos casos mais avançados, cirrose. Achados adicionais incluem a presença de inclusões características e corpos de Mallory-Denk, sugerindo danos oxidativos resultantes do acúmulo de cobre. Os depósitos de cobre podem ser realçados por uma coloração histoquímica especial denominada rodanina (Figura 17B).

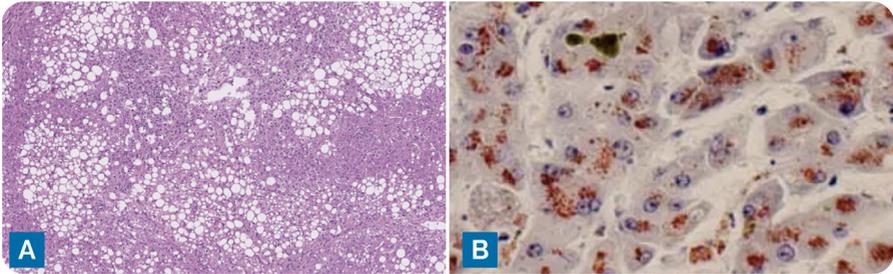


Figura 22.17: (A) Paciente portador de doença de Wilson com quadro de esteato-hepatite; (B) Coloração histoquímica especial de rodanina evidenciando depósitos de cobre no tecido.

## 22.9.4 Hemocromatose hereditária

a hemocromatose Hereditária (Hh) é uma desordem genética autossômica recessiva que leva ao acúmulo excessivo de ferro no corpo, principalmente no fígado, coração, pâncreas e outros órgãos. Afeta cerca de 1 em cada 200 a 500 pessoas de ascendência europeia. A maioria dos casos ocorre em indivíduos homocigotos para a mutação C282Y no gene Hfe.

Os sintomas geralmente aparecem na idade adulta, com manifestações mais comuns em homens entre 40 e 60 anos, já que mulheres tendem a apresentar sintomas mais tarde devido à perda regular de ferro por meio da menstruação e gravidez.

O principal fator de risco para o desenvolvimento da hemocromatose hereditária é a herança de duas cópias mutadas do gene Hfe (homocigose para C282Y), embora indivíduos heterocigotos (com uma única mutação) possam desenvolver a doença em grau menor. Outras mutações, como a H63D, também podem estar envolvidas, especialmente quando combinadas com a C282Y.

### 22.9.4.1 Patogênese

O processo fisiopatológico da hemocromatose hereditária envolve a absorção aumentada de ferro no intestino delgado e sua subsequente deposição em vários tecidos do corpo. No fígado, o excesso de ferro provoca inflamação crônica, seguida de fibrose e, eventualmente, cirrose. O acúmulo de ferro no pâncreas pode levar à disfunção pancreática e ao desenvolvimento de diabetes, enquanto o ferro nos cardiomiócitos pode resultar em cardiomiopatia. Outros órgãos, como as articulações, podem desenvolver depósitos de ferro, levando a artrite.

#### 22.9.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico da hemocromatose hereditária é sugerido pela presença de sinais e sintomas inespecíficos, como fadiga crônica, dor abdominal, hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentação cutânea, muitas vezes descrita como “bronzeado”. O diagnóstico laboratorial se baseia na medição de parâmetros de ferro, com aumento da saturação da transferrina e ferritina sérica.

O teste genético pode confirmar a presença de mutações no gene Hfe, especialmente nas mutações C282Y e H63D. A avaliação por exames de imagem pode incluir ressonância magnética para medir a sobrecarga de ferro em órgãos como o fígado e o coração, utilizando técnicas de relaxometria (T2\*), que quantificam indiretamente o depósito de ferro.

A biópsia hepática pode ser realizada em casos de suspeita de fibrose avançada ou cirrose e também é usada para quantificar o conteúdo de ferro no fígado. Os depósitos de ferro são identificados na coloração histoquímica convencional de hematoxilina e eosina, mas o uso de colorações histoquímicas especiais como Perls facilita a observação do depósito.

A deposição ocorre preferencialmente nos hepatócitos, especialmente na região periportal (zona 1) havendo um gradiente decrescente de deposição em direção à região centrolobular (Figura 18). Nos casos mais graves, os depósitos podem ser observados no epitélio dos ductos biliares originais e na parede de vasos sanguíneos.

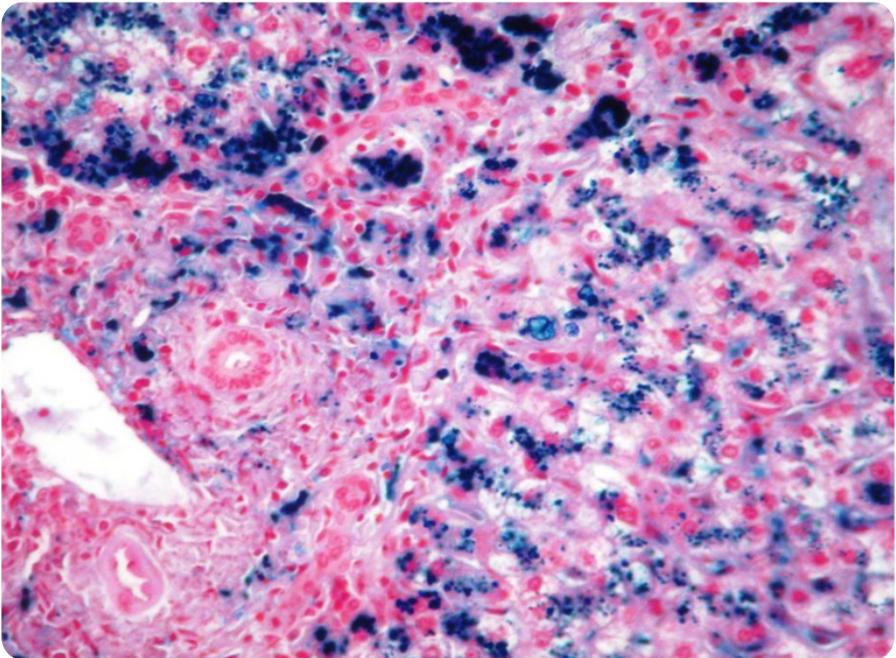


Figura 22.18: Coloração histoquímica especial (Perls) evidenciando depósitos de ferro especialmente no compartimento hepatocitário em zona 1.

### 22.9.5 Colestases progressivas familiares intra-hepáticas

as colestases progressivas familiares intra-hepáticas (Pfic) são um grupo de doenças genéticas raras, caracterizadas por disfunção do transporte de bile nos hepatócitos, resultando em colestase crônica e progressiva desde a infância. São classificadas em três tipos principais: Pfic tipo 1, Pfic tipo 2 e Pfic tipo 3, com base nas mutações genéticas subjacentes e nas características clínicas e laboratoriais. A doença resulta em falência hepática progressiva e é uma das principais indicações para transplante hepático em crianças.

A prevalência exata das PFICs é desconhecida, mas a condição é rara, afetando aproximadamente 1 em cada 50.000 a 100.000 nascidos vivos. A doença pode se manifestar nos primeiros meses de vida, com icterícia persistente, prurido intenso e atraso no desenvolvimento.

O principal fator de risco para o desenvolvimento das PFICs é a herança de mutações autossômicas recessivas em genes específicos relacionados ao transporte de bile. No Pfic tipo 1 as mutações ocorrem no gene ATP8B1, enquanto no Pfic tipo 2 o gene mutado é o ABCB11, que codifica a bomba biliar de exportação de sais biliares. Já no Pfic tipo 3, as mutações afetam o gene ABCB4, responsável pela codificação da proteína MDR3 que transporta fosfolipídios para a bile.

#### 22.9.5.1 Patogênese

Os processos fisiopatológicos das PFICs variam de acordo com o tipo. No Pfic tipo 1, o defeito no ATP8B1 leva à incapacidade dos hepatócitos de manter a polaridade adequada, resultando em disfunção global do transporte biliar.

No Pfic tipo 2, o defeito na bomba de sais biliares leva ao acúmulo tóxico de sais biliares dentro dos hepatócitos, causando inflamação e danos hepatocelulares. No Pfic tipo 3, a deficiência na secreção de fosfolipídios resulta em bile com baixa proteção para os dutos biliares, levando a danos colangiopáticos. Todos os tipos resultam em colestase progressiva, com evolução para cirrose e insuficiência hepática.

#### 22.9.5.2 Diagnóstico

O diagnóstico das PFICs baseia-se na combinação de achados clínicos e exames laboratoriais. Crianças com Pfic apresentam icterícia persistente desde os primeiros meses de vida, prurido refratário e sinais de falência hepática precoce. Os níveis de bilirrubina estão elevados, assim como as enzimas hepáticas (Ggt e transaminases), embora a Ggt possa ser normal em casos de Pfic tipo 1 e 2, o que diferencia essas formas de outras colestases.

Testes genéticos são essenciais para confirmar o diagnóstico e identificar a mutação específica responsável. Os exames de imagem, como ultrassom e elastografia hepática, podem demonstrar sinais de fibrose hepática e hipertensão portal.

Em alguns casos, a biópsia hepática pode ser indicada para avaliar o grau de fibrose e colestase, além de demonstrar proliferação de ductos biliares e depósitos de bile. A biópsia hepática nas PFICs revela características típicas, como colestase canalicular.

## 22.10 Doenças autoimunes

### 22.10.1 Hepatite Autoimune

A hepatite autoimune (Hai) é uma doença necroinflamatória imunomediada, com etiologia ainda não completamente esclarecida, caracterizada por inflamação hepatocelular progressiva, que pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática, se não tratada adequadamente.<sup>23</sup>

Afeta predominantemente mulheres, em uma proporção de 4 a 6 mulheres para cada homem, e é mais frequentemente diagnosticada em mulheres entre os 40 e 50 anos de idade; entretanto pode ocorrer em qualquer faixa etária, incluindo crianças e idosos. A idade de apresentação está relacionada ao subtipo da doença. A Hai tipo 1 tem uma distribuição bimodal e é mais frequente entre 10 e 25 anos e entre 45-70 anos. A Hai tipo 2 ocorre em adolescentes e crianças menores de 15 anos.<sup>24</sup> Diferenças geográficas também são observadas. Em países asiáticos e da América Latina, a prevalência e incidência parecem ser menores, o que pode estar relacionado à subnotificação, ao diagnóstico tardio ou a variações genéticas e ambientais.

Os dois principais fatores predisponentes da hepatite autoimune (Hai) são a predisposição genética e os fatores ambientais. A suscetibilidade à Hai está fortemente associada a determinados alelos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), especialmente HLA-DRB103 e HLA-DRB104, sendo que indivíduos portadores desses alelos apresentam maior risco de desenvolver a doença, além de haver uma tendência familiar em muitos casos. No entanto, fatores ambientais também desempenham um papel importante no desencadeamento da Hai em indivíduos geneticamente predispostos. Infecções virais, como as causadas pelos vírus Epstein-Barr e hepatite A, assim como certos medicamentos, podem atuar como gatilhos, induzindo uma inflamação hepática inicial que, em pessoas suscetíveis, pode evoluir para uma resposta autoimune sustentada.

#### 22.10.1.1 Patogênese

Na Hai, diferentes processos fisiopatológicos ocorrem simultaneamente, resultando em inflamação, morte celular, fibrose e tentativas de regeneração hepática.

A inflamação pode se manifestar de forma aguda, levando a quadros de hepatite fulminante em 25-75% dos casos mas, na maioria das vezes, a doença é diagnosticada em um contexto de inflamação crônica.

A resposta imunológica é mista, envolvendo tanto componentes celulares quanto humorais. O processo inflamatório é caracterizado por infiltração dos espaços porta por linfócitos T CD4+ e T CD8+, que liberam citocinas e induzem respostas imunes do tipo Th1 e Th2. Como consequência, ocorre ataque aos hepatócitos e ativação de plasmócitos, responsáveis pela secreção de autoanticorpos.

Embora esses autoanticorpos sejam marcadores importantes da doença, não parecem estar diretamente envolvidos na destruição tecidual, funcionando mais como indicadores de uma desregulação imunológica. Na fase aguda e inicial da doença, predominam células linfomononucleares.

A lesão hepática na Hai é caracterizada por necrose hepatocelular, especialmente ao redor dos espaços porta, na zona periportal (zona 1). Em casos mais graves, pode ocorrer necrose na região centrolobular, com formação de pontes que conectam diferentes áreas de inflamação. Embora sejam observados hepatócitos apoptóticos, a forma predominante de morte celular é a necrose, que se destaca em respostas inflamatórias agudas e crônicas severas.

Como consequência da inflamação persistente, há ativação das células estreladas hepáticas, responsáveis pela deposição de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, levando ao desenvolvimento de fibrose. Inicialmente, essa fibrose é periportal, mas, com a progressão da doença, pode evoluir para fibrose em ponte e, eventualmente, para cirrose com remodelamento arquitetural do fígado.

O fígado possui uma notável capacidade regenerativa e, com a introdução do tratamento adequado, em alguns casos, pode ocorrer regressão da fibrose. No entanto, as tentativas de regeneração hepatocelular nem sempre são suficientes para compensar o dano hepático, o que pode levar à perda permanente da função hepática.

### 22.10.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da Hai envolve a integração de dados clínicos, laboratoriais e histológicos e um diagnóstico “provável” ou “definitivo” depende da somatória de pontos atribuídos a um conjunto de variáveis laboratoriais e histológicas proposto pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (**quadro 6**).<sup>25</sup> É importante ressaltar que a Hai é um diagnóstico de exclusão e, portanto, outras causas de hepatite, como infecções virais e hepatotoxicidade, devem ser descartadas.

Uma fração significativa de pacientes assintomáticos (25-34% dos casos) pode ser diagnosticada de forma incidental, devido a elevações de enzimas hepáticas detectadas em exames de rotina. Quando os sintomas estão presentes, eles podem ser inespecíficos (85% dos casos) e os pacientes podem apresentar fadiga (sintoma mais comum), dor abdominal, artralgia, náuseas, perda do apetite e icterícia. Em casos de doença crônica em fase avançada, a distorção arquitetural do fígado pode ser observada em exames de imagem e sinais de hipertensão portal podem ser observados (ascite e varizes esofágicas, dentre outros).

Os exames laboratoriais são essenciais para o diagnóstico e monitoramento da Hai. Os achados incluem aumento das transaminases (ALT e AST), elevação da bilirrubina (em casos agudos ou mais avançados) e níveis elevados de imunoglobulina G (IgG). O diagnóstico também é fortemente apoiado pela presença de autoanticorpos (**quadro 7**). Os mais comuns são os anticorpos antinúcleo (ANA) com padrões homogêneo e pontilhado, o anticorpo antímúsculo liso (Aml), os anticorpos contra a fração microsossomal de fígado e fim Tipo 1 (Lkm-1), o anticorpo anticitosol hepático tipo 1 (anti-CH1) e o antígeno solúvel hepático (Sla).<sup>26</sup> A detecção dos autoanticorpos ajuda a diferenciar a Hai de outras hepatites crônicas, mas a ausência deles não exclui o diagnóstico.

Embora os exames de imagem não sejam essenciais para o diagnóstico da Hai, eles são importantes para excluir outras causas de lesão hepática, como tumores, doenças biliares e obstrução vascular. Os principais exames de imagem incluem: ultrassonografia abdominal (útil para detectar alterações hepáticas difusas ou focais e sinais de cirrose), eletrografia hepática que (utilizada para avaliar a extensão da fibrose hepática) e a

ressonância magnética que, em casos selecionados, contribui para avaliar lesões hepáticas focais ou alterações biliares.

A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico, especialmente em casos de apresentações atípicas ou quando o quadro laboratorial e clínico não é conclusivo e para o acompanhamento de pacientes tratados. A biópsia adequada permite avaliar a extensão da fibrose (estadiamento) e o grau de atividade inflamatória (graduação), orientando o tratamento e o prognóstico.

### 22.10.1.3 Achados histológicos

Os achados histológicos na HAI são fundamentais para reforçar ou para excluir a hipótese clínica. O infiltrado inflamatório é predominante linfoplasmocitário, rico em plasmócitos (Figura 19A) e ocupa e distende os espaços porta. Pode ser observada importante atividade inflamatória lobular com áreas de necrose confluyente ou pan-acinar.

Frequentemente, observa-se hepatite de interface, sendo que este achado se refere à permeação das células inflamatórias nas camadas de hepatócitos adjacentes ao espaço porta com destruição dos hepatócitos periportais e irregularidade da placa limitante (Figura 19B).

Necrose em ponte pode estar presente e é um padrão de morte celular em que áreas de necrose se conectam, formando “pontes” entre diferentes regiões. Essas áreas necróticas podem ligar duas veias centrais (zonas centrolobulares), dois tratos portais, ou até mesmo uma veia central e um trato portal.

Esse padrão é frequentemente observado em casos de hepatites graves, como na hepatite autoimune, hepatite viral e em algumas formas de hepatite induzida por medicamentos. A presença de necrose em ponte indica uma destruição significativa do parênquima hepático, que, se não tratada, pode evoluir para fibrose e cirrose.

As rosetas hepatocelulares são marcadores histológicos e são resultado do processo de regeneração após lesão hepática significativa. Não são exclusivas da Hai e podem ocorrer em qualquer quadro com inflamação lobular intensa (Figura 19C). Emperipolesse é frequentemente observada em casos de Hai com importante atividade inflamatória e reflete a intensa resposta imunológica contra os hepatócitos (Figura 19D).

A fibrose hepática é comum nos estágios mais avançados da Hai. Inicialmente, a fibrose é periportal, mas pode progredir para fibrose em ponte e para cirrose. É importante ressaltar que à medida que a fibrose avança com a progressão da doença, a atividade necroinflamatória se reduz. Uma das principais causas de cirrose criptogênica é a hepatite autoimune “burn-out”.<sup>27</sup> A figura 20 sumariza de modo esquemático as alterações histológicas principais na Hai (em sua fase crônica).

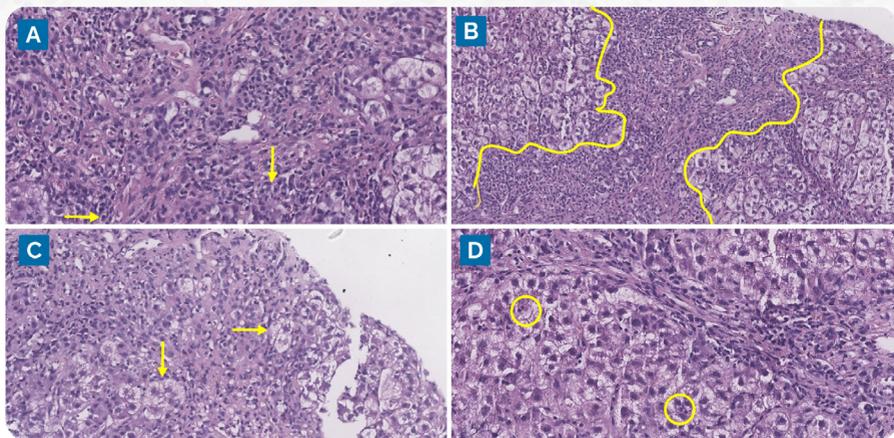
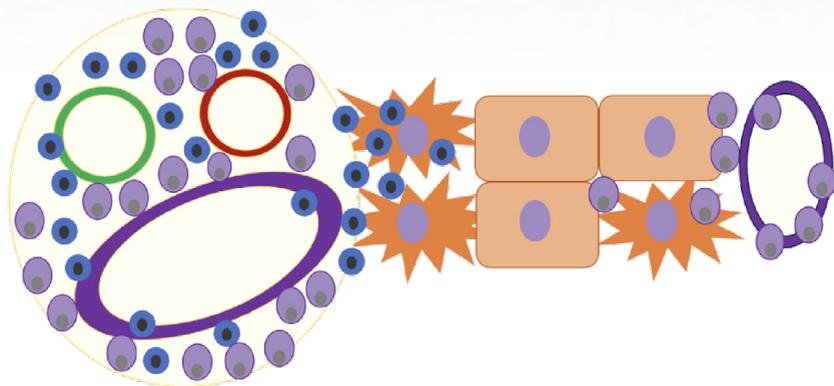


Figura 22.19: (A) Espaços porta expandidos por infiltrado inflamatório linfomononuclear com grande quantidade de plasmócitos (seta); (B) Intenso infiltrado inflamatório (área entre os contornos amarelos) com permeação da placa limitante e destruição de hepatócitos evidenciando irregularidade do limite entre espaço porta e parênquima (contornos amarelos), caracterizando hepatite de interface; (C) Rosetas hepatocitárias (setas) secundárias à intensa atividade regenerativa do lobo hepático; (D) Linfócitos no interior do citoplasma de hepatócitos caracterizando a emperipoese (círculo amarelo).



## Legenda

	Espaços porta		Linfócito
	Ducto biliar		Plasmócito
	Artéria hepática		Eosinófilo
	Ramo venoso portal		Neutrófilo
	Veia centrolobular		Hepatócito
	Granuloma		Hepatócito agressivo

Figura 22.20: Representação esquemática das alterações histológicas observadas na hepatite autoimune (fase de cronicidade).

**Quadro 6 - Sistema de Escore Simplificado para o Diagnóstico de Hepatite Autoimune (2008).**

Variável	Resultado	Pontuação
Ana ou Aml	≥1/40	1
Ana ou Aml	≥1/80	1
Lkm-1	≥1/40	2
Sla	Positivo	
IgG	> limite superior da normalidade	1
	> 1,1x limite superior da normalidade	2
Histologia	Compatível com Hai #	1
	Típica de Hai*	2
Hepatite viral	Ausente	2
Diagnóstico provável = 6		
Diagnóstico definitivo ≥ 7		

#Achados histológicos compatíveis: hepatite crônica com infiltrado linfocitário sem todos os achados considerados típicos.

\*Achados histológicos típicos? Hepatite de interface, infiltrado portal linfoplasmocitário com extensão para o lóbulo, emperipolose e rosetas.

**Quadro 7 - Autoanticorpos Associados aos Subtipos de Hepatite Autoimune.**

Autoanticorpo	Subtipo de Hai	Comentário
Ana (Anticorpo Antinuclear)	Hai Tipo 1	Autoanticorpo comum na Hai tipo 1.
Aml (Anticorpo contra Músculo Liso)	Hai Tipo 1	Marcador importante da Hai tipo 1, frequentemente usado no diagnóstico.
Anti-LKM1 (Anticorpo contra Fígado-Rim Tipo 1)	Hai Tipo 2	Característico da Hai tipo 2, mais comum em crianças e adolescentes.
Anti-CH1 (Anticorpo contra o Citossol Hepático 1)	Hai Tipo 2	Presente em Hai tipo 2, aumentando a sensibilidade diagnóstica.
Anti-Sla/Lp (Antígeno Solúvel Hepático/Antígeno Fígado-Pâncreas)	Hai Tipo 1 (anteriormente Tipo 3)	Anticorpo altamente específico para Hai, agora considerado parte do tipo 1.
Anti-LKM3 (Anticorpo contra Fígado-Rim Tipo 3)	Não especificamente associado	Raro, presente em alguns casos de Hai associada a infecções virais.
pANCA (Anticorpo Antineutrófilico Citoplasmático Perinuclear)	Hai Tipo 1	Pode ser encontrado na Hai tipo 1, frequentemente associado a outras doenças autoimunes.

### 22.10.2 Colangite esclerosante primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática, caracterizada por inflamação crônica das vias biliares intra-hepáticas e extra-hepáticas com fibrose progressiva, tendo como consequências a cirrose de padrão biliar ou mais raramente o colangiocarcinoma.

A Cep é uma doença rara, com prevalência estimada em 1 a 16 casos por 100.000 pessoas. Afeta predominantemente homens jovens, com uma proporção de 2:1 em relação às mulheres. A doença está fortemente associada à colite ulcerativa, presente em até 70% dos casos. Estudos relatam aumento na incidência do colangiocarcinoma globalmente.

Os fatores predisponentes para a colangite esclerosante primária incluem tanto a predisposição genética quanto fatores ambientais. Estudos indicam que indivíduos com um parente de primeiro grau diagnosticado com a doença apresentam um risco aumentado de desenvolvê-la.<sup>29</sup> Além disso, há uma associação com genes do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), especialmente HLA-B8 e DR3, bem como com polimorfismos genéticos em loci relacionados à imunidade inata e adaptativa.<sup>30</sup> Entre os fatores ambientais, infecções causadas por bactérias ou outros patógenos, que entram na circulação portal através de uma mucosa intestinal permeável, têm sido sugeridas como possíveis desencadeadores da doença. A disbiose intestinal também tem sido proposta como um fator relevante, especialmente considerando a forte associação da colangite esclerosante primária com doenças inflamatórias intestinais.<sup>31</sup>

As principais complicações relacionadas à progressão da CEP estão resumidas no **quadro 8**.

#### Quadro 8 - Complicações relacionadas à colangite esclerosante primária.

Complicação	Descrição
Colangiocarcinoma	Ocorre em cerca de 10-15% dos pacientes com Psc. É uma das principais causas de morte.
Cirrose hepática	Consequência final da fibrose hepática progressiva, levando à insuficiência hepática.
Colangite bacteriana recorrente	Episódios de infecção das vias biliares, mais comuns em pacientes com estenoses graves.
Osteoporose	Comum em pacientes com colestase crônica devido à má absorção de vitamina D.
Deficiência de vitaminas lipossolúveis	Ocorre por má absorção de vitaminas A, D, E e K devido à colestase.
Colite ulcerativa	Associação frequente; pode complicar com câncer colorretal.

#### 22.10.2.1 Patogênese

A CEP é considerada uma doença imunomediada devido à detecção de autoanticorpos. A resposta imune inata é considerada o primeiro evento na patogênese desta doença e observa-se um infiltrado inflamatório inicial misto, composto por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos, mais intenso ao redor dos ductos biliares. Posteriormente, células inflamatórias como macrófagos, células dendríticas e células Nk, são ativadas e perpetuam a reação inflamatória. A imunidade adaptativa é caracterizada por resposta a antígenos peptídicos específicos não próprios ou autoantígenos processados, apresentados por meio de moléculas do Mhc de classe I e II em células apresentadoras de antígenos aos receptores de células T.

À medida em que ocorre atrofia progressiva do epitélio dos ductos biliares e destruição destes, há deposição de colágeno com obliteração progressiva do lúmen, deixando uma cicatriz fibrosa e comprimindo os demais elementos do espaço porta. A expansão fibrosa dos espaços porta é irregular e heterogênea, com formação de septos fibrovasculares

porta-porta que progridem para distorção arquitetural mais intensa, caracterizada por transformação nodular e cirrose de padrão biliar com aspecto típico de quebra-cabeça. A fibrose progressiva ao redor dos ductos biliares leva ao deslocamento do plexo capilar peribiliar e cria uma barreira à oxigenação. A isquemia arterial agrava a fibrogênese.<sup>32</sup>

### 22.10.2.2 Diagnóstico

Protocolos internacionais preconizam que a associação entre bioquímica hepática colestatática e características colangiográficas típicas, na ausência de outras causas identificáveis de colangite esclerosante secundária, seja suficiente para o diagnóstico de CEP.<sup>33</sup>

Muitos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e a doença é descoberta incidentalmente. Quando presentes, os sintomas incluem fadiga, prurido, dor abdominal, icterícia e episódios recorrentes de colangite.

Os testes laboratoriais mostram um padrão colestatático, com elevação de fosfatase alcalina (Fa) e de gama-glutamiltransferase (Ggt), além de níveis elevados de bilirrubina em estágios mais avançados. O padrão perinuclear dos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (p-Anca) pode estar presente, mas não é específico da CEP.

A colangiografia por ressonância magnética (Crm) é o exame de escolha para o diagnóstico, revelando estenoses multifocais e dilatações nas vias biliares intra-hepáticas e extra-hepáticas, características da CEP.

A biópsia hepática pode ser necessária para confirmar o diagnóstico em casos de CEP de pequenas vias biliares, para investigar sobreposição com outras doenças hepáticas autoimunes ou quando há hipótese de colangiocarcinoma associado.

### 22.10.2.3 Achados histológicos

Os achados histológicos estão relacionados à fase da doença. Ductos biliares menores e periféricos raramente são afetados (exceto na CEP de pequenos ductos). Nas fases iniciais, estão presentes edema e inflamação crônica com infiltrado inflamatório misto nos espaços porta, tipicamente discreta e centrada ao redor do epitélio biliar. Com a progressão da doença, são observadas reações ductulares e bilirrubinostases nos hepatócitos, nos canalículos biliares e nos colangiólolos. Os achados clássicos incluem fibrose periductal em forma de “casca de cebola” (Figura 21) e alterações degenerativas dos ductos biliares.

Em fases avançadas, ocorre atrofia progressiva do epitélio dos ductos biliares e obliteração do lúmen, deixando uma cicatriz fibrosa. Na cirrose, os nódulos hepatocitários regenerativos exibem um aspecto típico de quebra-cabeça, caracterizando a cirrose hepática de padrão biliar que frequentemente se associa à ductopenia. Os achados histológicos da CEP estão sumarizados na figura 22.

Não há um único sistema de estadiamento empregado na avaliação dos achados inflamatórios e arquiteturais da CEP. O escore mais empregado inclui os sistemas Scheuer-Ludwig (**quadro 9**), pois ele tem como foco principal a extensão da inflamação, da fibrose e das alterações estruturais nos ductos biliares. Alternativamente, o estadiamento pode ser baseado em escores não invasivos, como a elastografia transitória, que mede a rigidez hepática e correlaciona com o grau de fibrose.

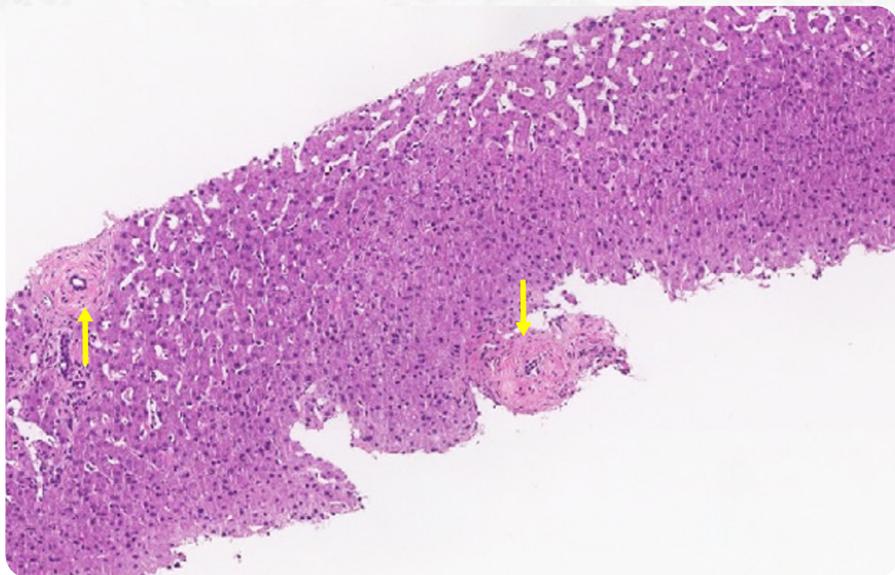
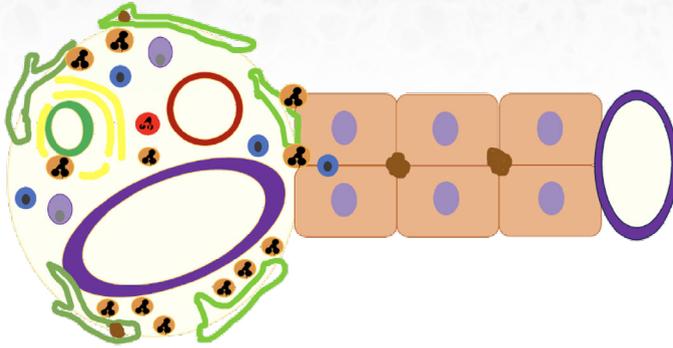


Figura 22.21: Fibrose periductal com padrão em "casca de cebola" (seta) representando achado histológico característico da colangite esclerosante primária.



### Legenda

	Espaços porta		Linfócito
	Ducto biliar		Plasmócito
	Artéria hepática		Eosinófilo
	Ramo venoso portal		Neutrófilo
	Veia centrolobular		Colangiólo
	Colestase		Fibrose periductal tipo casca de cebola

Figura 22.22: Representação esquemática dos achados histológicos observados na colangite esclerosante primária.

### Quadro 9 - Sistemas de estadiamento de Scheuer e Ludwig empregados para avaliar a gravidade e o estágio da colangite esclerosante primária.

Estadiamento	Scheuer	Ludwig
1 (Portal)	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida
2 (Periportal)	Reação ductular (fibrose periportal presente)	Inflamação periportal (fibrose periportal presente)
3 (Septal)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)
4 (cirrose)	Cirrose biliar	Cirrose biliar

#### 22.10.2.4 Diagnósticos diferenciais

a colangite esclerosante secundária refere-se a um grupo de doenças que acometem as vias biliares e apresentam características histológicas semelhantes às da colangite esclerosante primária, mas que possuem causas externas bem estabelecidas.

Entre os principais fatores responsáveis, destaca-se a obstrução biliar prolongada, que pode resultar de cálculos biliares, estenoses pós-cirúrgicas ou tumores obstrutivos. Além disso, infecções, como colangite piogênica recorrente, colangiopatia associada ao vírus da imunodeficiência humana adquirida (Hiv), colangite relacionada à Covid-19 e infecções parasitárias, também podem desencadear o processo de fibrose biliar.

A isquemia das vias biliares é outro fator relevante, pois a perfusão sanguínea inadequada pode levar à fibrose biliar secundária, especialmente em pacientes submetidos a transplante hepático ou em situações de choque prolongado.

Doenças inflamatórias, como a colangite IgG4, podem mimetizar a colangite esclerosante primária, embora apresentem peculiaridades histológicas, incluindo fibrose com padrão estoriforme, flebite obliterativa e infiltrado inflamatório rico em plasmócitos IgG4, além de responderem bem ao tratamento com corticosteroides.

Por fim, traumas ou cirurgias hepáticas prévias, como lesões biliares decorrentes de colecistectomia ou transplante hepático, podem levar à fibrose e à formação de estenoses, contribuindo para o desenvolvimento da colangite esclerosante secundária.

O diagnóstico diferencial entre CEP e colangite esclerosante secundária pode ser feito com base na história clínica, exames de imagem, e resultados de exames laboratoriais.

#### 22.10.3 Colangite biliar primária

a colangite biliar primária (CBP) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, coleostática, que, ao longo do tempo, destrói os pequenos ductos biliares intra-hepáticos.

Afeta predominantemente mulheres, em uma proporção de 9 a 10 mulheres para cada homem e é mais comum em indivíduos de meia-idade, geralmente entre 40 e 60 anos de idade. A prevalência mundial estimada varia entre 1,91 e 40,2 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 0,33 a 5,8 casos por 100.000 habitantes. Assim como em outras doenças autoimunes, a CBP é mais prevalente em populações de

ascendência europeia, com menores taxas observadas em populações asiáticas e latino-americanas.

A predisposição para CBP é atribuída a uma combinação de fatores genéticos e estímulos ambientais.<sup>34</sup> No que se refere à predisposição genética, a suscetibilidade está fortemente associada a polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade (HLA), particularmente os alelos HLA-DRB1\*08 e HLA-DQB1\*04.

Além disso, estudos sugerem que alterações em outros genes fora da região do HLA, como o gene que codifica receptor de interleucina-12 (IL12RB2), também estejam envolvidos. Os fatores ambientais mais importantes incluem infecções bacterianas e exposição a xenobióticos que têm sido implicados como potenciais gatilhos para a ativação do sistema imunológico nos indivíduos predispostos geneticamente. Entre os agentes propostos, estão a *Propionibacterium acnes* e a *Chlamydia pneumoniae*.

Pacientes com CBP podem apresentar complicações (**quadro 10**), incluindo osteoporose, hiperlipidemia, deficiências de vitaminas lipossolúveis (como as vitaminas A, D, E e K), neoplasias, disfunção cardíaca, colangite bacteriana e nefropatia colêmica (lesão renal causada pelo acúmulo de bile no sistema urinário).<sup>35</sup>

**Quadro 10 - Complicações da Colangite Biliar primária.**

Complicação	Descrição
Cirrose	Fibrose hepática avançada com nódulos regenerativos, levando à hipertensão portal e insuficiência hepática.
Prurido Intenso	Prurido crônico associado à retenção de ácidos biliares na pele.
Osteopenia e Osteoporose	Diminuição da densidade óssea devido à má absorção de vitamina D, aumentando o risco de fraturas.
Xantelasma e Xantomas	Depósitos de colesterol na pele, com xantomas nas articulações e xantelasma ao redor dos olhos.
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	Risco aumentado de câncer hepático em pacientes com CBP e cirrose, especialmente em homens.
Hipovitaminoses	Deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) devido à colestase prolongada.
Doenças Autoimunes Associadas	Associação frequente com doenças autoimunes, como síndrome de Sjögren, esclerodermia e tireoidite de Hashimoto.
Complicações Cardiovasculares	Risco aumentado de complicações cardiovasculares devido à dislipidemia associada à colestase.

### 22.10.3.1 Patogênese

os principais processos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da colangite biliar primária incluem inflamação crônica dos pequenos ductos biliares, colestase progressiva e fibrose. A inflamação ocorre devido à perda de tolerância ao autoantígeno mitocondrial Pdc-E2, o principal alvo do anticorpo antimitocôndria (AMA). Esse antígeno é expressado de maneira aberrante nas células epiteliais dos ductos biliares, desencadeando uma resposta autoimune que leva à destruição progressiva dessas estruturas. Como consequência, o fluxo biliar torna-se comprometido, resultando em colestase e retenção de sais biliares, os quais agravam o dano aos hepatócitos e intensificam a resposta inflamatória.

Esse processo inflamatório persistente favorece a deposição progressiva de colágeno, inicialmente restrita aos espaços porta, mas que pode evoluir com formação de septos fibrovasculares e, eventualmente, cirrose.

### 22.10.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da CBP é baseado na combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem, além de confirmação histológica em casos específicos e selecionados.<sup>36</sup>

Os sintomas da CBP podem ser inespecíficos e, quando presentes, mais frequentemente incluem fadiga, prurido, icterícia, xantelasmas e xantomias. Nos estágios mais avançados de fibrose, sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal, como ascite e varizes esofágicas, podem ser observados.

Os exames laboratoriais fornecem informações essenciais para o diagnóstico e acompanhamento da CBP. A elevação da fosfatase alcalina (Fa), superior a 1,5 vezes o limite superior da normalidade é o principal marcador de colestase e está presente em quase todos os pacientes com CBP. Imunoglobulina M (IgM) e Gama-glutamilttransferase (Ggt) encontram-se normalmente elevadas, especialmente em associação com a Fa. O autoanticorpo antimitocondrial (AMA) está presente em mais de 90% dos casos, e a fração M2 é altamente específica para CBP. Anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anti-gp210 e sp100 podem estar presentes, principalmente em pacientes Ama-negativos.

Embora os exames de imagem não sejam essenciais para o diagnóstico da CBP, eles são importantes para excluir outras causas de colestase, como doenças obstrutivas neoplásicas ou não-neoplásicas, e para avaliar a progressão da doença.

A biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico rotineiro da CBP, uma vez que a presença de autoanticorpos Ama, associada à elevação de Fa e sintomas característicos, geralmente é suficiente. No entanto, a biópsia pode ser indicada em casos atípicos, especialmente em pacientes com pesquisa negativa para o autoanticorpo Ama (CBP Ama negativa/colangite autoimune), quando o diagnóstico diferencial com outras doenças colestatas ou causas medicamentosas se impõe, para investigação de síndromes de sobreposição com outras doenças hepáticas (doença hepática esteatótica, hepatite autoimune, hemocromatose hereditária, eTC) e para avaliação da arquitetura do parênquima hepático.

### 22.10.3.3 Achados histológicos

Os achados histológicos característicos incluem predominantemente alterações nos espaços porta, tendo como alvo o ducto biliar. Alterações lobulares também são observadas e estão relacionadas ao acúmulo de bile (bilirrubinostase e infartos biliares).

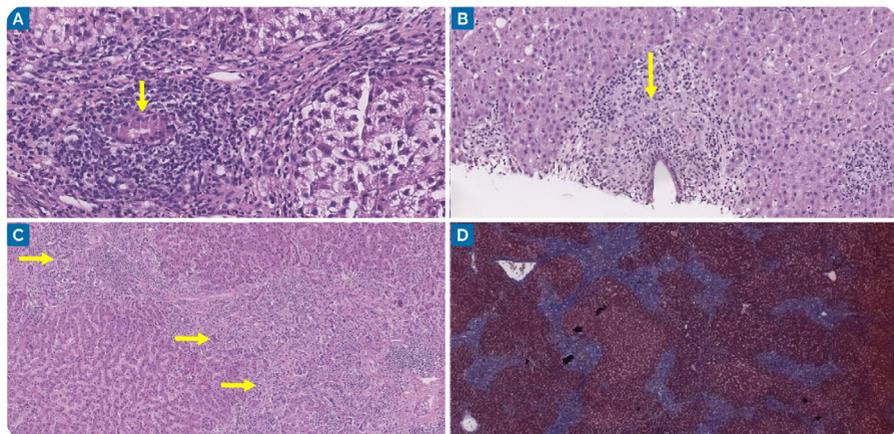
A lesão ductal florida é o achado histológico mais marcante e é caracterizada por infiltração linfocítica do epitélio dos ductos biliares intra-hepáticos (Figura 23A). Essa lesão pode ser acompanhada por granulomas ao redor dos ductos afetados. Granulomas bem ou mal formados, compactos ou frouxos e não necrotizantes são um achado relativamente comum na CBP, embora não seja exclusivo dessa doença (Figura 23B).

Ductopenia é uma complicação da CBP e é definida pela relação arterióla/ducto biliar <50% nos espaços porta (Figura 23C). Preconiza-se que a biópsia hepática contenha pelo menos 20 espaços porta para que este critério morfológico seja avaliado com segurança.

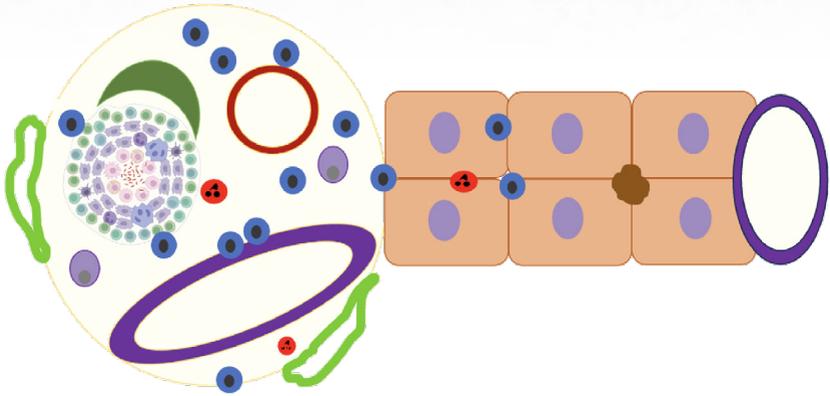
À medida que a destruição ductal progride, observa-se fibrose que inicialmente é portal/periportal, mas pode se estender para fibrose em pontes porta-porta e porta-centro, formando esboços de nódulos regenerativos. Na fase avançada de fibrose (cirrose), é observado um aspecto peculiar de distribuição e formato dos nódulos regenerativos, lembrando um jogo-de-encaixe.

As alterações morfológicas possuem um padrão de distribuição heterogêneo no fígado e tal aspecto pode ser melhor observado em explantes hepáticos (Figura 23D). As alterações histológicas principais na CBP estão esquematizadas na figura 24.

A avaliação do estágio da fibrose hepática é crucial para o manejo clínico e tem valor prognóstico. Os sistemas de estadiamento mais amplamente utilizados são os de *Scheuer- Ludwig* e *Nakanuma* que têm como foco a lesão biliar e a extensão da fibrose (**quadro 11**). Novos sistemas de estadiamento histológico têm sido desenvolvidos, com boa correlação com os resultados clínicos em longo prazo. Um exemplo é a quantificação da fibrose usando a área proporcional de colágeno, que tem mostrado potencial para melhorar a estratificação de risco de progressão para cirrose e pode ser especialmente útil na avaliação da resposta ao tratamento na CBP.<sup>37</sup>



**Figura 22.23:** (A) Ducto biliar interlobular permeado e infiltrado por linfócitos (seta), caracterizando a colangite linfocítica, destrutiva, não supurativa (He, 200X); (B) Processo inflamatório crônico, granulomatoso, não necrotizante (seta), localizado em espaço porta com íntima relação com ducto biliar original (He, 200X); (C) Espaços porta expandidos por fibrose, com infiltrado inflamatório misto, predominantemente linfomononuclear e proliferação colangiolar (seta). Não se observa ducto biliar original caracterizando ductopenia (He, 200X). (D) Espaço porta expandido por fibrose, com formação de septos e esboços nodulares. Note como a distribuição da fibrose é heterogênea neste corte histológico de um explante hepático por CBP (Tricrômico de Masson, 100X).



## Legenda

	Espaços porta		Linfócito
	Ducto biliar		Plasmócito
	Artéria hepática		Eosinófilo
	Ramo venoso portal		Neutrófilo
	Veia centrolobular		Colangiólio
	Granuloma		Colestase
	Hepatócito		Hepatócito agredido

Figura 22.24: Representação esquemática das alterações histológicas observadas na colangite biliar primária.

Quadro 11 - Sistemas de Estadiamento Empregados na Colangite Biliar Primária.

Estágio	Scheuer	Ludwig	Nakanuma
1	Infiltrado inflamatório portal, sem fibrose	Inflamação portal leve com infiltração de células inflamatórias	Inflamação portal leve, ductopatia leve, sem fibrose significativa (0-1 pontos)
2	Inflamação portal e periportal, fibrose periportal leve	Inflamação periportal com fibrose leve e começo de formação de septos	Ductopatia moderada com fibrose periportal leve (1-3 pontos)
3	Fibrose em pontes (bridging fibrosis)	Fibrose em pontes com septos e destruição de ductos biliares	Fibrose em pontes, ductopenia evidente, deposição de grânulos positivos para orceína (4-6 pontos)
4	Cirrose	Cirrose	Cirrose, ductopenia avançada, fibrose extensa, grânulos de orceína (7-9 pontos)

## Doenças vasculares hepáticas

De maneira esquemática, as doenças vasculares do fígado podem ser divididas em seus respectivos “compartimentos” *pós-hepático* (relacionados aos ramos centrolobulares e de veias hepáticas), *intra-hepático/sinusoidal* e *pré-hepático* (relacionados aos ramos venosos portais e das artérias hepáticas). Por outro lado, deve-se ter em mente que estes “compartimentos” estão em íntima comunicação, resultando em graus variados de envolvimento de toda a rede vascular do fígado. Além disso, uma mesma doença, como a anemia falciforme, por exemplo, pode desencadear obstruções em diferentes níveis da microvasculatura hepática.

## 22.11 Doenças associadas à obstrução no “influxo” hepático

### 22.11.1 Obstrução extra-hepática da veia porta

Obstruções de ramos maiores da veia porta resultam em dor e, na maioria dos casos, ascite e outras manifestações clínicas associadas à hipertensão portal. Em muitos casos, a etiologia não é definida. Porém, há causas mais comuns, a saber: sepse abdominal (resultante de diverticulite aguda ou apendicite aguda supurativa, por exemplo); trauma e condições trombogênicas, como síndrome do anticorpo antifosfolípide, cateterização da veia umbilical. A obstrução a longo prazo de ramos venosos portais pode levar a substituição por veias colaterais, processo também conhecido como *transformação cavernosa portal* ou *cavernoma portal*.

É importante ressaltar que, mesmo em situações de obstrução completa de ramos venosos portais, as alterações hepáticas isquêmicas são restritas, provavelmente devido ao suprimento sanguíneo arterial e recrutamento de colaterais porto-portais.<sup>39</sup>

A incidência de trombose venosa portal é maior em pacientes com **cirrose**, tendo em vista, dentre outros fatores, o estado de hipercoagulabilidade e diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo portal.

### 22.11.2 Doença vascular porto-sinusoidal (DVPS)

São diversos os termos utilizados a fim de descrever as manifestações clínicas e alterações histológicas observadas no contexto de hipertensão portal, na ausência de cirrose ou trombose da veia porta. Por exemplo: o termo venopatia obliterativa portal (VOP) tem sido usado para designar um estreitamento nos ramos venosos portais intra-hepáticos, enquanto que esclerose hepato-portal foi concebido para caracterizar VOP e hipertensão portal. O grupo de interesse em doenças vasculares do fígado<sup>40</sup> ressaltou que o termo hipertensão portal não cirrótica idiopática apresenta limitações: ao excluir pacientes sem hipertensão portal, formas precoces da doença poderiam também ser excluídas. Recentemente, então, este grupo propôs o termo doença vascular porto-sinusoidal (DVPS), uma vez que estas alterações envolvem sinusóides e/ou vênulas portais. Apesar de causas específicas de doença vascular do fígado terem sido excluídas (exemplo: esquistossomose hepática e bloqueio do efluxo venoso do fígado) desta nova entidade, a presença de outras hepatopatias não descarta DVPS. Além de VOP, hiperplasia nodular regenerativa e cirrose septal incompleta, outros achados histológicos associados a DVSP incluem: pequenos vasos com herniação da parede para além da região portal, dilatação sinusoidal e multiplicação de ramos arteriais na região porto-sinusoidal.

### 22.11.3 Síndrome de obstrução sinusoidal

antigamente denominada de doença veno-oclusiva, é comumente associada a efeito tóxico-medicamentoso, especialmente em pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático, submetidos a tratamento quimioterápico com derivados tiopurínicos.

É caracterizada por lesão de pequenos vasos hepáticos, afetando principalmente o endotélio sinusoidal.<sup>39</sup> Na fase aguda, observa-se desnudamento de sinusóides, com

extravasamento de hemácias para as trabéculas de hepatócitos. Por vezes, torna-se difícil identificar os ramos centrolobulares, tendo em vista a extensa hemorragia. Após algumas semanas, pode haver extinção do parênquima, com aproximação das fibras reticulínicas e fibrose, além de graus variados de siderose, predominantemente kupfferiana (Figura 25). O diagnóstico necessita de confirmação histológica e ausência de bloqueio do efluxo venoso hepático.

## 22.11.4 Obstrução do efluxo venoso hepático

Resulta de uma obstrução nas veias hepáticas ou na porção supra-hepática da veia cava inferior, também denominadas de Síndrome de Budd-Chiari (SBC). Neste contexto, exclui-se a congestão passiva crônica do fígado, secundária a insuficiência cardíaca direita. Designa-se SBC primária para trombose das veias hepáticas, sendo associadas a síndromes mieloproliferativas em 35% a 50% dos casos em países ocidentais.<sup>39</sup> A obstrução de apenas um ramo da veia hepática costuma ser clinicamente silenciosa, ao passo que obstruções multifocais cursam com hepatomegalia, dor e ascite, devido ao aumento da pressão no interior do fígado. Quadros agudos não tratados de trombose nos ramos venosos supra-hepáticos apresentam altas taxas de mortalidade.

### 22.11.4.1 Aspectos anatomopatológicos

do ponto de vista macroscópico, o fígado apresenta-se aumentado de volume, de coloração avermelhada e cápsula de Glisson tensa. À microscopia, as áreas afetadas pela trombose exibem dilatação e congestão, com necrose hepatocelular, predominantemente adjacentes aos ramos centrolobulares. Nos casos mais insidiosos, pode haver desenvolvimento de fibrose centrolobular, com progressiva extensão aos sinusóides, denominando-se de bloqueio crônico do efluxo venoso. De modo semelhante a outras hepatopatias crônicas, pode haver desenvolvimento de cirrose.

## 22.11.5 Hiperplasia nodular regenerativa

são nódulos associados a alterações na microcirculação, devido a oclusão de pequenos ramos venosos portais, com arterialização secundária. Costumam ser múltiplos, variando de 1,0mm a 2,0mm de diâmetro. Normalmente, constituem um achado incidental, mas podem se apresentar associadas a varizes esofágicas e esplenomegalia, sem ascite. Associações específicas incluem artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, policitemia vera, dentre outras.

Do ponto de vista histológico, notam-se nódulos de hepatócitos, sendo separados por regiões de atrofia, com condensação das fibras reticulínicas, sem fibrose. As regiões atroficas exibem tratos portais sem os respectivos ramos venosos.

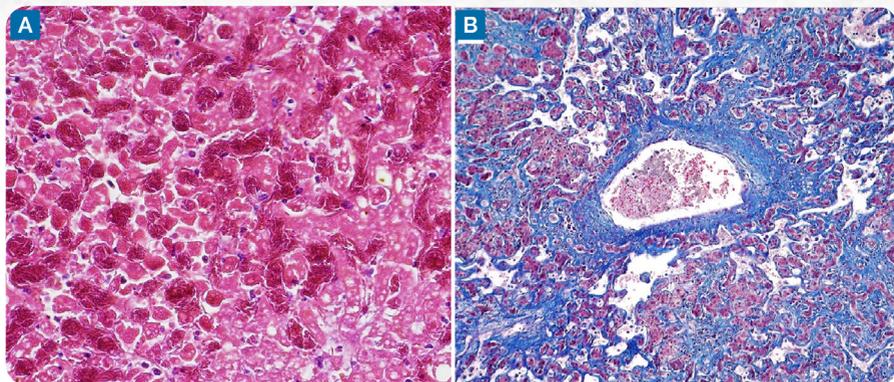


Figura 22.25: Doenças vasculares do fígado. (A) Síndrome de obstrução sinusoidal em paciente com anemia falciforme. Notar a dilatação e oclusão dos espaços sinusoidais por hemácias falcizadas, levando a lesão endotelial e, posteriormente, necrose hepatocelular. (B) Bloqueio crônico do efluxo venoso do fígado. Fibrose centrolobular, com progressiva extensão aos sinusóides.

## 22.12 Doença hepática induzida por drogas/ medicamentos

A hepatotoxicidade química é um fenômeno bem reconhecido, enquanto a lesão hepática causada por medicamentos disponíveis para uso terapêutico é de ocorrência incomum na prática médica.

O processo de aprovação de medicamentos nos países desenvolvidos impede que a maioria dos agentes altamente tóxicos cheguem ao mercado, de modo que a frequência de hepatotoxicidade de qualquer medicamento específico é geralmente inferior a 1%. No entanto, existem tantos medicamentos diferentes em uso que o número total de casos é considerável.

Estudos populacionais da França e da Islândia estimaram uma taxa de incidência de 13,9 e 19 por 100.000 pessoas. Esta incidência pode ser subestimada devido à subnotificação e à complexidade do diagnóstico. O uso generalizado de remédios fitoterápicos e suplementos dietéticos que geralmente não são regulamentados pode resultar em numerosos casos de lesão hepática tóxica não notificados.<sup>41</sup>

Os medicamentos são tipicamente pequenas moléculas que são geralmente classificadas como xenobióticos, estranhos ao corpo humano. Várias moléculas endógenas, no entanto, como esteróides e hormônios, também são usadas para o tratamento de certas condições e doenças e também são chamadas de medicamentos. O termo metabolismo refere-se ao processo de transformação de produtos químicos de uma fração química para outra por uma enzima.

O propósito primário do metabolismo é limpar moléculas endógenas e/ou exógenas do corpo. Normalmente, o processo de metabolismo converte produtos químicos

lipofílicos em produtos hidrofílicos para facilitar sua eliminação. Em certos casos, no entanto, enzimas metabolizadoras de medicamentos convertem substâncias em sua forma farmacologicamente ativa.

### 22.12.1 Patogênese

O fígado desempenha um papel crucial no metabolismo de fármacos através de uma série de mecanismos bem estabelecidos, que podem ser divididos em fases de biotransformação e transporte.<sup>42</sup>

#### Fase I: Reações de Modificação

A fase I do metabolismo de fármacos envolve principalmente reações de oxidação, redução e hidrólise. As enzimas do citocromo P450 (CYP450) são as principais responsáveis pelas reações de oxidação, metabolizando mais de 50% dos fármacos clinicamente utilizados. As enzimas CYP450, como CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, entre outras, introduzem ou expõem grupos funcionais nos fármacos, tornando-os mais polares e, portanto, mais fáceis de excretar. Além das enzimas CYP450, enzimas não-P450 também contribuem significativamente para o metabolismo de fármacos, realizando cerca de 30% das reações de fase I.

#### Fase II: Reações de Conjugação

Na fase II, os fármacos ou seus metabólitos da fase I são conjugados com moléculas endógenas, como ácido glucurônico, sulfato ou glutatona, para formar compostos ainda mais polares. Essas reações são catalisadas por enzimas como transferases, incluindo Udp-glucuronosiltransferases (UGTs) e sulfotransferases (SULTs), que facilitam a excreção renal ou biliar.

#### Fase III: Transporte Hepático

O transporte de fármacos no fígado é mediado por transportadores de membrana das superfamílias Solute Carrier (SLC) e Atp-Binding Cassette (ABC). Os transportadores SLC, como os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs), facilitam a captação de fármacos nos hepatócitos. Já os transportadores ABC, como a proteína de resistência a múltiplas drogas 1 (MDR1) e a proteína de resistência a múltiplas drogas associada 2 (MRP2), estão envolvidos na excreção de fármacos e seus metabólitos para a bile ou de volta para a circulação sanguínea.

### 22.12.2 Interações e variabilidade genética

A variabilidade genética nas enzimas e transportadores hepáticos pode influenciar significativamente a farmacocinética dos fármacos, resultando em diferenças interindividuais na resposta ao tratamento. Além disso, interações medicamentosas podem ocorrer quando múltiplos fármacos competem ou inibem as mesmas enzimas ou transportadores, afetando a eficácia e segurança dos tratamentos.<sup>42</sup>

A toxicidade intrínseca e idiossincrática são dois tipos distintos de reações adversas a medicamentos, frequentemente discutidas no contexto de lesões hepáticas induzidas por medicamentos (DILI).

A toxicidade intrínseca, também conhecida como reações do tipo A, é previsível e

dose-dependente. Isso significa que a toxicidade ocorre de forma consistente quando a dose do medicamento excede um determinado limiar. Um exemplo clássico é a toxicidade do paracetamol, que é bem documentada e ocorre quando o medicamento é administrado em doses elevadas. Essas reações são geralmente identificadas durante os ensaios pré-clínicos ou clínicos, pois são reproduzíveis em modelos animais.

Por outro lado, a toxicidade idiossincrática, ou reações do tipo B, é imprevisível e não está claramente relacionada à dose do medicamento. Essas reações ocorrem em uma minoria de pacientes e podem ser influenciadas por características específicas do paciente, como fatores genéticos ou ambientais.

A toxicidade idiossincrática é frequentemente identificada após a comercialização do medicamento, devido à sua baixa incidência e à complexidade de seus mecanismos, que podem envolver respostas imunes adaptativas e inatas. A identificação de alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) associados com risco aumentado de toxicidade medicamentosa, bem como a existência de doenças auto-imunes induzidas por medicamentos são evidências que suportam o envolvimento do sistema imunológico adaptativo na patogênese dessas reações.

Portanto, enquanto a toxicidade intrínseca é mais direta e previsível, a toxicidade idiossincrática é complexa e difícil de prever, exigindo uma abordagem cuidadosa para sua identificação e manejo.

O metabolismo hepático também é um fator crítico na interação medicamentosa, onde a indução ou inibição de enzimas hepáticas por um fármaco pode alterar o metabolismo de outro, levando a potenciais efeitos adversos ou falhas terapêuticas. Além disso, condições patológicas do fígado, como cirrose ou hepatites, podem modificar a capacidade metabólica do fígado, afetando a biodisponibilidade dos medicamentos. Soma-se a esses, a influência de fatores ambientais no metabolismo hepático das drogas, a saber: ritmo circadiano, microbiota intestinal, consumo excessivo de álcool, tabagismo e variações geográficas.

Portanto, o fígado é essencial não apenas para a eliminação de fármacos, mas também para a modulação de sua eficácia e segurança, sendo um componente central na farmacologia clínica e no desenvolvimento de medicamentos.

### 22.12.3 Diagnóstico

Lesões induzidas por medicamentos podem causar praticamente qualquer tipo de lesão que ocorra no fígado. Alguns padrões e combinações incomuns de características aumentam a possibilidade de DILI. Embora não seja uma parte obrigatória da avaliação do paciente, a biópsia hepática pode fornecer informações úteis e potencialmente definitivas no diagnóstico diferencial e na gravidade da lesão hepática induzida por drogas. A avaliação do patologista começa com uma análise objetiva do padrão, caráter e gravidade da lesão e pode ser útil nas seguintes situações:<sup>44</sup>

- Fornecer explicação para elevações inexplicáveis de enzimas hepáticas ou bilirrubina.
- Confirmar o diagnóstico de lesão induzida por droga através de um agente suspeito específico.

- Caracterizar a gravidade da lesão.
- Fazer diagnóstico diferencial de outras etiologias específicas de doença hepática (hepatite autoimune, doença do enxerto versus hospedar, rejeição pós transplante).
- Fornecer apoio para a escolha de uma intervenção médica específica (imunossupressão, ursodiol).

## 22.12.4 Morfologia

Os principais tipos de lesões histológicas incluem (**Figura 26 e 27**):

1. **Hepatite aguda e crônica:** Caracterizadas por inflamação e necrose dos hepatócitos. A hepatite aguda é frequentemente associada a necrose em ponte e inflamação lobular, enquanto a hepatite crônica pode apresentar inflamação portal e fibrose.
2. **Colestase aguda e crônica:** A colestase aguda é marcada pela presença de tampões biliares nos canálculos e pode ser acompanhada de inflamação leve. A colestase crônica pode levar à perda de ductos biliares e fibrose.
3. **Hepatite colestática:** Um padrão misto que combina características de hepatite e colestase, frequentemente observado em lesões hepáticas induzidas por drogas.
4. **Esteatose microvesicular e macrovesicular:** A esteatose microvesicular é frequentemente associada a disfunção mitocondrial e pode ser grave, enquanto a esteatose macrovesicular é geralmente mais benigna a curto prazo, mas pode evoluir para esteato-hepatite se o agente causador não for interrompido.
5. **Síndrome de obstrução sinusoidal:** Também conhecida como doença veno-oclusiva, é caracterizada por dano aos sinusóides hepáticos, levando a congestão e fibrose.
6. **Granulomas e eosinofilia:** Podem ser observados em casos de lesões hepáticas mais leves e são frequentemente associados a reações de hipersensibilidade.

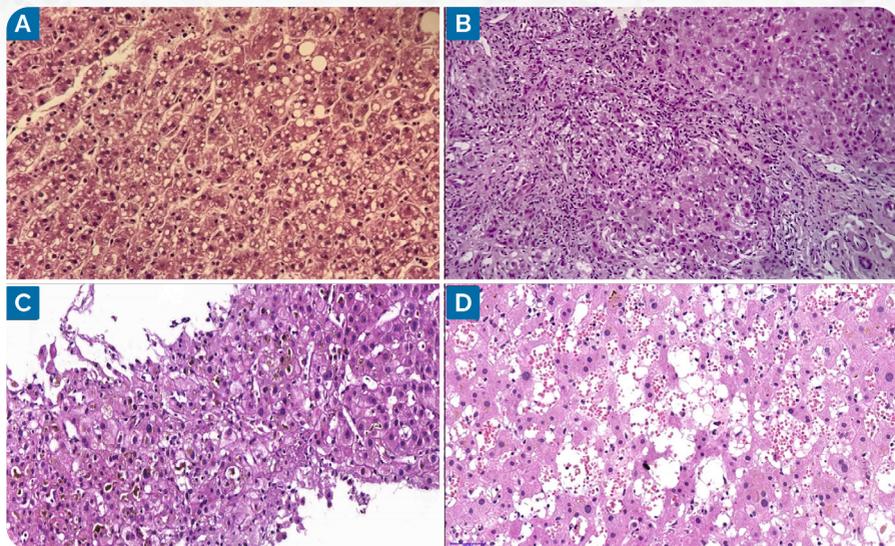


Figura 22.26: Aspecto microscópico com lesões de diferentes padrões morfológicos associadas ao uso de medicamentos: (A) Esteatose (Tamoxifeno); (B) Hepatite aguda (Isoniazida); (C) Colestase (Clavulanato de amoxicilina) e (D) Congestão (Tacrolimus).

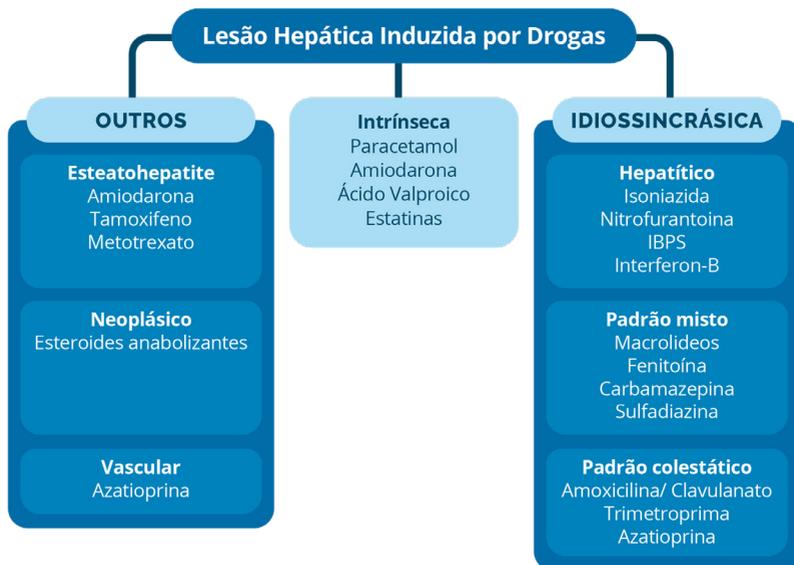


Figura 22.27: Principais padrões morfológicos de lesão hepática induzida por drogas/medicamentos e seus agentes.

A hepatotoxicidade medicamentosa pode simular qualquer síndrome clínica, variando de discreta elevação de transaminases até insuficiência hepática aguda (ALF). O diagnóstico não pode ser feito com base isoladamente na morfologia, no resultado de qualquer teste laboratorial ou de biomarcador específico.

A colaboração entre clínicos e patologistas é essencial para o diagnóstico preciso e manejo do Dili nas situações nas quais a biópsia é necessária.<sup>45</sup>

## 22.13 Nódulos hepáticos

### 22.13.1 Lesões tumorais não neoplásicas

#### 22.13.1.1 Hiperplasia nodular focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é uma lesão hepática benigna, caracterizada por hiperplasia hepatocitária nodular associada a artéria distrófica. Diferentemente dos adenomas hepáticos, a HNF não tem potencial maligno significativo e raramente apresenta complicações, sendo geralmente um achado incidental em exames de imagem.

A HNF é a segunda neoplasia benigna mais comum do fígado, ficando atrás apenas dos hemangiomas hepáticos, com uma prevalência estimada de até 3% na população. Ela afeta predominantemente mulheres jovens (entre a terceira e a quinta década de vida). Apesar da alta prevalência no sexo feminino, não há uma associação definitiva com o uso de contraceptivos orais, embora os hormônios possam influenciar seu crescimento.

#### 22.13.1.1.1 Patogênese

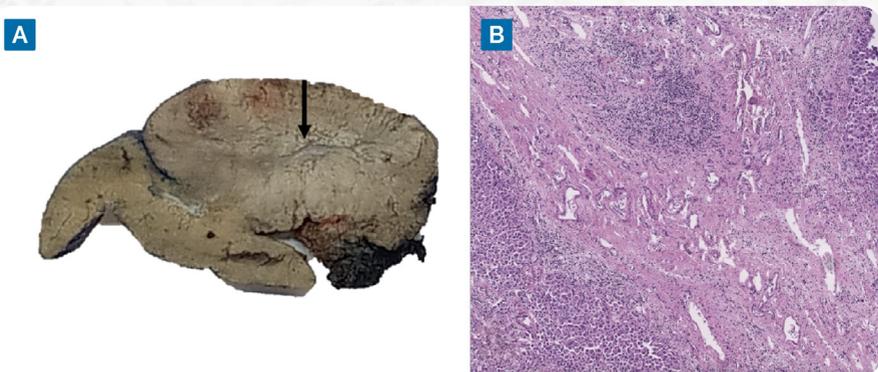
Estudos sugerem que a alteração no fluxo sanguíneo hepático, particularmente a presença de shunts arteriais intra-hepáticos, leva a hiperplasia compensatória dos hepatócitos. Essa proliferação ocorre em um microambiente de suprimento arterial aumentado.

#### 22.13.1.1.2 Achados morfológicos

A HNF geralmente se apresenta como uma lesão bem delimitada, não encapsulada de coloração marrom-clara ou amarelada, podendo variar entre 1 e 15 cm de diâmetro. A superfície de corte pode exibir um padrão nodular, com um centro fibrótico estrelado (cicatriz central) que frequentemente contém vasos sanguíneos anômalos.

Histologicamente, a HNF é composta por hepatócitos bem diferenciados organizados em nódulos separados por septos fibrosos, que frequentemente contêm colangíolos proliferados e proliferação vascular com vasos sanguíneos distróficos. Um achado característico, mas nem sempre presente, é a cicatriz central, que contém vasos espessados e malformados. Os hepatócitos dentro da lesão são morfolologicamente semelhantes aos do fígado normal, sem atipia celular significativa. Não há esteatose relevante ou displasia (Figura 28).

O estudo imuno-histoquímico é uma ferramenta auxiliar no diagnóstico da HNF, especialmente na distinção entre essa lesão e outras neoplasias hepáticas benignas, como o adenoma hepatocelular. A coloração para glutamina sintetase (Gs) exibe um padrão característico em “mapa”, contrastando com a marcação difusa observada em adenomas com mutação na  $\beta$ -catenina. Além disso, a presença de reação ductular dentro dos septos fibrosos pode ser demonstrada por citoqueratinas como CK7 e CK19.



**Figura 22.28:** (A) Aspecto macroscópico da HNF com cicatriz central; (B) Detalhe da cicatriz contendo vasos sanguíneos distróficos em um estroma fibroso (septo).

## 22.13.2 Neoplasias Benignas

### 22.13.2.1 Adenoma Hepatocelular

O adenoma hepatocelular (Ah) é uma neoplasia hepatocelular benigna e sua associação com contraceptivos orais (estrógenos) ou esteróides androgênicos/anabolizantes é bem estabelecida. Ocorre tipicamente em fígados normais, com exceção dos casos com glicogenose. É mais frequente no sexo feminino e, quando associado ao uso de contraceptivos orais, se relaciona à dose, tempo de uso e idade da paciente (geralmente após os 30 anos). Pode ser assintomático, cursar com desconforto abdominal ou, em casos de hemorragia ou ruptura espontânea (geralmente lesões com mais de 10cm), apresentar dor abdominal aguda e intensa e/ou peritonite. Costuma ser solitário, porém não são raros os casos com mais de uma lesão. Quando relacionado à terapia androgênica anabólica ou à glicogenose, pode ocorrer de forma múltipla (adenomatose). Nestes casos a faixa etária é menor e o sexo masculino é mais acometido.

#### 22.13.2.1.1 Aspectos anatomopatológicos

Do ponto de vista macroscópico, costuma ser arredondado ou ovalado, bem delimitado, com vasos de parede espessa na superfície externa, consistência semelhante à do parênquima hepático adjacente e coloração heterogênea. À microscopia, o Ah é constituído por hepatócitos distribuídos em trabéculas pouco espessas, com três células no máximo, separadas por sinusóides e com raras mitoses. O arcabouço reticulínico está preservado, sendo este importante fator no diagnóstico diferencial com carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado.

O núcleo tem a cromatina delicada e a relação núcleo/citoplasmática está preservada. Em alguns casos pode haver intensa atipia nuclear. Não há ductos biliares, porém depósitos de bile podem ser observados no citoplasma ou distendendo o polo canalicular. Também podem ser observadas células progenitoras, com esboço de formação de dúctulos. Artérias grandes e tortuosas, bem como veias dilatadas e de parede delgada, são frequentemente observadas. Também podem estar presentes áreas de necrose, degeneração mixoide do estroma, hemorragia e infartos recentes ou antigos.

O diagnóstico diferencial mais importante se faz com o carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado, principalmente nos adenomas associados à ativação da mutação do gene da beta-catenina, nos quais as atípias celulares podem ser proeminentes. Os aspectos mais importantes são a espessura das trabéculas e a preservação do arcabouço reticulínico. No entanto, CHCs pequenos e bem diferenciados costumam ter arcabouço reticulínico também preservado. Outro dado importante, e nem sempre representado na biópsia, é a ausência de cirrose no parênquima adjacente (não tumoral), uma vez que o desenvolvimento de CHC em fígados não cirróticos é menos frequente. Importante ressaltar que níveis séricos pouco elevados ou normais de alfafetoproteína (Afp) não excluem a hipótese de CHC. Muitas vezes, principalmente em biópsias pequenas, o diagnóstico de certeza é muito difícil, quando não impossível. Nestes casos, é preferível que o diagnóstico seja de lesão hepatocelular de malignidade incerta.

### 22.13.3 Classificação genótipo-fenotípica dos adenomas hepatocelulares

#### Grupo 1: Ah relacionado à inativação do gene HNF1 $\alpha$ (H-Ah)

Mutações do gene HNF1 $\alpha$  são observadas em aproximadamente 30% a 35% dos AHs. Este gene regula a codificação da proteína *liver fatty acid-binding protein* (*Lfabp*), a qual está presente em hepatócitos normais e ausentes neste tipo de adenoma, podendo ser confirmada através de estudo imuno-histoquímico. Pacientes com mutações germinativas do gene HNF1 $\alpha$  são mais jovens do que os que apresentam mutações somáticas. Além disso, estes pacientes frequentemente apresentam história familiar de adenomatose hepática e podem ou não ter história clínica de diabetes, a qual normalmente é do tipo juvenil de início tardio (MODY3). Correlações com dados clínicos e histopatológicos mostraram que as mutações do gene HNF1 $\alpha$  são observadas num padrão histológico homogêneo de tumores, caracterizados por acentuada esteatose, ausência de anormalidades citológicas nos hepatócitos e infiltrado inflamatório discreto ou ausente.

#### Grupo 2: Ah associado à ativação da mutação do gene da beta-catenina (B-Ah)

Aproximadamente 10% dos AHs exibem a ativação da mutação de beta-catenina, mais especificamente: no exon 3 do gene CTNNB1. Os hepatócitos não-tumorais costumam exibir positividade de membrana para este marcador, entretanto, o padrão observado na lesão é de expressão aberrante nuclear e citoplasmática, com distribuição aleatória e heterogênea ao longo da lesão. É importante observar que estas lesões também apresentam positividade forte e difusa para glutamina-sintetase. Correlações com dados clínicos e histopatológicos mostraram que AHs deste subtipo são mais frequentes em pacientes do sexo masculino, além de haver associação com polipose familiar, glicogenoses e uso de hormônios sexuais masculinos. Morfológicamente, estas lesões costumam apresentar atípias nucleares e padrão acinar. Devido à presença de anormalidades citológicas, estes tumores podem ser difíceis de distinguir de carcinomas hepatocelulares bem diferenciados.

#### Grupo 3: Ah inflamatório (I-Ah)

Este tipo engloba 40 a 50% de todos os casos de AHs e está associado ao alcoolismo e elevado índice de massa corpórea (LMC). Os pacientes costumam apresentar sinais e sintomas de uma "síndrome inflamatória", incluindo níveis elevados de proteína C reativa. Morfológicamente, as lesões são caracterizadas pela presença de exuberante infiltrado inflamatório e acentuada dilatação sinusoidal. O infiltrado inflamatório é constituído por

linfócitos B e T, com esparsos polimorfonucleares e plasmócitos, os quais muitas vezes se distribuem ao redor de vasos sanguíneos, predominantemente artérias de parede espessa, associando-se a proliferação ductular, podendo haver dilatação sinusoidal, peliose e áreas de hemorragia. Áreas de esteatose podem estar presentes, mas nunca de maneira extensa, como observado nos AHs do grupo 1.

#### Grupo 4: Ah sem outra especificação (SOE)

As lesões deste grupo correspondem a menos de 5% a 10% dos casos, não exibindo mutações do gene HNF1 $\alpha$  ou beta-catenina, além de não expressarem proteínas inflamatórias. Em relação à utilização de marcadores imuno-histoquímicos, é necessária uma avaliação apropriada com comparação do padrão de expressão e da extensão da reação, no tumor e no parênquima adjacente. A ausência de expressão de Lfabp, contrastando com o parênquima adjacente, identifica os adenomas com mutação no gene HNF1 $\alpha$ . A expressão aberrante nuclear e citoplasmática de beta-catenina permite identificar os adenomas que apresentam mutações na via Wnt/beta-catenina. Este marcador é expresso de maneira heterogênea nestas lesões, as quais também exibem expressão intensa e difusa de Gs. Finalmente, a expressão de SAA e PCR auxiliam a identificar os AHs, inflamatórios, sendo importante salientar que aproximadamente 10% dos adenomas deste grupo também apresentam expressão nuclear aberrante nuclear e citoplasmática de beta-catenina.

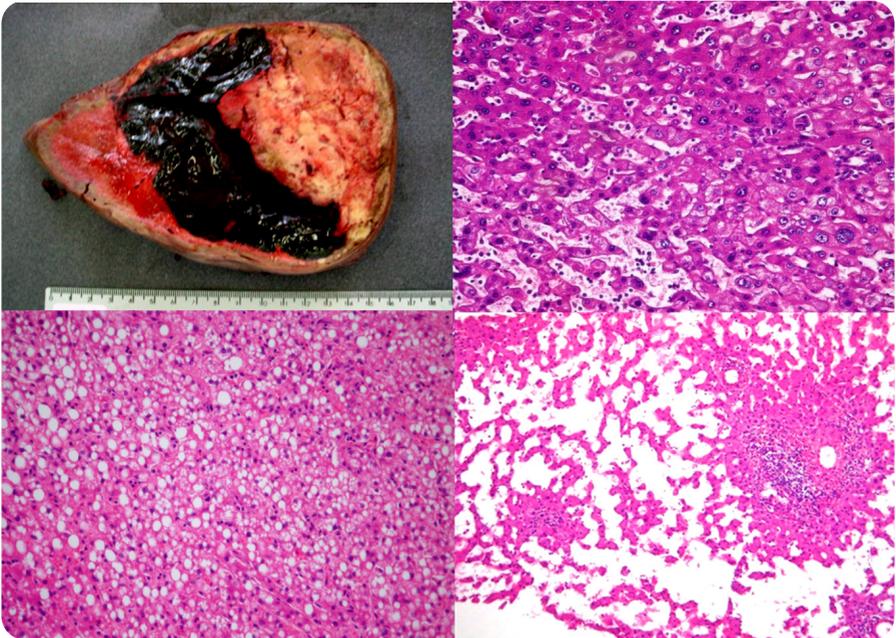


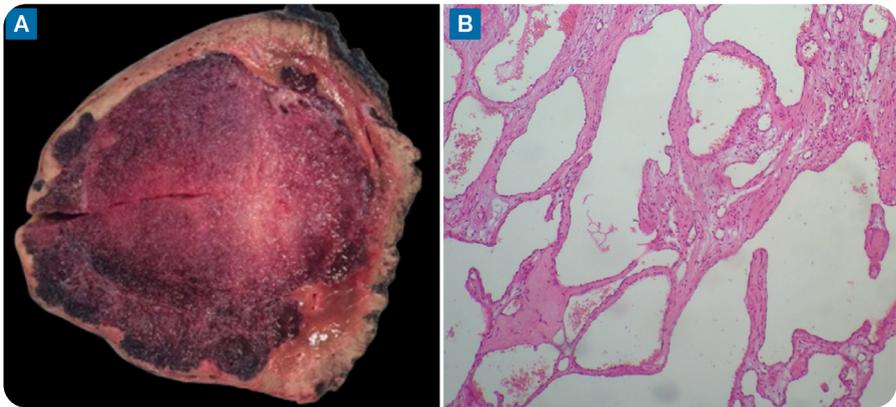
Figura 22.29: (A) Aspectos macroscópicos de um adenoma hepatocelular, com áreas de hemorragia. (B) B-Ah: notar as atipias citológicas. (C) H-Ah: extensas áreas de esteatose macrogoticular. (D) I-Ah: dilatação sinusoidal e graus variados de infiltrado inflamatório.

### 22.13.4 Hemangioma hepático

O hemangioma hepático é o tumor benigno mais comum do fígado, frequentemente descoberto incidentalmente durante exames de imagem realizados por outras razões. Esses tumores são lesões vasculares benignas compostas por cavidades cheias de sangue revestidas por células endoteliais. A prevalência de hemangiomas hepáticos na população geral varia de 0,4% a 20%, com uma predominância maior em mulheres<sup>45</sup>.

A importância clínica dos hemangiomas hepáticos reside principalmente na sua apresentação assintomática, o que significa que a maioria dos casos não requer tratamento. No entanto, hemangiomas maiores podem causar sintomas como dor abdominal, sensação de plenitude ou, raramente, complicações mais graves como a síndrome de Kasabach-Merritt, que envolve coagulopatia de consumo. Em casos raros, hemangiomas gigantes podem levar a complicações como ruptura ou sangramento, especialmente durante a gravidez, devido ao aumento da pressão intra-abdominal.

O diagnóstico de hemangiomas hepáticos é geralmente feito por meio de exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (Rm), que apresentam características típicas que ajudam a diferenciá-los de outras lesões hepáticas. A maioria dos hemangiomas não requer intervenção, mas em casos sintomáticos ou complicados, opções de tratamento incluem enucleação cirúrgica, que é preferida por preservar o tecido hepático normal, ou outras modalidades como embolização arterial transcater.



**Figura 22.30:** (A) Aspecto macroscópico e (B) microscópico do hemangioma hepático.

## 22.13.5 Neoplasias Malignas

### 22.13.5.1 Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado, que geralmente se origina no contexto de doenças hepáticas crônicas, especialmente se em fase avançada de fibrose (cirrose). O CHC segue como um desafio para as políticas de saúde pública, com alta taxa de mortalidade, sobretudo quando diagnosticado em estágios avançados.

O CHC é responsável por aproximadamente 90% de todos os cânceres hepáticos primários. As maiores taxas de incidência e de mortalidade são observadas no leste da Ásia e na África, embora a incidência e mortalidade estejam aumentando em diferentes partes da Europa e nos EUA.<sup>47</sup>

Acomete mais homens (M:F = 3:1) e a idade média do diagnóstico é superior à sexta década na América do Norte e na Europa; já na Ásia e na África, a idade média de início situa-se entre a terceira e a sexta décadas de vida.<sup>48</sup>

Mais de 90% dos casos de CHC ocorrem em um contexto de doença hepática crônica. A cirrose, independentemente da sua etiologia, é o fator de risco mais forte para o desenvolvimento do CHC. No entanto, pacientes sem cirrose também podem desenvolver CHC, especialmente aqueles com doenças metabólicas e genéticas. Os fatores de risco mais comuns incluem infecção crônica pelos vírus da hepatite C e da hepatite B, consumo de álcool, e doenças hepáticas metabólicas associadas à disfunção metabólica, obesidade, diabetes e doenças genéticas hereditárias.

As lesões precursoras, como nódulos displásicos de baixo e de alto grau, são frequentemente observadas em fígados cirróticos. Em fígados não cirróticos, os adenomas hepatocelulares (AHC) podem ser lesões precursoras e a progressão para o CHC é relatada em até 5% dos AHC (especialmente para os subtipos de AHC associados à ativação da via Wnt e mutação do gene CTNNB1 que codifica a beta-catenina).<sup>49</sup>

#### 22.13.5.1.1 Patogênese

A célula de origem do CHC é ainda motivo de debate. Assim como em outros tipos de câncer, a célula de origem pode ser uma célula-tronco hepática, mas no CHC os hepatócitos maduros podem ser precursores do clone neoplásico maligno inicial.

O desenvolvimento do CHC no contexto da doença hepática crônica é um processo complexo, com a participação do microambiente e ocorre em múltiplas etapas que incluem a passagem sequencial por nódulo displásico de baixo grau, nódulo displásico de alto grau, carcinoma hepatocelular precoce e carcinoma hepatocelular avançado.

A evolução morfológica é certamente acompanhada pelo acúmulo de alterações moleculares. O conhecimento das alterações moleculares, especialmente através do emprego de técnicas de sequenciamento de última geração (Ngs), pode permitir o emprego de terapias alvo e melhor estratificação de prognóstico.<sup>50</sup>

#### 22.13.5.1.2 Diagnóstico

Considerando que a maioria dos casos de CHC ocorre em uma população de

pacientes identificável, ou seja, naqueles com doença hepática crônica ou cirrose, muitos pacientes são diagnosticados por meio de programas de vigilância. Entretanto, o CHC pode ser diagnosticado antes que o paciente tenha conhecimento de que é portador de doença hepática crônica e, nesse contexto, o paciente pode relatar sintomas vagos, como dor abdominal, perda de peso e icterícia. Em estágios avançados, podem ser observadas hepatomegalia, ascite e complicações associadas à insuficiência hepática e à progressão tumoral com metástases à distância.

Os exames laboratoriais frequentemente mostram elevações em enzimas hepáticas, especialmente a alfafetoproteína (Afp), que é um marcador tumoral amplamente utilizado no rastreamento do CHC. Níveis elevados de Afp estão associados a tumores de maior agressividade, embora nem todos os pacientes com CHC apresentem elevações significativas desse marcador. Entretanto, nível sérico elevado de Afp não é exclusivo do CHC, uma vez que neoplasias malignas originadas no trato gastrointestinal (ex. adenocarcinoma com diferenciação hepatoide) e tumores germinativos, dentre outros, podem produzir Afp.

Os exames de imagem são atualmente o pilar central do diagnóstico do CHC. A ressonância magnética (Rm) e a tomografia computadorizada (TC) são os métodos mais utilizados, sendo o sistema Li-RADS (do inglês *Liver Imaging Reporting and Data System*) amplamente empregado para classificar lesões hepáticas suspeitas para malignidade em pacientes com doença hepática crônica. A ultrassonografia pode ser útil para a detecção inicial de nódulos em programas de rastreamento em pacientes de alto risco. Se houver suspeita clínica de CHC e os achados nos exames de imagem forem atípicos, deve-se realizar uma biópsia ou um segundo estudo com contraste.

A biópsia hepática pode ser necessária para confirmar o diagnóstico em casos duvidosos ou com outras possibilidades diagnósticas, incluindo suspeitas de metástase ou de colangiocarcinoma. Para o diagnóstico de CHC em biópsias, é essencial seguir protocolo com obtenção de amostras representativas do tumor e do parênquima hepático não tumoral (se possível do lobo contralateral ou em distância superior a 1,5 cm do tumor) para que o patologista realize a avaliação comparativa dos achados para interpretação adequada e diagnóstico definitivo.

### 22.13.5.1.3 Achados morfológicos

A apresentação macroscópica do CHC depende da sua fase de evolução biológica. O CHC em etapa inicial geralmente se apresenta como tumor vagamente nodular, não encapsulado, com coloração que varia de pardo-amarelada a verde (a variação de cor depende da proporção entre deposição de lipídeos e produção de bile). Na fase avançada, o tumor costuma exibir dimensão superior a 2,0 cm, é bem delimitado e muitas vezes encapsulado ou parcialmente encapsulado e áreas de hemorragia e necrose são comuns. Pode se apresentar como um nódulo solitário ou com múltiplos nódulos satélites, definidos por nódulos menores que o tumor principal, e distando deste até 2,0 cm no parênquima hepático. O parênquima hepático adjacente geralmente exibe distorção arquitetural e é possível observar esboços de nódulos ou cirrose, porém o CHC pode se desenvolver também em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas que não estão em fase avançada de fibrose (especialmente em pacientes portadores de hepatite B ou de doença hepática esteatótica) e raramente em parênquimas hepáticos sem anormalidades.

Segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (Oms 2019), os CHCs podem ser subclassificados com base em características histológicas e moleculares específicas.<sup>51</sup> Estima-se que aproximadamente 35% dos CHCs possam ser classificados em subtipos histológicos distintos, cada um com implicações clínicas, que podem guiar o desenvolvimento de terapia alvo e com comportamentos biológicos e prognósticos distintos quando comparados ao CHC convencional (Figura 32).<sup>52</sup> É importante ressaltar que o CHC é uma neoplasia heterogênea e diferentes padrões histológicos podem ser observados em um mesmo tumor, sendo que o subtipo será determinado pelo padrão histológico predominante quando a neoplasia é avaliada por completo em peças de ressecção cirúrgica.

O CHC convencional é subtipo histológico mais frequente e é caracterizado por células tumorais com diferenciação hepatocitária, com graus variados de atipias citológicas e pode ser observada produção de bile. As células neoplásicas se organizam em arranjos trabeculares e pseudoacinares (Figura 33A). A desorganização arquitetural e o alargamento das traves hepatocitárias são melhor evidenciadas por técnica de coloração histoquímica especial para fibras reticulínicas. As alterações moleculares mais frequentes nesse subtipo incluem alterações no gene CTNNB1 e mutações no promotor da TERT.

O CHC esteato-hepatítico está mais frequentemente associado a pacientes com síndrome metabólica e ao consumo crônico de álcool. Histologicamente, apresenta características observadas na doença hepática esteatótica: esteatose, balonização hepatocitária, inflamação, corpúsculos de Mallory Denk e fibrose pericelular (Figura 33B). A ativação da via IL6/JAK/STAT é característica deste subtipo.

O CHC de células claras é pouco comum, representando cerca de 5% dos casos. Ele é caracterizado por células tumorais com citoplasma claro com acúmulo de glicogênio (Figura 33C). Esse subtipo pode ser confundido morfologicamente com metástase de carcinoma de células renais do tipo células claras para o fígado. Mutações no gene IDH1, presentes em cerca de 15% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos subtipo pequenos ductos, são também descritas neste subtipo histológico.

O CHC macrotrabecular maciço exibe uma arquitetura macrotrabecular distinta, contendo 10 ou mais fileiras de células neoplásicas com graus variados de atipias citológicas (Figura 33D). Está associado a pior prognóstico devido ao maior risco de invasão vascular e metástase à distância. Nesse subtipo são descritas mutações em TP53 e amplificação de FGFR3.

O CHC subtipo escurioso é raro e é considerado um subtipo com comportamento biológico mais agressivo (Figura 34A). Morfologicamente, devido à importante desmoplasia, esse subtipo pode mimetizar colangiocarcinomas. Neste subtipo são descritas mutações nos genes TSC1 (hamartina) e TSC2 (tuberina) que são supressores tumorais e que regulam negativamente a via mTOR (do inglês: mammalian target of rapamycin). Mutações nesses genes podem ativar a via mTOR de forma inapropriada, promovendo o crescimento celular descontrolado e a expansão clonal.

O CHC cromóforo é um subtipo raro e está relacionado a prognóstico reservado. Esta variante é caracterizada por células com graus variados de anaplasia exibindo citoplasma claro ou pálido, que têm baixa afinidade pelos corantes histológicos usuais, devido ao acúmulo de glicogênio ou lipídios, conferindo uma aparência “vazia” ou “transparente” (Figura 34B). Devido a sua morfologia, o CHC cromóforo pode ser confundido com outras

neoplasias de células claras, como o carcinoma renal cromóforo. O CHC cromóforo pode exibir alongamento alternativo dos telômeros (Alt) que é uma alteração molecular detectada por estudos de hibridização *in situ* por fluorescência (Fish).

O CHC fibrolamelar ocorre tipicamente em pacientes mais jovens e sem doença hepática subjacente, diferenciando-se dos outros tipos de CHC tanto pela morfologia quanto pela ausência de cirrose no fígado adjacente. Esta neoplasia maligna é caracterizada por células tumorais grandes, eosinofílicas com núcleos proeminentes, dispostas em arranjos trabeculares ou em ninhos, envoltas por bandas de colágeno lamelar (Figura 34C).

É caracterizado molecularmente pela fusão DNAB1-PRKACA que resulta na ativação constitutiva da proteína quinase A (Pka), uma enzima envolvida na regulação de diversos processos celulares, incluindo proliferação e sobrevivência celular.

No CHC rico em linfócitos, as células neoplásicas estão associadas a um infiltrado linfocítico denso (Figura 34D). Não se observa associação com infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou instabilidade de microssatélites (MSI). Ele está associado a um comportamento biológico mais favorável e resposta à imunoterapia.

O CHC rico em neutrófilos é um subtipo raro, associado a um pior prognóstico e é caracterizado pela produção de fator estimulante de colônias de granulócitos (Gcsf) e por este motivo há um infiltrado inflamatório tumoral rico em neutrófilos

O estudo imuno-histoquímico do CHC inclui demonstração de positividade para marcadores epiteliais, como as pancitoqueratina AE1/AE3 e CAM5.2 (CK8/CK18). Embora os hepatócitos sejam células epiteliais, eles não expressam a proteína EpCAM de forma consistente, o que explica por que o anticorpo monoclonal MOC31 não reage nos CHC. Este aspecto ajuda no diagnóstico diferencial entre CHC e colangiocarcinoma, que no geral é positivo para MOC31.

Os marcadores indicativos de linhagem celular hepatocitária incluem os anticorpos Arginase-1 e HepPar1. O anticorpo arginase-1 é altamente sensível e específico para diferenciação hepatocelular e pode detectar mais casos de CHC pouco diferenciados quando comparado ao HepPar1.

O emprego do estudo imuno-histoquímico para demonstrar possível origem a partir de células progenitoras (como CK19) e para realçar o padrão vascular de células tumorais encapsuladas por vasos (Vetc do inglês: *Vessels that Encapsulate Tumor Clusters*) é bastante útil para trazer informações sobre comportamento biológico e agressividade do tumor. Quando esses biomarcadores são positivos são considerados fatores prognósticos negativos.

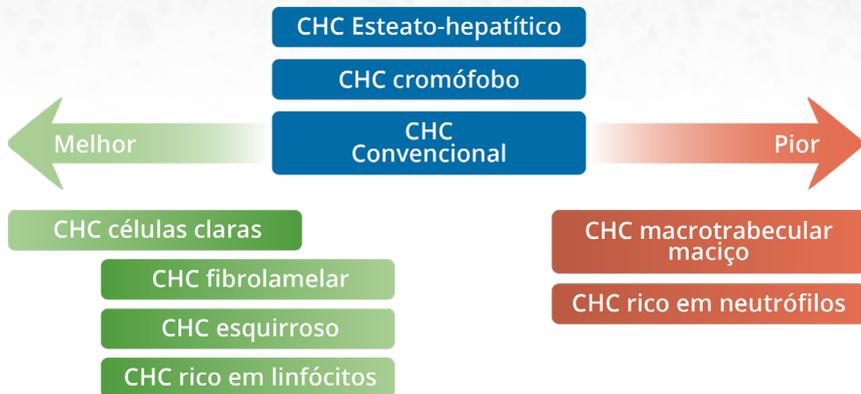


Figura 22.32: Diagrama com avaliação comparativa do comportamento biológico entre o Carcinoma Hepatocelular convencional e os diferentes subtipos histológicos.

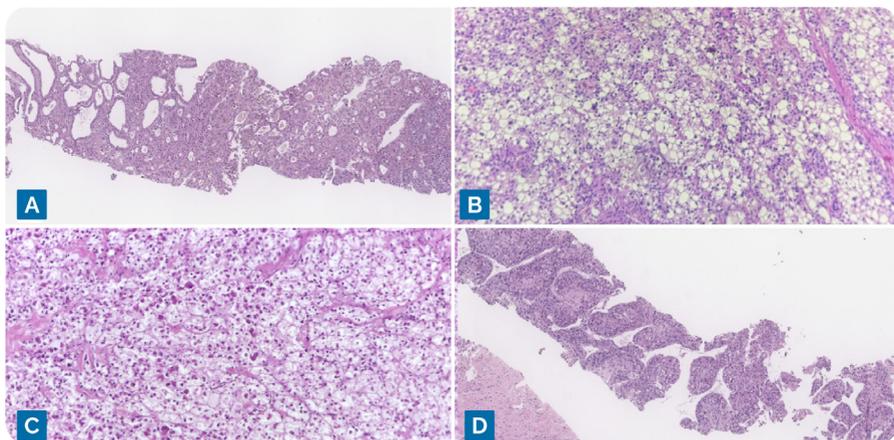
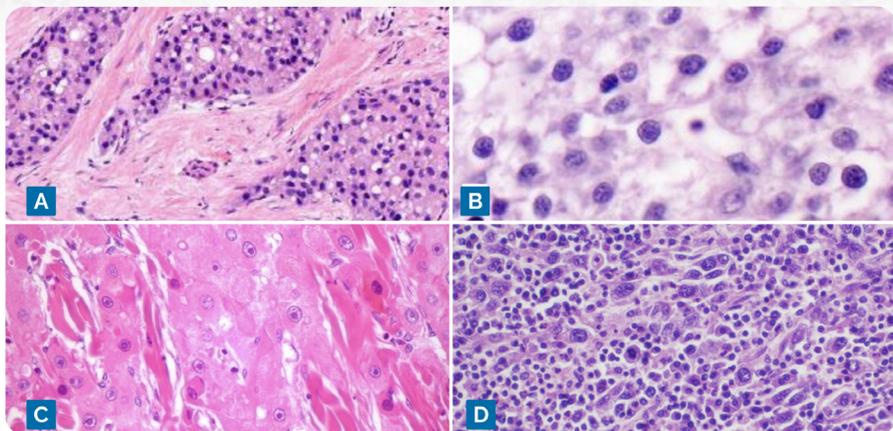


Figura 22.33: (A) Carcinoma hepatocelular convencional; (B) Carcinoma hepatocelular subtipo esteato-hepatite; (C) Carcinoma hepatocelular subtipo células claras; (D) Carcinoma hepatocelular subtipo macrotrabecular maciço.



**Figura 22.34:** A) Carcinoma hepatocelular subtipo esquirroso; B) Carcinoma hepatocelular subtipo cromóforo; C) Carcinoma hepatocelular subtipo fibrolamelar caracterizado por células malignas com citoplasma eosinofílico, organizadas em ninhos ou trabéculas, intercaladas com faixas de estroma fibroso lamelar; D) Carcinoma hepatocelular subtipo rico em linfócitos.

### 22.13.6 Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna com diferenciação biliar, sendo que este grupo de neoplasias engloba subtipos morfo-moleculares distintos. O CCA intra-hepático (Cci) se origina dentro do fígado, a partir de pequenos ductos ou dúctulos biliares. O CCH hilar (CCH) ocorre na região hilar, próximo à bifurcação do ducto biliar comum. O CCA distal (CCD) está localizado distalmente à inserção do ducto cístico na árvore biliar. CCH e Ccd em conjunto correspondem ao Cc extra-hepático (CCH) (Figura 35).

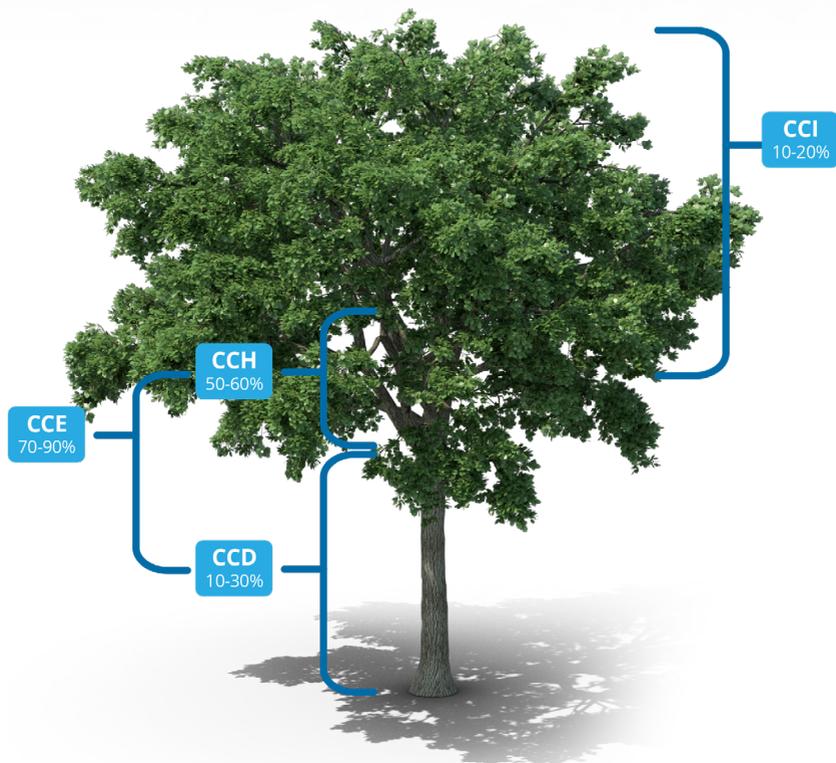
O CCA é considerado uma neoplasia rara, representando aproximadamente 3% de todos os cânceres do trato gastrointestinal e 10-20% de todos os cânceres primários do fígado. A incidência global varia consideravelmente, com maior prevalência em regiões da Ásia, como China e Tailândia, devido a fatores ambientais e infecciosos.

Nos países ocidentais, a incidência de CCI tem aumentado, e este fenômeno está possivelmente associado ao aumento na frequência de doenças hepáticas metabólicas ligadas à obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e uso de medicamentos e de compostos herbais. O CCA geralmente é diagnosticado em estágios avançados, o que contribui para o seu prognóstico reservado e limita o seu tratamento.

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CCA, sendo alguns comuns a todos os subtipos, como colangite esclerosante primária (CEP), consumo de álcool e tabagismo. Entretanto, há fatores específicos para cada subtipo: o CCI está associado a infecções pelos vírus da hepatite B e da hepatite C e doença hepática esteatótica (esteatose e esteato-hepatite) associada à disfunção metabólica. O CCE, por sua vez, está mais frequentemente associado a cistos colédocos e à síndrome de Lynch.

As lesões precursoras do CCA incluem a neoplasia papilar intraductal do ducto biliar (Ipnb), a neoplasia intraepitelial biliar (Billn) e o cistoadenoma mucinoso. Essas lesões

estão geralmente associadas ao CCI de grandes ductos e ao CCE. A progressão das lesões precursoras para malignidade geralmente passa por etapa inicial de displasia de baixo grau com progressão para displasia de alto grau e posterior invasão estromal.<sup>53</sup>



**Figura 22.35:** Distribuição dos subtipos de colangiocarcinoma na árvore biliar e sua frequência. Cci: colangiocarcinoma intra-hepático; CCH: colangiocarcinoma perihilar; Ccd: colangiocarcinoma distal; CCE: colangiocarcinoma extrahepático.

### 22.13.5.1 Diagnóstico

O diagnóstico de CCA é multidisciplinar e envolve a integração de dados clínicos, resultados de exames de imagem e de exames laboratoriais e análise histopatológica (Figura 36).

O CCI pode se manifestar de forma insidiosa, muitas vezes com sintomas vagos e inespecíficos. Pacientes podem apresentar icterícia progressiva, prurido, dor abdominal, perda de peso e anorexia. Em casos mais avançados, é possível observar hepatomegalia e, em alguns casos, ascite. Nos CCH e CCE, a icterícia é o sintoma mais comum, devido à obstrução biliar.

Os exames laboratoriais geralmente revelam elevações nas enzimas hepáticas, particularmente as enzimas colestáticas, como fosfatase alcalina (Fa) e gama-glutamiltransferase

(Ggt). Bilirrubina sérica elevada é frequentemente observada, especialmente em casos de obstrução biliar extra-hepática. O antígeno carboidrato 19-9 (Ca 19-9) é o principal marcador tumoral utilizado para o CCA, embora sua especificidade seja limitada, uma vez que pode estar elevado em outras condições hepatobiliares, como nas colangites e nas hepatites. Ainda assim, níveis elevados de Ca 19-9 são altamente sugestivos de CCA em pacientes com imagem suspeita e contexto clínico adequado.

Os exames de imagem desempenham um papel crucial tanto no diagnóstico quanto no estadiamento do CCA. A ultrassonografia abdominal é frequentemente o primeiro exame solicitado em pacientes com suspeita de obstrução biliar, podendo revelar dilatação das vias biliares. A tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste e a ressonância magnética (Rm), incluindo a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), são exames mais específicos para a avaliação da extensão tumoral, visualização de massas e estudo da anatomia biliar.

A CPRM é particularmente útil para detectar tumores em pequenas vias biliares, como no CCH e no CCE. A colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE) pode ser usada não apenas para diagnóstico, mas também para biópsia e colocação de próteses em casos de obstrução biliar.

O exame anatomopatológico convencional, com as avaliações de material citológico, biópsias ou espécime cirúrgico, associados a estudos imuno-histoquímico, de hibridização *in situ* para albumina e os testes moleculares são particularmente importantes para exclusão de neoplasias metastáticas para o parênquima hepático (categoria mais comum de neoplasias no fígado) e para direcionar o tratamento, especialmente em estádios clínicos avançados.

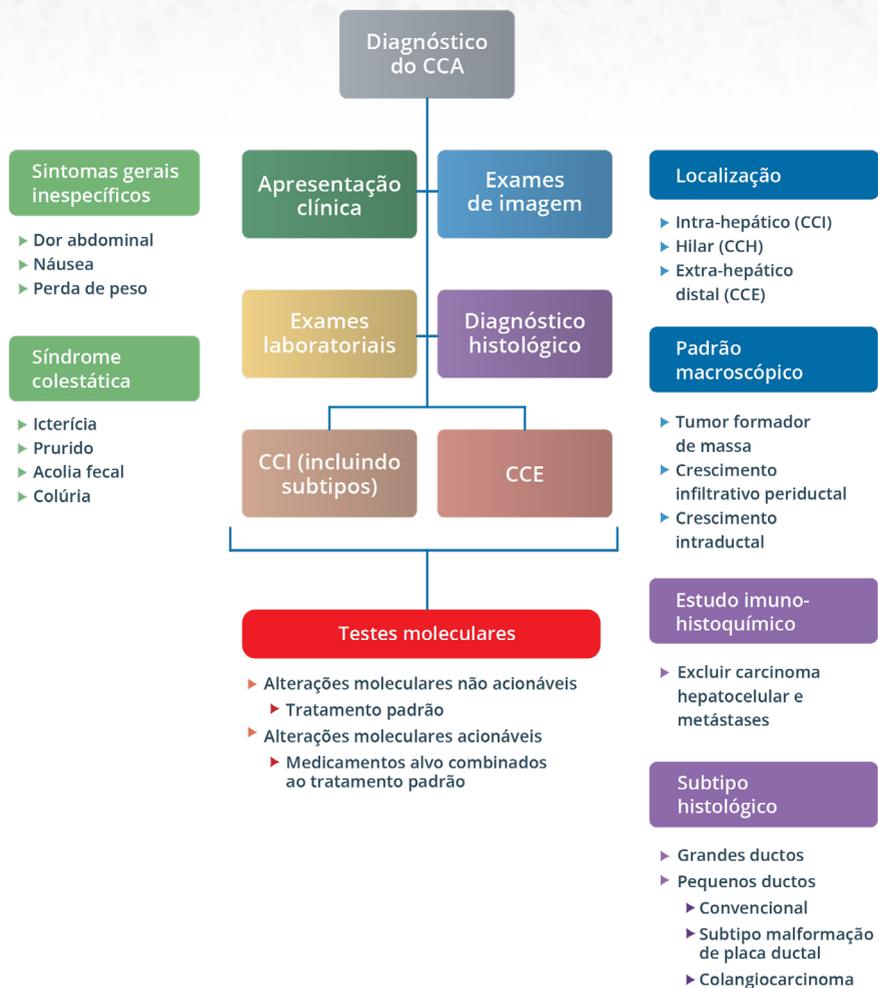


Figura 22.36: Aspecto multidisciplinar envolvido no diagnóstico do colangiocarcinoma.

### 22.13.5.2 Achados morfológicos

A descrição do padrão macroscópico dos CCs é muito importante pois permite uma boa correlação com os achados radiológicos e morfológicos (Figura 37). O CCI periférico geralmente se apresenta como um tumor sólido, branco e compacto, do tipo formador de massa (Mf). Em contraste, CCI central, CCH e CCE manifestam-se na região hilar e na árvore biliar extra-hepática como lesões infiltrantes periductais (Ip) ou lesões polipoides intraductais (Id), respectivamente.

A histologia demonstra diferenças distintas entre os vários tipos de CCAs. Com mais

frequência, o CCE, o CCH e o CCI de grandes ductos (localizado próximo à região hilar hepática) são adenocarcinomas produtores de mucina, caracterizados por grandes ductos, com células colunares. Em contraste, o CCI localizado na periferia do parênquima hepático geralmente apresenta arquitetura tubular ou acinar, com células variando de colunares baixas a cuboídes, organizadas em um padrão de pequenos ductos associado a um estroma desmoplásico.

O tipo CCI de pequenos ductos inclui ainda dois subgrupos distintos adicionais: o padrão de má formação da placa ductal e o colangiolo carcinoma. O padrão de má formação da placa ductal do CCI assemelha-se à malformação da placa ductal, enquanto o subgrupo colangiolo carcinoma apresenta uma arquitetura mais primitiva, que lembra colangiolo imaturos (Figura 38).<sup>54</sup>

O estudo imuno-histoquímico é essencial para confirmar o diagnóstico de CCA e para excluir outros tumores, especialmente metástases. O perfil imunohistoquímico típico do CCA inclui positividade para citoceratina (CK) 7 (CK7) e CK19 e negatividade para CK20 (Figura 39A). A perda de expressão nuclear do marcador Bap-1 ocorre em até 25% dos casos de CCA e auxilia no diagnóstico desta neoplasia (Figura 39B).

Marcadores como S100P (expresso nos CCA de grandes ductos), Ncam (CD56) (tipicamente expresso nos colangiolo carcinomas) e N-caderina (expresso nos CCI de pequenos ductos convencionais) também podem ser utilizados para subclassificar as diferentes variantes de CCI. A hibridização *in situ* para albumina tem se mostrado útil na distinção entre CCA e metástases, mas não entre CCA e carcinoma hepatocelular.

Com os avanços na patologia molecular, conhecer o perfil genético do CCA se tornou uma ferramenta importante para direcionar o tratamento de pacientes com estadió clínico avançado. Nos CCI, mutações em genes *IDH1* e fusões do gene *FGFR2* são detectadas em cerca de 15% dos casos. Amplificações do gene *ERBB2* resultando em superexpressão da proteína e mutações ocorrem em até 15% dos CCE.

Estes achados reforçam que o uso de painéis de sequenciamento facilita a detecção simultânea de múltiplas mutações genéticas relevantes e potencialmente acionáveis. As características morfo-moleculares dos colangiolo carcinomas estão resumidas na figura 40.

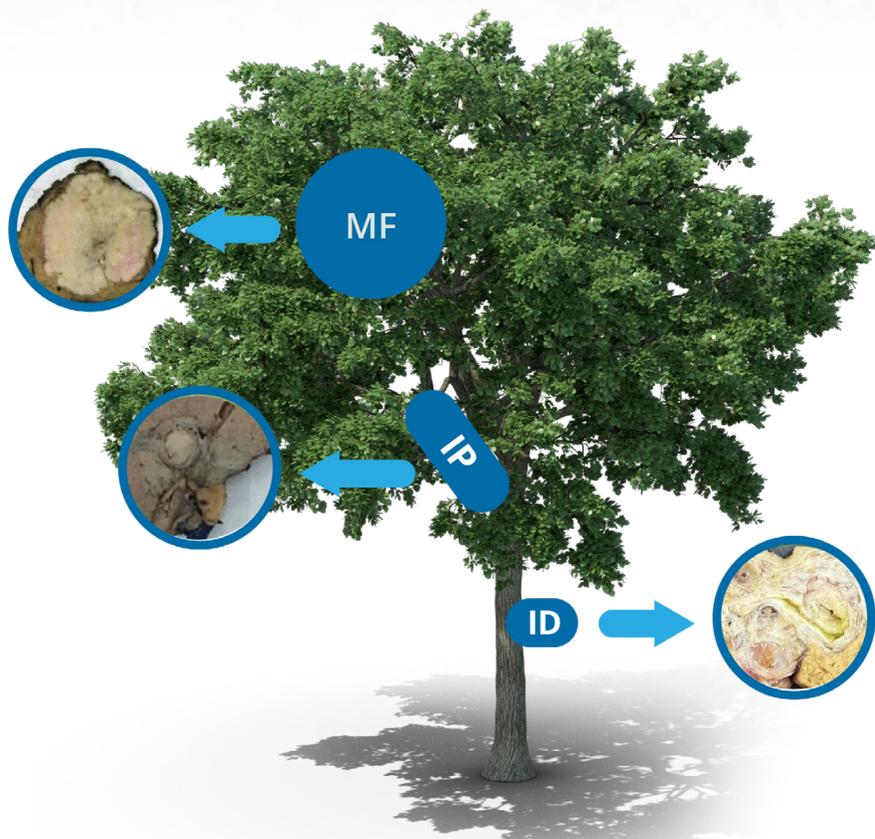
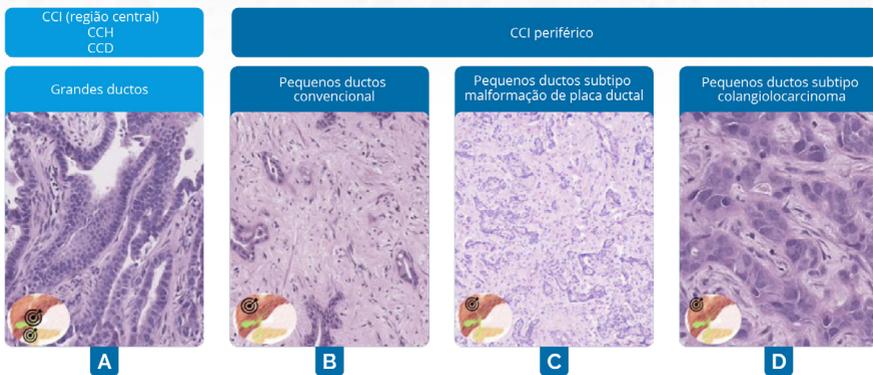
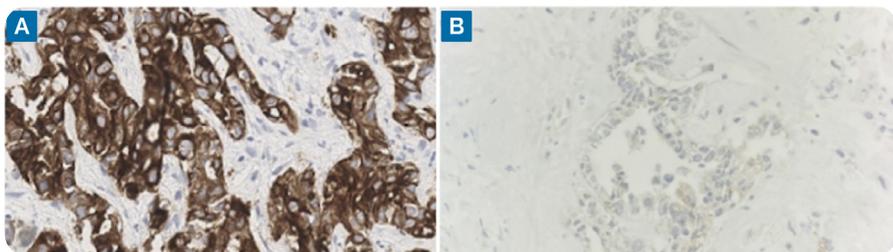


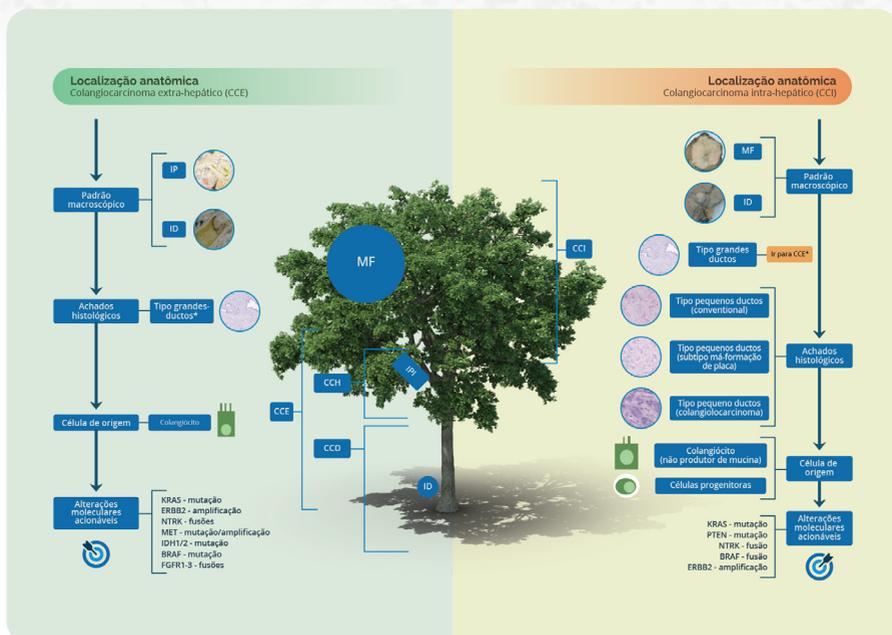
Figura 22.37: Aparência macroscópica dos subtipos de colangiocarcinoma. Mf: tumor formador de massa; Ip: tumor infiltrativo periductal; Id: tumor polipóide intraductal



**Figura 22.38:** Subtipos histológicos mais comuns de colangiocarcinoma e sua localização na árvore biliar: A) Colangiocarcinoma hilar (CCH), colangiocarcinoma distal (Ccd) e colangiocarcinoma intra-hepático (Cci), tipo de ducto grande (H&E, 200X); B) Colangiocarcinoma intra-hepático (Cci), tipo de ducto pequeno (H&E, 200X); C) Colangiocarcinoma intra-hepático (Cci) com padrão de malformação da placa ductal (H&E, 100X); D) Colangiocarcinoma intra-hepático (Cci) com padrão de colangiolocarcinoma (H&E, 100X).



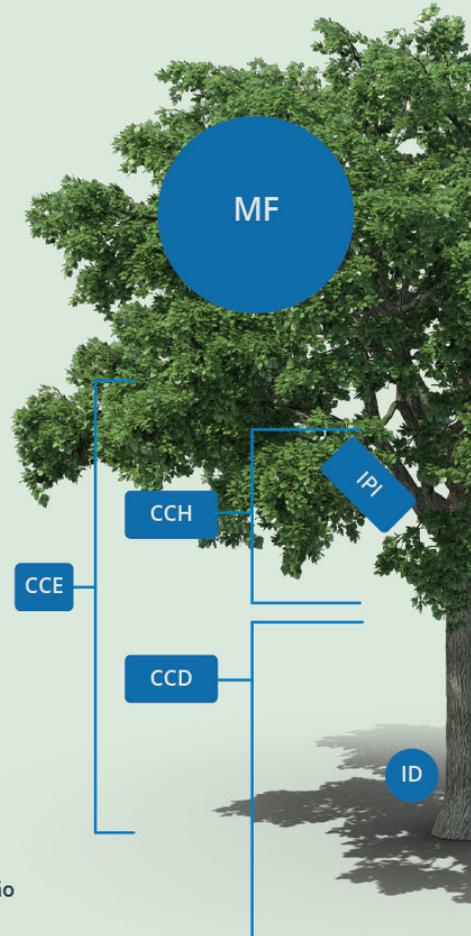
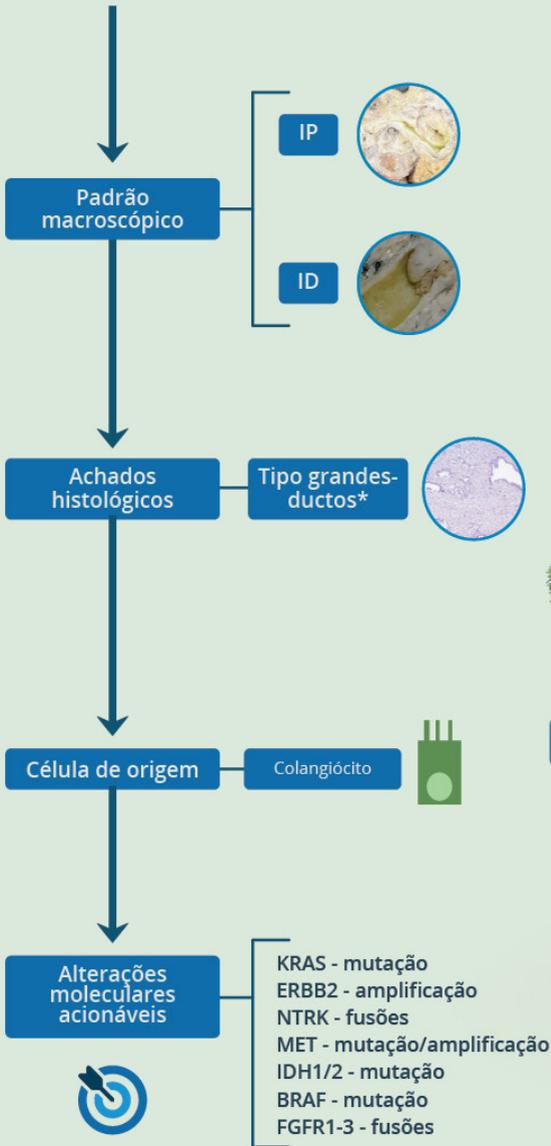
**Figura 22.39:** A) Positividade para citoceratina 7 (CK7; 200X) e B) egatividade para o marcador Bap-1 (200x).



**Figura 22.40:** Diferentes aspectos do colangiocarcinoma, incluindo localização anatômica, padrão microscópico, principal achado histológico, célula de origem e alterações moleculares com terapia-alvo. Cci: colangiocarcinoma intra-hepático, CCH: colangiocarcinoma hilar, Ccd: colangiocarcinoma distal, CCE: colangiocarcinoma extrahepático, Mf: tumor formador de massa, Ip: tumor infiltrativo periductal, Id: tumor polipóide intraductal.

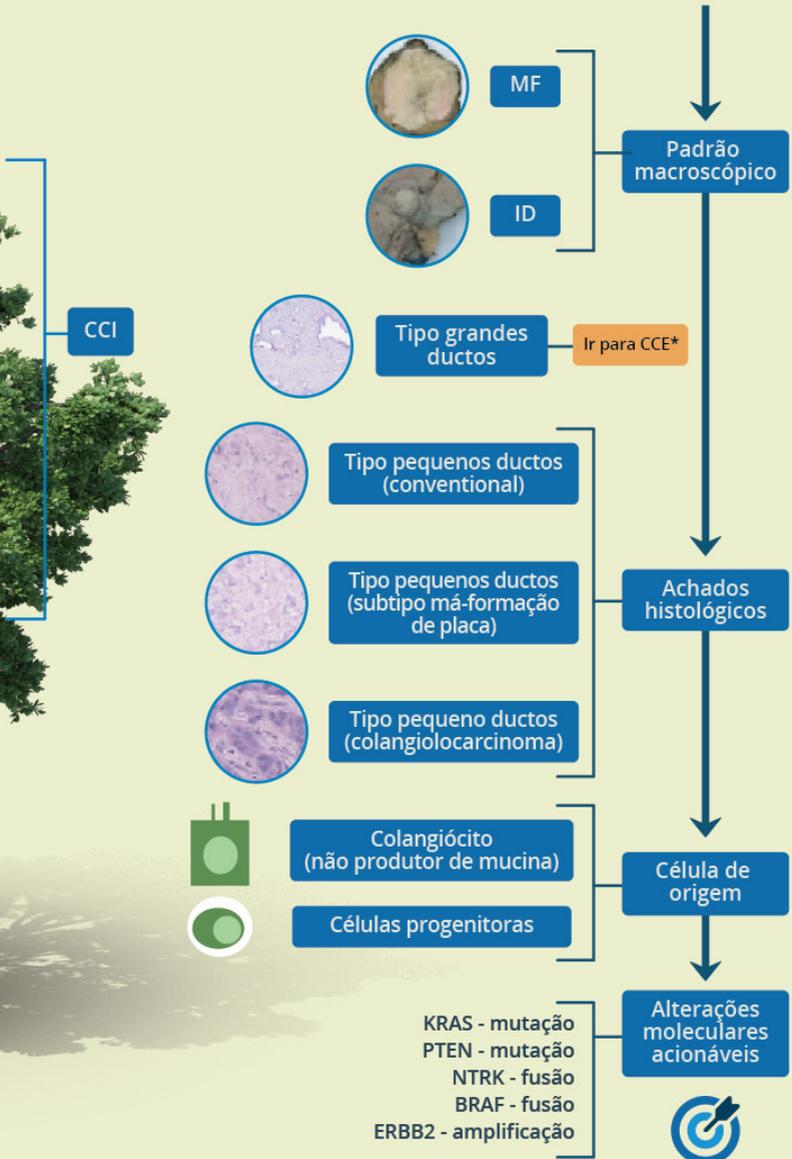
## Localização anatômica

Colangiocarcinoma extra-hepático (CCE)



# Localização anatômica

## Colangiocarcinoma intra-hepático (CCI)



## 22.14 Tumores hepáticos da infância

Os tumores hepáticos primários pediátricos constituem o terceiro maior grupo de neoplasias abdominais sólidas em crianças próximas a neuroblastoma e tumor de Wilms. Os tumores hepáticos representam cerca de 0,5% a 2% de todos os tumores pediátricos e podem ser classificados em malignos e benignos. Os tumores hepáticos benignos em crianças incluem hemangiomas, hamartomas mesenquimais, hiperplasia nodular focal (Fnh), nódulos regenerativos e adenomas hepatocelulares. Os hemangiomas são os tumores vasculares benignos mais comuns.

Entre os tumores malignos, o hepatoblastoma é o mais comum, representando cerca de 67% dos casos de tumores hepáticos malignos em crianças. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o segundo mais comum, representando aproximadamente 31% dos casos. Outros tumores malignos menos comuns incluem o sarcoma embrionário indiferenciado e o tumor rabdóide maligno.

Além disso, existem tumores raros de origem mesenquimal, como o sarcoma embrionário indiferenciado e o hemangioendotelioma epitelióide, que também podem ocorrer em crianças.

### 22.14.1 Hepatoblastoma

Hepatoblastoma é um tumor embrionário que se acredita ser originário de uma célula precursora de hepatócitos (hepatoblasto) que frequentemente recapitula os estágios de desenvolvimento do fígado, exibindo uma combinação de padrões histológicos. Histologicamente, o hepatoblastoma é classificado em dois tipos principais: o tipo epitelial puro e o tipo misto epitelial-mesenquimal. O tipo epitelial puro pode ser subdividido em subtipos como fetal puro, fetal e embrionário, embrionário puro e de pequenas células. O subtipo fetal é caracterizado por células tumorais que se assemelham a hepatócitos fetais, com citoplasma eosinofílico ou claro e núcleos uniformes. O subtipo embrionário, por outro lado, apresenta células menores, com núcleos hiper cromáticos e citoplasma escasso, frequentemente dispostas em padrões trabeculares ou pseudoacinares.

O hepatoblastoma pode apresentar heterogeneidade histológica significativa, com a presença de componentes mesenquimais, como osteóide, cartilagem ou músculo esquelético, no tipo misto. A presença de diferentes subtipos histológicos pode ter implicações prognósticas e terapêuticas, sendo que o subtipo fetal puro geralmente está associado a um melhor prognóstico.

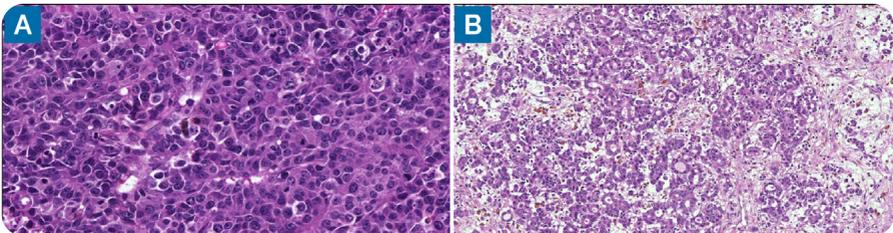


Figura 22.41: Hepatoblastoma de padrão epitelial tipo (A) fetal puro e (B) embrionário.

A detecção precoce e o manejo adequado desses tumores são cruciais, e frequentemente envolvem uma abordagem multidisciplinar que pode incluir cirurgia, quimioterapia e, em casos selecionados, transplante hepático.<sup>55</sup>

## 22.15 Metástases hepáticas

Metástases hepáticas referem-se à disseminação de células cancerígenas de um tumor primário para o fígado, sendo o fígado um dos locais mais comuns para metástases devido à sua vascularização única e função de filtragem do sangue. Essas metástases são frequentemente observadas em uma variedade de malignidades, incluindo câncer colorretal, câncer de mama, melanoma, câncer de pulmão e câncer pancreático, sendo o câncer colorretal a fonte mais comum de metástases hepáticas (Figura 42).

Além das facilidades anatômicas, o microambiente hepático desempenha um papel crucial na sobrevivência e proliferação das células metastáticas. Interações complexas entre as células tumorais e as células residentes do fígado, como células endoteliais sinusoidais, células de Kupffer e células estreladas hepáticas, influenciam o desenvolvimento e a progressão das metástases. A formação de nichos pré-metastáticos, facilitada por fatores liberados pelo tumor primário, pode predispor o fígado à colonização por células tumorais.

A importância das metástases hepáticas reside em vários aspectos clínicos críticos. Primeiramente, a presença de metástases no fígado é um fator determinante no estadiamento do câncer, influenciando diretamente o prognóstico e as opções de tratamento do paciente. A detecção precisa e a caracterização das lesões hepáticas são essenciais, e técnicas de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (Rm) desempenham um papel central nesse processo<sup>53</sup>.

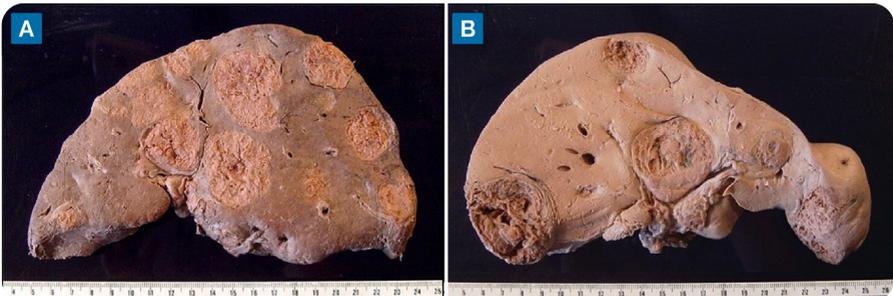


Figura 22.42: Aspecto macroscópico de metástases hepáticas de (A) Adenocarcinoma Colônico e (B) Melanoma.

## 22.16 Aspectos anatomopatológicos do transplante hepático

com a evolução das técnicas cirúrgicas e de imunossupressão, o transplante hepático vem se tornando uma opção terapêutica cada vez mais comum para várias hepatopatias,

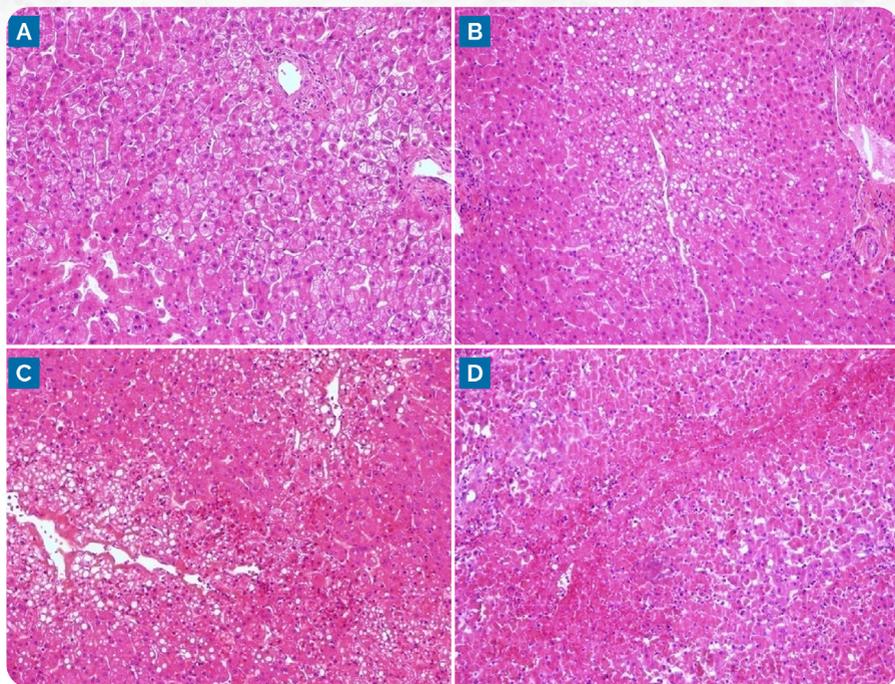
em especial, em pacientes com doença hepática crônica em fase avançada, insuficiência hepática aguda e carcinoma hepatocelular (em condições específicas). O exame anatomopatológico é útil desde a seleção do doador, bem como para avaliar lesões de preservação, complicações vasculares ou biliares, rejeição do enxerto, infecções e recidivas de doença de base.

### 22.16.1 Avaliação do possível doador

na amostra do possível doador, um dos principais parâmetros a ser avaliado, através de exames de congelação, é a esteatose macrogoticular. São muitos os fatores envolvidos, tanto do enxerto, como do hospedeiro, entretanto, porcentagens de esteatose macrogoticular maiores que 60-66% estão associadas a maiores índices de disfunção primária do enxerto, por lesão endotelial decorrente de isquemia fria.<sup>57</sup> Outros achados, como: infiltrado inflamatório portal, esteatose microvesicular e necrose centro-lobular não contraindicam o enxerto; por outro lado, granulomas ativos, neoplasias malignas, siderose e diferentes graus de fibrose devem ser descritos (Figura 43).

### 22.16.2 Lesão de isquemia/reperfusão

A lesão de preservação (isquemia/reperfusão) ocorre no pós-operatório imediato, e pode estar associada ao armazenamento, transporte e tempo de isquemia fria e quente. Em alguns casos, persiste de duas a três semanas após o procedimento. Variam desde acúmulos focais de fibrina, passando por graus variados de degeneração vacuolar dos hepatócitos e/ou esteatose macrogoticular e microgoticular, necrose hepatocelular e até hemorragia sinusoidal.<sup>58</sup>



**Figura 22.43:** (A) Grau 1: permeação sinusoidal por neutrófilos, acúmulos de fibrina. Ausência de lesão hepatocelular. (B) Grau 2 (Lesão de preservação grau 2): esteatose macro e microvesicular em menos de 50% da amostra. Retração/tumefação citoplasmática focal. (C) Grau 3 (Lesão de preservação grau 3): esteatose macro e microvesicular em mais de 50% da amostra. Necrose hepatocelular zonal. (D) Grau 4 (Lesão de preservação grau 4): necrose confluyente. Hemorragia sinusoidal.

### 22.16.3 Complicações cirúrgicas

As alterações histológicas decorrentes de complicações cirúrgicas vasculares e biliares são semelhantes àquelas observadas fora do contexto de transplante hepático. Podem ocorrer em todo o período pós-transplante, sendo menos frequentes no pós-operatório tardio. Dentre as lesões vasculares, incluem-se oclusão da veia supra-hepática, trombose portal (menos frequente) e trombose arterial, que é causa frequente de falência precoce do enxerto, onde que se observam graus variados de infarto, áreas de necrose centro lobular e alterações degenerativas biliares. As complicações estenosantes biliares ocorrem em 10% a 40% dos pacientes.<sup>59</sup> Observa-se graus variados de colestase, canalicular, macrofágica e intra-hepatocítica. Nos estágios agudos e subagudos, a reação biliar portal (proliferação ductuolar permeada por polimorfonucleares) é característica (Figura 44), com edema de espaços-porta, podendo ou não se observar agressão aos ductos originais (colangite), sendo esta feita por neutrófilos nos casos de complicação com colangite bacteriana ascendente.

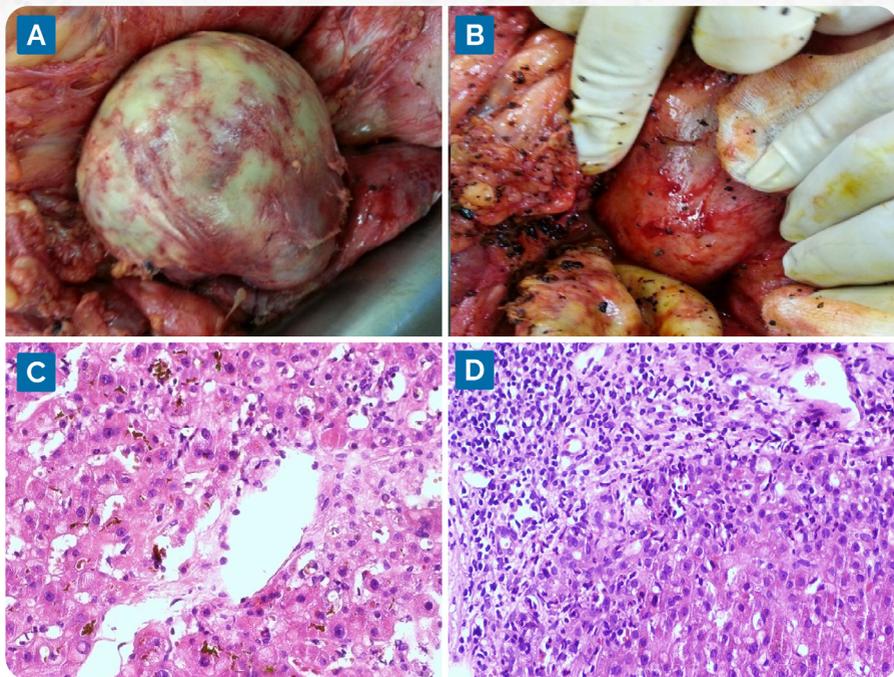


Figura 22.44: Obstrução biliar. Aspectos macroscópicos: (A) dilatação de via biliar, com extravasamento de bile e (B) formação de fistula. Aspectos microscópicos: (C) bilirrubinostase canalicular, intra-hepatocítica e macrofágica. (D) Tratos portais exibindo edema e reação biliar portal.

### 22.16.3 Rejeição no enxerto

De um modo geral, a rejeição pode ser definida como uma resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos do doador, com potencial lesivo.<sup>60</sup> Na maioria dos órgãos sólidos, este fenômeno pode ser dividido em rejeição celular, também denominada rejeição mediada por células T, e rejeição mediada por anticorpos, sendo esta um evento menos comum e de feições clínico-patológicas não completamente elucidadas no fígado, por ser este um órgão de sistema imunológico “privilegiado”. De acordo com a última classificação do Sistema de Banff de 2016,<sup>61</sup> do ponto de vista anatomopatológico, as formas mais precoces de rejeição no fígado tendem a ocorrer por volta dos 3 aos 6 meses após o transplante, enquanto as formas tardias, após um ano do procedimento. Por outro lado, é importante ressaltar que, tanto precocemente quanto tardiamente, podemos ter rejeição aguda ou crônica. Este diagnóstico não é temporal, e sim, morfológico.

A tríade clássica histológica da *rejeição aguda mediada por células T* (rejeição celular aguda), descrita no **quadro 12**, envolve inflamação portal (mista, com linfócitos, inclusive, blásticos, eosinófilos e neutrófilos), lesão ductal e endotelialite.<sup>61</sup>

A rejeição celular aguda tardia é semelhante, porém com menos linfócitos blásticos portais, mais atividade de interface e mais perivenuilite central (muitas vezes, um achado

isolado), além de extensa necrose hepatocitária. Estes casos costumam estar associados a uma maior tendência de resistência ao tratamento com corticosteróides, bem como maior incidência de progressão para rejeição crônica precoce.

Esta, por sua vez, se caracteriza principalmente por lesão de ductos biliares, potencialmente irreversíveis, com ductopenia (sendo este diagnóstico possível quando mais de 50% dos espaços-porta não exibem os ductos biliares originais, bem estabelecida nas formas mais tardias de rejeição crônica). Neste contexto, também podemos observar alterações histológicas consistentes com arteriopatia de células espumosas, com deposição de macrófagos xantomatosos na camada íntima da parede de ramos arteriais.

Nas formas mais precoces de rejeição crônica, prevalecem as alterações degenerativas e regenerativas do epitélio ductal, com distorção arquitetural, atrofia, vacuolização citoplasmática, irregularidade do contorno nuclear e hiper Cromasia.

**Quadro 12 - critérios para rejeição mediada por células T, de acordo com o Sistema de Banff (2016).**

Avaliação global do grau geral de rejeição	
Indeterminada	Infiltrado inflamatório portal e/ou perivenular, sem danos teciduais suficientes para o diagnóstico de rejeição aguda.
Leve	Infiltrado inflamatório na minoria dos espaços-porta, sem necrose confluyente nos casos de perivulite central isolada.
Moderada	Infiltrado inflamatório expandindo a maioria/todos os espaços-porta e/ou áreas perivenulares, com necrose confluyente na minoria dos casos de perivulite central isolada.
Grave	Extravasamento para regiões periportais e/ou moderada a intensa reação inflamatória perivenular, com extensão ao parênquima hepático e é associada a necrose hepatocelular na maioria das regiões perivenulares.
Escore quantitativo - índice de atividade de rejeição	
Inflamação portal	Inflamação majoritariamente linfocitária, envolvendo, mas não necessariamente expandindo, a minoria dos espaços-porta Expansão da maioria/todos dos espaços-porta por linfócitos (inclusive blásticos), neutrófilos e eosinófilos. Expansão da maioria/todos os espaços-porta por linfócitos, por vezes blásticos, e eosinófilos, com extravasamento ao parênquima periportal.
Agressão ductal	A minoria dos ductos são permeados/infiltrados por células inflamatórias, exibindo alterações reacionais discretas, como aumento da relação núcleo/citoplasmática. A maioria/todos os ductos são infiltrados por células inflamatórias, por vezes com alterações degenerativas como pleomorfismo nuclear, perda da polarização e vacuolização citoplasmática. As mesmas alterações de 2, com ruptura luminal na maioria/todos os espaços-porta.
Inflamação em endotélio de ramos venosos	Infiltração subendotelial linfocítica em alguns ramos venosos portais/vênulas hepáticas. Infiltração subendotelial envolvendo maioria/todos os espaços-porta/vênulas hepáticas, com ou sem necrose focal de regiões perivenulares. Infiltração subendotelial moderada/intensa envolvendo maioria/todos os espaços-porta/vênulas hepáticas, com necrose de hepatócitos adjacentes na maioria das regiões perivenulares.

A rejeição aguda mediada por anticorpos, define-se, principalmente, por:

- Do ponto de vista puramente morfológico, observa-se lesão na microvasculatura portal, com hipertrofia de células endoteliais, dilatação de capilares, infiltrado inflamatório misto e, em casos graves, hemorragia intersticial;
- Deposição difusa de C4d na microvasculatura portal, documentada através de imuno-histoquímica (escore 3 do quadro 12), excluídas outras causas de disfunção do enxerto;
- Dosagem sérica positiva para anticorpos específicos do doador (Dsa).
- O **quadro 13**, a seguir, ilustra os escores de avaliação da expressão imuno-histoquímica de C4d nos enxertos hepáticos, de acordo com os critérios de Banff:<sup>61</sup>

**Quadro 13 - escore da expressão imuno-histoquímica de C4d no enxerto hepático, de acordo com o Sistema de Banff (2016).**

Escore	Definição
0	Ausência de expressão de C4d na microvasculatura portal.
1	Mínima expressão de C4d (menos de 10% dos tratos portais), em mais de 50% da circunferência do endotélio da microvasculatura portal (veias porta e capilares).
2	Expressão focal de C4d (10%-50% dos tratos portais), em mais de 50% da circunferência do endotélio da microvasculatura portal (veias porta e capilares).
3	Expressão difusa de C4d (mais 50% dos tratos portais), em mais de 50% da circunferência do endotélio da microvasculatura portal (veias porta e capilares), normalmente com extensão aos sinusóides.

A rejeição crônica mediada por anticorpos, por sua vez, é um diagnóstico difícil, recentemente descrito, tendo como principal descrição histopatológica a fibrose densamente hialinizada portal e perissinusoidal, associada a depósitos menos frequentes de C4d.

A rejeição plasmocitária ainda não está totalmente compreendida e é considerada uma forma incomum de rejeição tardia, semelhante a uma hepatite auto-imune, descrita mais comumente em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (Vhc) tratados com interferon.

Nestes casos, pelo menos dois dos três critérios a seguir devem estar presentes: 1) infiltrado inflamatório portal e/ou perivenular contendo numerosos plasmócitos; 2) colangite linfocítica, de feição não absolutamente reconhecível e 3) excluir hepatite auto-imune como doença de base.

A rejeição hiperaguda, bastante rara atualmente, resulta de anticorpos anti-doador pré-formados, tendo como principal fator de risco um enxerto ABO-incompatível. As alterações histopatológicas podem ser observadas em até duas a seis horas após a implantação do enxerto, com depósitos de fibrina, que progridem para exsudação neutrofílica, congestão e necrose coagulativa dos hepatócitos nos primeiros dias após o transplante.

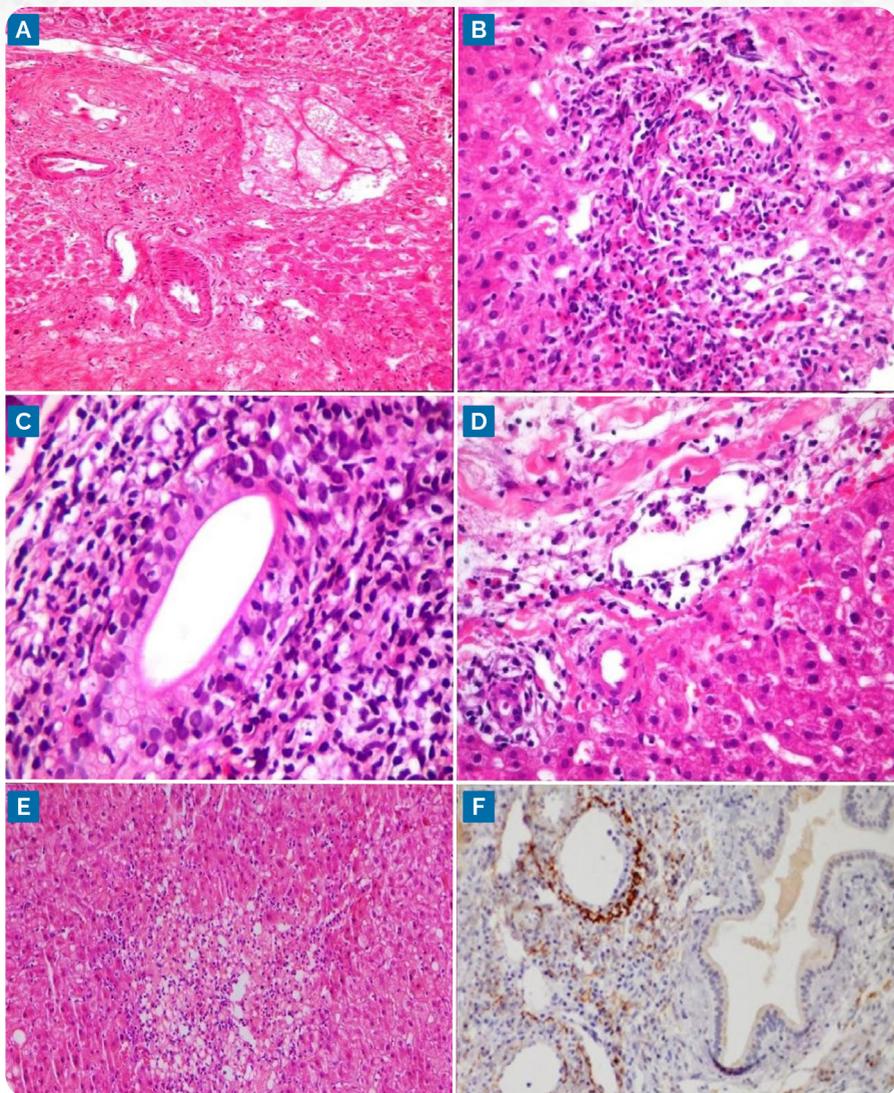


Figura 22.45: (A) Rejeição crônica ductopênica - notar a ausência do ducto biliar original, sem inflamação significativa. *Rejeição mediada por células T (B, C, D)* (B) Expansão estrelada dos espaços-porta, com infiltrado inflamatório misto, rico em linfócitos, eosinófilos e neutrófilos, por vezes com extravasamento para o parênquima hepático. (C) A maioria ou todos os ductos biliares estão infiltrados por células inflamatórias, principalmente linfócitos. O epitélio biliar exhibe alterações degenerativas, com perda da polarização dos núcleos, hiper cromasia e vacuolização citoplasmática. (D) Infiltração subendotelial envolvendo a maioria dos capilares e ramos venosos portais. *Rejeição mediada por anticorpos (E, F)* (E) Dilatação de capilares e sinusóides, com inflamação microvascular, depósito de fibrina e extravasamento de hemácias para o estroma portal ou para o espaço de Disse. (F) Expressão imuno-histoquímica de C4d nos capilares e ramos venosos portais.

#### 22.16.4 Infecções e recidivas da doença de base

Devido ao tratamento imunossupressor, infecções oportunistas são frequentes, de etiologia variada: fúngicas, adenovírus, herpes vírus humano 6 (HHV6) e sobretudo, por citomegalovírus (CMV), com microabscessos e inclusão nuclear característica em células endoteliais e ductais, e vírus Epstein-Barr (EBV), com inflamação portal com exsudação de blastos, podendo associar-se a doença linfoproliferativa B pós-transplante.

Muitas doenças que levam ao transplante hepático podem recidivar, como a hepatite crônica pelos VHB, VHC, hepatite auto-imune e colangite biliar primária, com achados morfológicos semelhantes à doença pré-transplante. No caso da recidiva por VHC, a forma fibrosante colestatática é rapidamente progressiva e leva a perda do enxerto, com insuficiência hepática em 1 ou 2 anos após o procedimento.

## Referências bibliográficas

1. Ginès P, Krag A, Abraldes Jg, Solà E, Fabrellas N, Kamath Ps. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359–76.
2. Saffioti F, Pinzani M. Development and Regression of Cirrhosis. *Dig Dis* 2016;34:374–381. Doi: 10.1159/000444550.
3. Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M. Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis. *J Vasc Res* 2017;54:92–99 Doi: 10.1159/000462974
4. Quaglia A, Alves Va, Balabaud C, Bhathal Ps, Bioulac-Sage P et al. Role of aetiology in the progression, regression, and parenchymal remodelling of liver disease: implications for liver biopsy interpretation *Histopathology* 2016;68:953–967. Doi: 10.1111/his.12957
5. Hytiroglou P, Snover Dc, Alves Va, Balabaud C, Bhathal Ps et al. Beyond “Cirrhosis” A Proposal From the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012;137:5-9. Doi: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP.
6. Fonte de dados: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): Ministério da Saúde. Acesso em 16/02/25. Disponível em <https://indicadoreshepatites.aids.gov.br/>.
7. Knodell Rg, Ishak Kg, Black Wc, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1:431-435.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696-699.
9. Gayotto Lc, Comitê Sbp/Sbh. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *Ged*. 2002;19:137–40.
10. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
11. Goldani Lz. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. *Braz J Infect Dis*. 2017 Mar-Apr;21(2):123-124.
12. Younossi Zm. The Epidemiology of Nonalcoholic Steatohepatitis *Clinical Liver Disease* 2018;11(4):92-94.
13. Byrne Cd, Targher G. Nafld: A multisystem disease *Journal of Hepatology* 2015;62:S47–S64
14. Gofton C, Upendran Y, Zheng Mh, George J. Mafld: How is it different from Nafld. *Clinical and Molecular Hepatology* 2023;29(Suppl):S17-S31. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0367>

15. Machado Mv, Diehl Am. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8): 1769–1777. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.066.
16. Arab Jp, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis* 2018;13:321–50
17. Kleiner De, Brunt Em, Natta Mv, Behling C, Contos Mj, Cummings Ow, Ferrell Ld, Liu Yc, Torbenson Ms, Arida Au, Yeh M, McCullough Aj, Sanyal Aj. for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Hepatology* 2005;41:1313-1321
18. Seitz Hk, Bataller R, Cortez- Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo R and G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nature Reviews | DiSeASe PRiMeRS | Article citation Id: (2018) 4:16* <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
19. Dunn W and Shah V. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):445–456. doi:10.1016/j.cld.2016.02.004.
20. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016 *Gut and Liver* 2017;11:173-188. <https://doi.org/10.5009/gnl16477>
21. Lucey Mr, Mathurin P, Morgan Tr. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
22. Roth Nc, Qin J. Histopathology of Alcohol-Related Liver Diseases *Clin Liver Dis* 23 (2019) 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.001>
23. Mack Cl, Adams D, Assis Dn, Kerkar N, Manns Mp, Mayo Mj, Vierling Jm, Alsawas M, Murad Mh, Czaja Aj. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065. Epub 2020 May 12. Pmid: 31863477.
24. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren Ll, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;30(8):1230-6. doi: 10.1111/jgh.12952. Pmid: 25765710.
25. Hennes Em, Zeniya M, Czaja Aj, Parés A, Dalekos Gn, Krawitt El, Bittencourt Pl, Porta G, Boberg Km, Hofer H, Bianchi Fb, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle Pr, McFarlane I, Dienes Hp, Lohse Aw; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322. Pmid: 18537184.
26. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2013 Oct;46:17-24. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.001. Epub 2013 Sep 7. Pmid: 24016388.

27. Marmur J, Bergquist A, Stål P. Liver transplantation of patients with cryptogenic cirrhosis: clinical characteristics and outcome. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(1):60-9. doi: 10.3109/00365520903384742. Pmid: 20030578.
28. Goldberg Ac, Bittencourt Pl, Oliveira Lc, Ramasawmy R, Marin Ml, Palacios Sa, Kalil J, Porta G. Autoimmune hepatitis in Brazil: an overview. *Scand J Immunol.* 2007 Aug-Sep;66(2-3):208-16. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01967.x. Pmid: 17635798.
29. Bergquist A, Montgomery Sm, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, Prytz H, Hultcrantz R, Lööf La, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Askling J, Ehlin A, Ekbohm A. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Aug;6(8):939-43. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.016. Pmid: 18674735.
30. Pollheimer Mj, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Dec;25(6):727-39. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.009. Pmid: 22117638; Pmcid: PMC3236286.
31. Little R, Wine E, Kamath Bm, Griffiths Am, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 7;26(21):2768-2780. doi: 10.3748/wjg.v26.i21.2768. Pmid: 32550753; Pmcid: PMC7284173.
32. Fickert P, Pollheimer Mj, Beuers U, Lackner C, Hirschfield G, Housset C, Keitel V, Schramm C, Marschall Hu, Karlsen Th, Melum E, Kaser A, Eksteen B, Strazzabosco M, Manns M, Trauner M; International Psc Study Group (Ipscsg). Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (Psc). *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1290-303. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.006. Epub 2014 Feb 19. Pmid: 24560657; Pmcid: PMC4517670.
33. Chapman Mh, Thorburn D, Hirschfield Gm, Webster Ggj, Rushbrook Sm, Alexander G, Collier J, Dyson Jk, Jones De, Patanwala I, Thain C, Walmsley M, Pereira Sp. British Society of Gastroenterology and Uk-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019 Aug;68(8):1356-1378. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317993. Epub 2019 Jun 1. Pmid: 31154395; Pmcid: PMC6691863.
34. Leo A, Leung Psc, Hirschfield Gm, Gershwin Em. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis.* 2020 Feb;40(1):34-48. doi: 10.1055/s-0039-1697617. Epub 2019 Sep 19. Pmid: 31537031.
35. Zapata M, Pagan-Torres H, Mayo Mj. Systemic Complications of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2024 Feb;28(1):115-128. doi: 10.1016/j.cld.2023.07.004. Epub 2023 Aug 26. Pmid: 37945153.

36. Bowlus CI, Gershwin Me. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):441-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041. Epub 2014 Jan 11. Pmid: 24424173; Pmcid: PMC3987745.
37. Saffiotti F, Vieira Motta R, Quaglia A. Histological evaluation in biliary diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023 Mar 1;39(2):75-82. doi: 10.1097/Mog.0000000000000908. Epub 2023 Jan 4. Pmid: 36821454.
38. Valla Dc, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch.* 2018 Jul;473(1):3-13.
39. De Gottardi A, Rautou Pe, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad Sd, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan Jc; Valdig group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;4(5):399-411.
40. Ahmad J, Odin Ja. Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 21 (2017) 55–72 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.004>.
41. Almazroo Oa, Miah Mk, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver *Clin Liver Dis* 21 (2017) 1–20 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>
42. Iasella Cj, Johnson Hj, Dunn Ma. Adverse Drug Reactions Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic) *Clin Liver Dis* 21 (2017) 73–87 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.005>.
43. Kleiner De. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic Dili Liver International. 2025;45:e16097. | 1 of 8 <https://doi.org/10.1111/liv.16097>
44. Goodman Zd. Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease *Clin Liver Dis* 21 (2017) 89–101 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.006>
45. Aziz H, Brown Zj, Baghdadi A, Kamel Ir, Pawlik Tm [A Comprehensive Review of Hepatic Hemangioma Management](#). *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2022;26(9):1998-2007. doi:10.1007/s11605-022-05382-1.
46. Liu Tc, Vachharajani N, Chapman Wc, Brunt Em. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol.* 2014 Mar;27(3):420-32. doi: 10.1038/modpathol.2013.148. Epub 2013 Sep 20. Pmid: 24051694; Pmcid: PMC5861497.
47. Nault Jc, Calderaro J, Di Tommaso L, Balabaud C, Zafrani Es, Bioulac-Sage P, Roncalli M, Zucman-Rossi J. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology.* 2014 Dec;60(6):1983-92. doi: 10.1002/hep.27372. Epub 2014 Oct 27. Pmid: 25123086.

48. Shin Sh, Park Jy, Hwang C, Lee Hj, Shin Dh, Kim Jy, Ryu Jh, Yang Kh, Lee Tb, Lee Jh. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Their clinical and prognostic significance. *Ann Diagn Pathol*. 2023 Jun;64:152134. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152134. Epub 2023 Mar 29. Pmid: 37004359.
49. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc Jf, Laurent C, Hajji Y, Azoulay D, Bioulac-Sage P, Nault Jc, Zucman-Rossi J. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017 Oct;67(4):727-738. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.014. Epub 2017 May 19. Pmid: 28532995.
50. Nakanuma Y, Kakuda Y, Sugino T, Sato Y, Fukumura Y. Pathologies of Precursor lesions of biliary tract carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5358. <https://doi.org/10.3390/cancers14215358>. Pmid: 36358777; Pmcid: PMC9654669.
51. Nakanuma Y, Sato Y, Ikeda H, Harada K, Kobayashi M, Sano K, Uehara T, Yamamoto M, Ariizumi S, Park Yn, Choi Jh, Yu E. Intrahepatic cholangiocarcinoma with predominant ductal plate malformation pattern: a new subtype. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1629–35. <https://doi.org/10.1097/Pas.0b013e31826e0249>. Pmid: 23073321.
52. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017;34(2):192-200. doi:10.1053/j.semmp.2016.12.015.
53. Tsilimigras Di, Brodt P, Clavien Pa, et al. *Liver Metastases*. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2021;7(1):27. doi:10.1038/s41572-021-00261-6.
54. Neil Dah, Minervini M, Smith Ml, Hubscher Sg, Brunt Em, Demetris Aj. Banff consensus recommendations for steatosis assessment in donor livers. *Hepatology*. 2022 Apr;75(4):1014-1025.
55. Gayotto Lcc, Leitão Rmc. Patologia do fígado transplantado. In: Gayotto Lcc, Alves Vaf. *Doenças do fígado e vias biliares*. São Paulo – Editora Atheneu, 2001.
56. Karimian N, Westerkamp Ac, Porte Rj. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Jun;19(3):209-16.
57. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology*. 1995 Aug;22(2):648-54.
58. Demetris Aj, Bellamy C, Hübscher Sg, O’Leary J, Randhawa Ps, Feng S et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2816-2835.