

FÍGADO E TRATO BILIAR

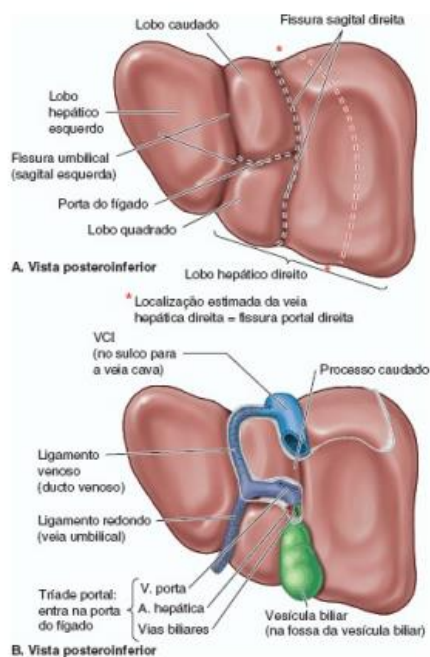
OBJETIVOS:

Conhecer e compreender a anatomia e as principais patologias hepáticas: Hepatites virais, doença hepática alcoólica: esteatose hepática (doença hepática gordurosa), hepatite alcoólica e cirrose.

DOENÇAS DO FÍGADO

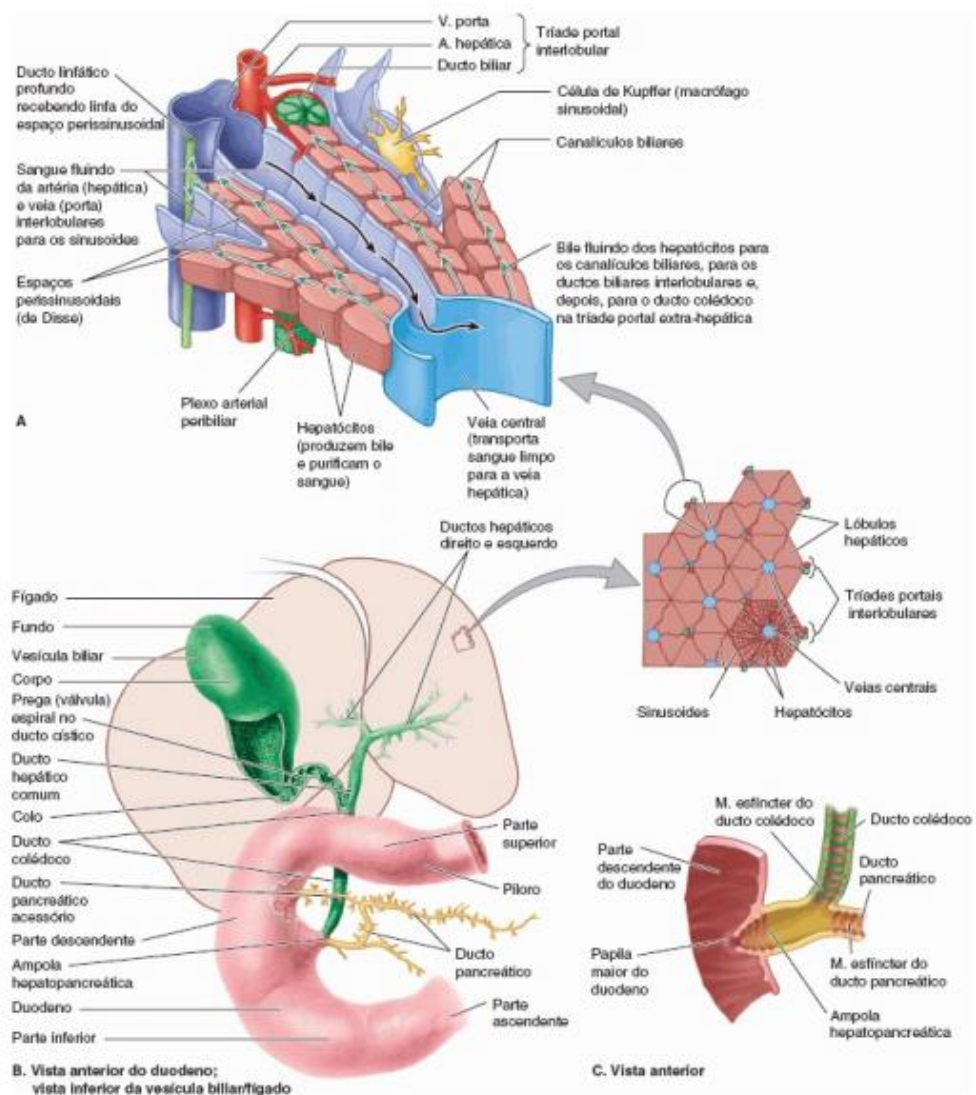
ANATOMIA:

Externamente, o fígado é dividido em dois lobos anatômicos e dois lobos acessórios pelas reflexões do peritônio a partir de sua superfície, as fissuras formadas em relação a essas reflexões e os vasos que servem ao fígado e à vesícula biliar. Esses “lobos” superficiais não são lobos verdadeiros como o termo geralmente é usado em relação às glândulas e têm apenas relação secundária com a arquitetura interna do fígado. O plano essencialmente mediano definido pela fixação do ligamento falciforme e a fissura sagital esquerda separa um lobo hepático direito grande de um lobo hepático esquerdo muito menor. Na face visceral inclinada, as fissuras sagitais direita e esquerda passam de cada lado dos — e a porta do fígado transversal separa — dois lobos acessórios (partes do lobo hepático direito anatômico): o lobo quadrado anterior e inferiormente, e o lobo caudado posterior e superiormente. O lobo caudado foi assim denominado não em vista de sua posição caudal (não é), mas porque muitas vezes dá origem a uma “cauda” na forma de um processo papilar alongado. O processo caudado estende-se para a direita, entre a Veia Cava Inferior e a porta do fígado, unindo os lobos caudado e hepático direito.



Face visceral do fígado. A. Os quatro lobos anatômicos do fígado são definidos por características externas (reflexões peritoneais e fissuras). **B.** Estruturas que formam e ocupam as fissuras da face visceral. VCI = veia cava inferior.

O fígado possui um suprimento sanguíneo duplo: a veia porta fornece 60% a 70% do fluxo sanguíneo hepático e a artéria hepática fornece 30% a 40%. A veia porta e a artéria hepática entram no fígado pelo hilo, também chamado de porta hepatis, que é uma fissura transversa na superfície inferior do fígado. Os hepatócitos são organizados em lâminas ou “placas” cribriformes, anastomosantes, que se estendem dos tratos portais até as veias hepáticas terminais. Entre as placas de hepatócitos estão os sinusoides vasculares. O sangue atravessa os sinusoides e passa para as veias hepáticas terminais por numerosos orifícios na parede da veia. Desse modo, os hepatócitos são banhados dos dois lados por uma mistura de sangue venoso portal e arterial hepático, o que faz com que os hepatócitos estejam entre as células mais ricamente perfundidas do organismo. Os sinusoides são revestidos por células endoteliais fenestradas e descontínuas. Profundamente às células endoteliais, está localizado o espaço de Disse, para o qual ocorre a protrusão de abundantes microvilosidades dos hepatócitos.



O fígado é vulnerável a uma grande variedade de insultos metabólicos, tóxicos, microbianos, circulatórios e neoplásicos. As principais doenças primárias do fígado são a hepatite viral, a doença hepática alcoólica, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e o carcinoma hepatocelular (CHC). A lesão hepática também ocorre secundariamente a algumas das doenças mais comuns em humanos, como descompensação cardíaca, câncer disseminado e infecções extra-hepáticas. A enorme reserva funcional do fígado mascara o impacto clínico da lesão hepática leve, mas, com a progressão de doença difusa ou interrupção do fluxo biliar, as consequências da perturbação da função hepática podem causar risco de morte. Com a rara exceção da insuficiência hepática fulminante, a doença hepática é um processo insidioso no qual a detecção clínica e os sintomas de descompensação hepática podem ocorrer semanas, meses ou muitos anos após o início da lesão. As flutuações da lesão hepática podem ser imperceptíveis para o paciente e detectáveis apenas por exames laboratoriais anormais, e lesão e cura do fígado também podem ocorrer sem detecção clínica. Assim, os indivíduos com anormalidades hepáticas que são encaminhados para hepatologistas mais frequentemente apresentam doença hepática crônica. Os estudos de vigilância nos Estados Unidos documentam uma incidência anual de doença hepática crônica recém-diagnosticada de 72 indivíduos por 100.000 na população. A doença hepática é responsável por mais de 27.000 mortes por ano nos Estados Unidos (1,1% de todas as mortes).

PADRÕES DE LESÃO HEPÁTICA

O fígado possui um repertório relativamente limitado de respostas celulares e tissulares à lesão, independentemente da causa. As mais comuns são: Degeneração de hepatócitos e acúmulos intracelulares. Necrose e apoptose de hepatócitos. Inflamação. Regeneração. Fibrose.

As hepatites de uma maneira geral, elas caracterizam o processo inflamatório no fígado, e existem uma série de causas que podem estar relacionados com as hepatites desde causas bacterianas, algumas por protozoários, fungos, as hepatites alcoólicas, derivadas de drogas, alguns tipos de medicamentos, as hepatites virais, e as relacionada a auto imunidade.

MECANISMO DE LESÃO E REPARO

Os hepatócitos podem ser submetidos a uma série de alterações degenerativas, mas potencialmente reversíveis, tais como o acúmulo de gordura (esteatose) e de bilirrubina (colestase). Quando a lesão não é reversível, os hepatócitos morrem principalmente por dois mecanismos: necrose ou apoptose. Na necrose dos hepatócitos, as células sofrem tumefação devido à regulação osmótica defeituosa na membrana celular: o fluido flui para dentro da célula, que incha e se rompe. Mesmo antes da ruptura, formam-se bolhas na membrana, levando os conteúdos citoplasmáticos (sem organelas) para o compartimento extracelular. Os macrófagos se aglomeram em tais locais de lesão e marcam os locais de necrose dos hepatócitos, assim as células mortas se rompem e desaparecem. Esse tipo de lesão é o modo predominante de morte em lesões isquêmicas/hipóxicas e uma parte significativa da resposta ao estresse oxidativo. A apoptose de hepatócitos é uma forma ativa de morte celular “programada” que resulta em encolhimento dos hepatócitos, condensação da cromatina nuclear (picnose), fragmentação (cariorrexe) e fragmentação celular em corpos apoptóticos acidófilos. Os hepatócitos apoptóticos foram descritos com clareza pela primeira vez na febre

amarela por William Thomas Councilman e, portanto, têm sido muitas vezes chamados de corpúsculos de Councilman; uma vez que a apoptose ocorre em muitas formas de doença hepática, por convenção esse epônimo fica restrito a esta doença. Nas configurações mais frequentes em que os hepatócitos apoptóticos são vistos, (p. ex., na hepatite aguda e crônica), o termo corpúsculos acidófilos é utilizado devido às suas características de coloração profundamente eosinofílica. Quando há perda generalizada do parênquima, muitas vezes há evidências de necrose confluyente, uma perda zonal severa de hepatócitos. Isso pode ser observado em lesões isquêmicas ou tóxicas agudas ou na hepatite viral ou autoimune grave. A necrose confluyente pode começar como uma zona de perda de hepatócitos em torno da veia central. O espaço resultante é preenchido por detritos celulares, macrófagos, e os remanescentes da rede de reticulina. Na necrose em ponte essa zona pode unir as veias centrais aos tratos portais ou tratos portais adjacentes (muitas vezes com uma veia central inaparente dentro da zona de lesão). Mesmo em doenças como a hepatite viral, em que os hepatócitos são os principais alvos dos ataques, as agressões vasculares secundárias à inflamação ou trombose levam à extinção do parênquima devido às grandes áreas de morte de hepatócitos contíguos. A cirrose resultante é uma forma comum de doença hepática.

A regeneração dos hepatócitos perdidos ocorre principalmente pela replicação mitótica dos hepatócitos adjacentes àqueles que morreram, mesmo quando há uma necrose confluyente significativa. Os hepatócitos são bastante semelhantes às células-tronco na sua capacidade de continuar a replicar mesmo durante anos de lesão crônica, e, desse modo, a participação de células-tronco geralmente não é significativa no reparo do parênquima. Nas formas mais graves de insuficiência hepática aguda, há ativação do nicho primário de células-tronco intra-hepáticas, ou seja, o canal de Hering, porém a contribuição das células-tronco para a substituição dos hepatócitos em tal cenário permanece incerta. No entanto, eventualmente em muitos indivíduos com doença crônica, os hepatócitos alcançam a senescência replicativa e, por isso, há uma clara evidência de ativação de células-tronco observada na forma de reações ductulares. Essas estruturas tipo ductos (duct like), algumas vezes sem luz, se desenvolvem a partir das células-tronco e contribuem significativamente para a restauração do parênquima.

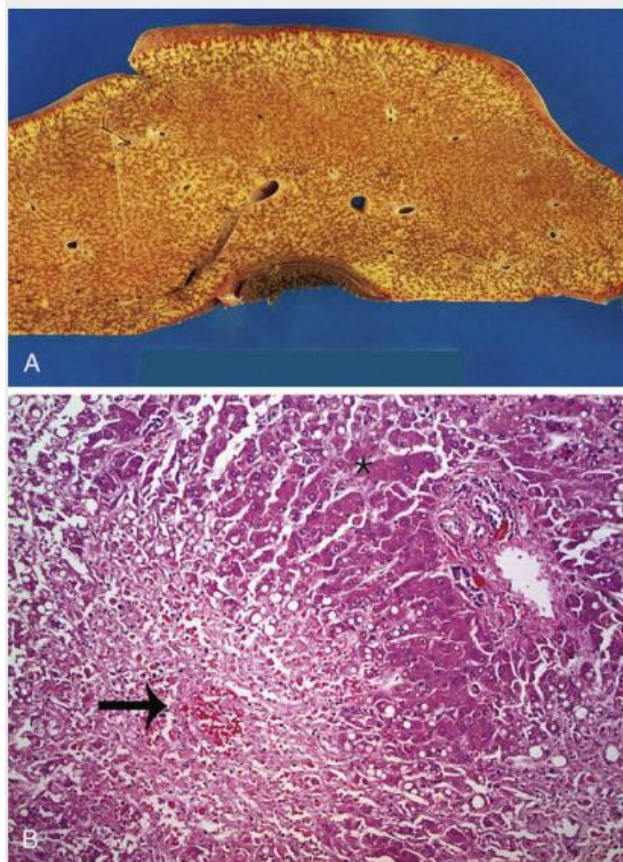
A principal célula envolvida na formação de cicatrizes é a célula estrelada hepática. Na sua forma de repouso, ela é uma célula que armazena lipídio (vitamina A). No entanto, em várias formas de lesão aguda e crônica, as células estreladas podem ser ativadas e convertidas em miofibroblastos altamente fibrogênicos. Outras células provavelmente contribuem significativamente para a formação de cicatrizes em diferentes aspectos, incluindo fibroblastos portais. Reações ductulares também desempenham um papel, tanto através da ativação e recrutamento de todas essas células fibrogênicas, como também, talvez, através da transição epitelial-mesenquimal. Os papéis relativos desempenhados por essas outras células e processos são menos compreendidos.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA.

A consequência clínica mais severa da doença hepática é a insuficiência hepática. Ela pode ser o resultado de uma destruição hepática súbita e maciça, a insuficiência hepática aguda, que

responde por cerca de 2.000 casos por ano nos Estados Unidos ou, mais frequentemente, a insuficiência hepática crônica, que se desenvolve após anos ou décadas de uma lesão crônica progressiva do fígado. Em alguns casos, os indivíduos com doença hepática crônica desenvolvem insuficiência hepática crônica agudizada, em que uma lesão aguda não relacionada sobrepõe-se a uma doença crônica bem compensada em estágio final, ou a própria doença crônica possui um surto de atividade que leva diretamente à insuficiência hepática. Qualquer que seja a sequência, 80% a 90% da capacidade funcional hepática deve ser perdida antes que a insuficiência hepática ocorra. Quando o fígado já não consegue manter a homeostasia, o transplante oferece a melhor esperança de sobrevivência; a taxa de mortalidade em indivíduos com insuficiência hepática sem um transplante de fígado corresponde a aproximadamente 80%.

MORFOLOGIA: A insuficiência hepática aguda geralmente apresenta necrose hepática maciça, com amplas regiões de perda do parênquima, em torno de ilhas de hepatócitos em regeneração. Esses fígados são pequenos e encolhidos. A proeminência de cicatrizes e de reações ductulares nesses fígados depende da natureza e duração da agressão. Lesões tóxicas, como superdosagens de acetaminofeno, aparecem geralmente dentro de horas a dias, um período muito curto para dar tempo para a formação de cicatrizes ou regeneração. Infecções virais agudas podem causar insuficiência ao longo de semanas a alguns meses, de modo que, enquanto a lesão hepática continua a sobrepujar a reparação, a regeneração é frequentemente demonstrável. Além disso, essa escala de tempo permite a cicatrização precoce em áreas de perda do parênquima. Como mostra na figura abaixo:



A. Necrose maciça, secção do fígado. O fígado é pequeno (700 g), impregnado pela bile, macio e congesto. B. Necrose hepatocelular causada por superdosagem de

acetaminofeno. A necrose confluenta pode ser observada na região perivenular (zona 3) (seta larga). Tecido normal residual indicado pelo asterisco

As principais causas de insuficiência hepática crônica em todo o mundo incluem hepatite B crônica, hepatite C crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática alcoólica. Nos Estados Unidos, a doença hepática crônica é a 12ª causa mais comum de mortalidade, representando a maioria das mortes relacionadas com o fígado. A insuficiência hepática na doença hepática crônica é associada mais frequentemente com a cirrose, uma condição marcada pela transformação difusa de todo o fígado em nódulos parenquimatosos regenerativos, circundados por faixas fibrosas e graus variáveis de derivações (shunts) vasculares (muitas vezes portossistêmicos).

Morfologia: Conforme descrito, a cirrose ocorre de forma difusa por todo o fígado, constituindo-se de de nódulos parenquimatosos regenerados, cercados por faixas densas de cicatriz e graus variáveis de derivações (shunts) vasculares. Foto abaixo



Cirrose resultante de uma hepatite viral crônica. Observe as depressões de tecido cicatricial denso, separando os proeminentes nódulos regenerativos na superfície do fígado.

HIPERTENSÃO PORTAL

O aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal pode desenvolver-se em uma variedade de circunstâncias, que podem ser divididas em causas pré-hepáticas, intra-hepáticas e pós-hepáticas. As principais condições pré-hepáticas consistem em trombose obstrutiva, estreitamento da veia porta antes de sua ramificação no interior do fígado ou esplenomegalia maciça com aumento do fluxo sanguíneo venoso esplênico. As principais causas pós-hepáticas são insuficiência cardíaca direita severa, pericardite constrictiva e obstrução do fluxo da veia hepática. A causa intra-hepática dominante é a cirrose, representando a maioria dos casos de hipertensão portal. Causas intra-hepáticas muito menos frequentes consistem em esquistossomose, alteração gordurosa maciça, doenças granulomatosas fibrosantes difusas, como a sarcoidose, e doenças que afetam a microcirculação portal, como hiperplasia nodular

regenerativa. A fisiopatologia da hipertensão portal é complexa e envolve a resistência ao fluxo portal ao nível dos sinusoides e um aumento do fluxo portal causado pela circulação hiperdinâmica.

DISTÚRBIOS INFECCIOSOS

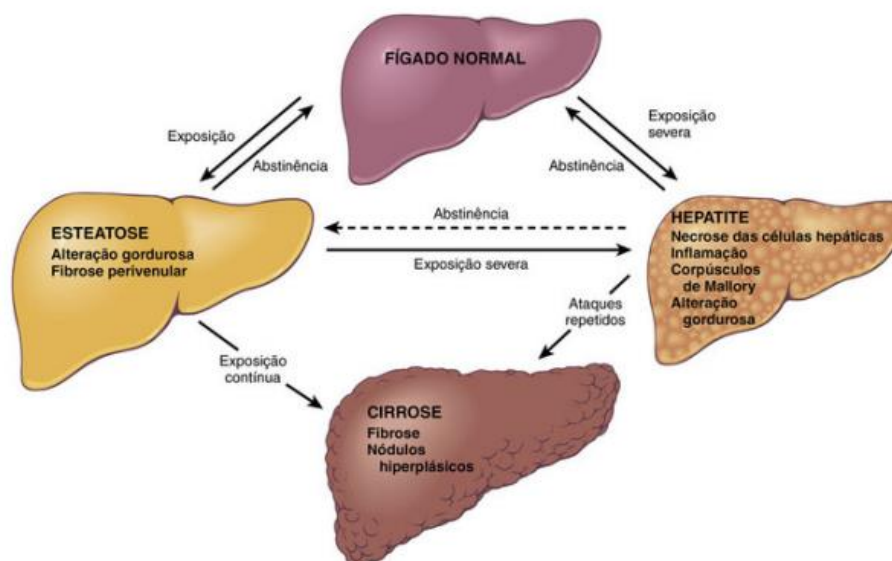
HEPATITE VIRAL

Infecções virais sistêmicas podem envolver o fígado, como na mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr), que pode causar uma hepatite leve durante a fase aguda; infecção por citomegalovírus, particularmente em recém-nascidos ou pacientes imunossuprimidos; e febre amarela (vírus da febre amarela), que constitui uma causa importante e séria de hepatite em países tropicais. Raramente, em crianças e pacientes imunossuprimidos, o fígado é afetado no curso de infecções por rubéola, adenovírus, herpesvírus ou enterovírus. Contudo, exceto quando especificado de outro modo, o termo hepatite viral é aplicado a infecções hepáticas causadas por um grupo de vírus conhecidos como vírus hepatotrópicos (vírus das hepatites A, B, C, D e E), que possuem uma afinidade particular pelo fígado.

Morfologia: Na análise macroscópica, os fígados acometidos por hepatite aguda leve parecem normais ou ligeiramente manchados. Microscopicamente, tanto a hepatite aguda como a crônica evocam um infiltrado linfoplasmocítico (mononuclear)

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

O consumo excessivo de álcool (etanol) é a principal causa de doença hepática na maioria dos países ocidentais. Nos Estados Unidos, 50% da população com 18 anos de idade ou mais bebe álcool. Um subgrupo desses indivíduos sofre sérias consequências de saúde associadas ao alcoolismo. O maior impacto é causado pela doença hepática alcoólica, que afeta mais de 2 milhões de norte-americanos e causa 27.000 mortes por ano. Existem três formas distintas, embora com alguma sobreposição, de doença hepática alcoólica: (1) esteatose hepática (doença hepática gordurosa), (2) hepatite alcoólica e (3) cirrose.



Doença hepática alcoólica. As interrelações entre a esteatose hepática, a hepatite alcoólica e a cirrose alcoólica são mostradas juntamente com ilustrações das principais características morfológicas. Devese notar que a esteatose, a hepatite alcoólica e a esteatofibrose podem desenvolverse independentemente. Alguns pacientes apresentam inicialmente cirrose sem qualquer outra forma de doença hepática alcoólica.

ESTEATOSE HEPÁTICA (FÍGADO GORDUROSO)

Mesmo após uma ingestão moderada de álcool, gotículas lipídicas microvesiculares se acumulam nos hepatócitos. Com a ingestão crônica de álcool, os lípides se acumulam, criando glóbulos macrovesiculares grandes e claros, que comprimem e deslocam o núcleo do hepatócito para a periferia da célula. Macroscopicamente, o fígado gorduroso do alcoolismo crônico é um órgão grande e mole (chegando a pesar 4 a 6 kg), que é amarelo e untuoso. Embora exista pouca ou nenhuma fibrose no início, com a ingestão continuada de álcool, um tecido fibroso se desenvolve ao redor das veias hepáticas terminais, estendendo-se para os sinusóides adjacentes. A alteração gordurosa é completamente reversível, se houver abstinência da ingestão de álcool subsequente.

HEPATITE ALCOÓLICA (ESTEATO-HEPATITE)

A hepatite alcoólica é caracterizada por:

1. Tumefação e necrose de hepatócitos: Focos únicos ou dispersos de células sofrem tumefação (balonização) e necrose. A tumefação resulta do acúmulo de gordura e água, assim como de proteínas que são normalmente exportadas.
2. Corpos de Mallory-Denk: Esses corpos estão geralmente presentes como material eosinofílico, amorfo e acumulado em hepatócitos balonizados. Eles são constituídos por novelos emaranhados de filamentos intermediários, tais como a queratina 8 e 18, associados com outras proteínas, como a ubiquitina. Essas inclusões são uma característica não específica de doença hepática alcoólica, uma vez que elas também estão presentes na doença hepática gordurosa não alcoólica e em distribuições periportais na doença de Wilson e em doenças crônicas do trato biliar.

3. Reação neutrofílica: Neutrófilos permeiam o lóbulo hepático e sofrem acúmulo ao redor dos hepatócitos em degeneração, particularmente aqueles que possuem corpos de Mallory-Denk. Eles podem ser mais ou menos associados a células mononucleares .

A cirrose é a 12ª causa de morte mais comum nos Estados Unidos, sendo responsável pela maioria das mortes relacionadas ao fígado. As causas mais importantes de cirrose no mundo todo são o abuso de álcool, a hepatite viral e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Outras etiologias incluem doença biliar e sobrecarga de ferro. A cirrose, como estágio final da doença hepática crônica, é definida por três características morfológicas principais: Fibrose em ponte dos septos na forma de faixas delicadas ou amplas cicatrizes que ligam os tratos portais entre si e os tratos portais com as veias hepáticas terminais. A fibrose é a característica essencial da lesão progressiva do fígado. A fibrose é um processo dinâmico de deposição de colágeno e remodelagem. Nódulos parenquimatosos contendo hepatócitos circundados por fibrose, com diâmetros variando de muito pequenos (< 0,3 cm, micronódulos) a grandes (vários centímetros, macronódulos). A nodularidade resulta de ciclos de regeneração de hepatócitos e cicatrização. Desorganização da arquitetura de todo o fígado. A lesão parenquimatosa e consequente fibrose são difusas, estendendo-se por todo o fígado. Uma lesão focal sem cicatrização não constitui cirrose, o que vale também para uma transformação nodular difusa sem fibrose.

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)

A DHGNA é um grupo de condições que têm em comum a presença de esteatose hepática (fígado gorduroso) em indivíduos que não consomem álcool ou o fazem em quantidades muito pequenas (menos de 20 g de etanol/semana). A condição se transformou na causa mais comum de doença hepática crônica nos Estados Unidos e, em suas várias formas, provavelmente afeta mais de 30% da população. Contudo, essas estimativas são aproximadas, porque o fígado gorduroso sem outras complicações pode não ser detectado clinicamente. A DHGNA inclui esteatose hepática simples, esteatose acompanhada por inflamação mínima e inespecífica e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Esteatose com ou sem uma inflamação inespecífica geralmente é uma condição estável, sem problemas clínicos significativos. Em contraste, a EHNA é uma condição na qual ocorre lesão de hepatócitos, a qual pode progredir para cirrose em 10% a 20% dos casos.

Patogenia: Os dados atualmente disponíveis sugerem um modelo de dois eventos para a DHGNA.

- Resistência à insulina que dá origem à esteatose hepática.
- Lesão oxidativa hepatocelular resultando em necrose celular hepática e as reações inflamatórias secundárias.

Em geral, a esteatose hepática, assim como a obesidade, resulta de um excesso de alimentação rica em calorias, diminuição de exercícios e mecanismos genéticos/epigenéticos. Os dados indicam que os indivíduos com DHGNA comem mais refeições rápidas (fast food) e fazem menos exercícios. Em indivíduos com resistência à insulina e síndrome metabólica estabelecidas, o tecido adiposo visceral não só aumenta, como também se torna disfuncional, com redução da produção do hormônio lipídico, a adiponectina, e aumento da produção de citocinas inflamatórias, tais como o TNF- α e a IL-6. Essas mudanças, por sua vez, provocam a apoptose

do hepatócito. As células carregadas de gordura são altamente sensíveis aos produtos de peroxidação lipídica gerados por estresse oxidativo, o que pode danificar as membranas mitocondriais e plasmáticas, causando a apoptose. A diminuição da autofagia também contribui para a lesão mitocondrial e formação de corpos de Mallory-Denk. A produção, pelas células de Kupffer, de TNF- α e TGF- β ativa as células estreladas, o que leva diretamente à deposição de tecido cicatricial. A ativação de células estreladas também ocorre através da via de sinalização hedgehog, em parte, através da ativação de células T natural killer. De fato, o nível de atividade da via de sinalização de hedgehog está correlacionado com o estágio de fibrose na DHGNA.

Morfologia. A esteatose patológica é definida como envolvendo mais do que 5% de hepatócitos. Gotas pequenas, médias e grandes de gordura, predominantemente os triglicerídeos, acumulam-se dentro dos hepatócitos, assim como fazem na esteatose alcoólica. Na extremidade mais clinicamente benigna do espectro, não há inflamação hepática apreciável, morte de hepatócitos ou cicatrização, apesar da elevação persistente das enzimas hepáticas no soro. A EHNA quase que completamente se sobrepõe, em suas características histológicas, à hepatite alcoólica. Na EHNA, em comparação com a hepatite alcoólica, as células mononucleares podem ser mais proeminentes do que os neutrófilos, e os corpos de Mallory-Denk são frequentemente menos proeminentes. A esteatofibrose na DHGNA mostra precisamente as mesmas características e progressão, como na doença hepática alcoólica, embora a fibrose portal possa ser mais proeminente. A cirrose pode se desenvolver, sendo muitas vezes subclínica por anos, e, quando estabelecida, a esteatose ou a esteato-hepatite podem ser reduzidas ou mesmo estar ausentes. Atualmente, considera-se que mais de 90% da “cirrose criptogênica” (i.e., a cirrose de causa desconhecida) descrita anteriormente represente a DHGNA “escondida”.

FIQUE ATENTO!!

Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

- ➔ O distúrbio metabólico mais comum é a doença hepática gordurosa não alcoólica, que está associada com a síndrome metabólica, obesidade, diabetes melito tipo 2 ou outras deficiências de resposta à insulina, dislipidemia e hipertensão.
- ➔ A doença hepática gordurosa não alcoólica pode mostrar todas as alterações associadas com a doença hepática alcoólica: esteatose, esteato-hepatite e esteatofibrose, embora as características da esteato-hepatite (p. ex., balonização dos hepatócitos, corpos de Mallory-Denk e infiltração neutrofilica) sejam muitas vezes menos proeminentes do que nas lesões relacionadas com álcool.
- ➔ A DHGNA pediátrica está sendo cada vez mais reconhecida conforme a epidemia de obesidade se espalha para os grupos etários pediátricos, apesar de suas características histológicas diferirem um pouco daquelas observadas em adultos.

NEOPLASIAS BENIGNAS HEPÁTICAS

Os hemangiomas cavernosos, tumores de vasos sanguíneos idênticos aos que ocorrem em outras partes, são os tumores benignos do fígado mais comuns. Eles aparecem como nódulos

distintos, macios, vermelho-azulados, geralmente com menos de 2 cm de diâmetro, em geral localizados diretamente abaixo da cápsula. Histologicamente, o tumor consiste em canais vasculares em um leito de tecido conjuntivo fibroso. Seu significado clínico principal é o fato de que eles podem ser confundidos radiograficamente, ou no ato operatório, com tumores metastáticos.

ADENOMAS HEPATOCELULARES

As neoplasias benignas desenvolvidas a partir de hepatócitos são chamadas de adenomas hepatocelulares. Elas podem ser detectadas incidentalmente com exames de imagem abdominal ou quando causam dor abdominal a partir de seu rápido crescimento, fazendo pressão sobre a cápsula do fígado, ou após uma necrose hemorrágica conforme a lesão ultrapassa seu fornecimento de sangue. A ruptura de adenomas hepatocelulares pode resultar em hemorragia intra-abdominal, que é classificada como uma emergência cirúrgica. Três grandes subtipos foram definidos com base na análise molecular e achados clínicos e patológicos associados, cada um com um risco relativo diferente de transformação maligna. Contraceptivos orais e esteroides anabolizantes estão associados com o desenvolvimento desses adenomas. O maior risco é o uso prolongado de contraceptivos orais, ricos em estrogênio. Se a cirurgia não é possível ou não é recomendada, a interrupção da exposição aos hormônios sexuais frequentemente resulta na regressão completa.

Tumores Malignos

Os tumores malignos que ocorrem no fígado podem ser primários ou metastáticos. A maior parte da discussão nesta seção aborda os tumores hepáticos primários. A maioria dos cânceres primários do fígado é originada nos hepatócitos e recebe o nome de carcinoma hepatocelular (CHC). Muito menos comuns são os carcinomas originados no ducto biliar, os colangiocarcinomas.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Em todo o mundo, o CHC (também conhecido erroneamente como hepatoma) é responsável por 5,4% de todos os cânceres, mas a sua incidência varia amplamente em diferentes partes do mundo. Mais de 85% dos casos ocorrem em países com altas taxas de infecção crônica pelo HBV. As maiores incidências de CHC são encontradas em países da Ásia (sudeste da China, Coreia, Taiwan) e países da África subsaariana. Nessas localidades, o HBV é transmitido verticalmente e, como discutido, o estado de portador começa na infância. O pico de incidência do CHC nessas áreas está entre 20 e 40 anos de idade, e em quase 50% dos casos o tumor apresenta-se na ausência de cirrose. Os fatores subjacentes mais importantes na hepatocarcinogênese são as infecções virais (HBV, HCV) e lesões tóxicas (aflatoxina, álcool). Dessa forma, quando o HBV e o HCV são endêmicos, há uma incidência muito elevada de CHC. A coinfeção aumenta ainda mais o risco.

DOENÇAS VIAS BILIARES

Objetivos: Compreender as principais patologias benignas das vias biliares: doenças congênitas, colecistite, colelitíase, coledocolitíase.

INTRODUÇÃO:

A bile tem duas funções principais: (1) a emulsificação da gordura alimentar na luz intestinal pela ação detergente dos sais biliares e (2) a eliminação de bilirrubina, excesso de colesterol, xenobióticos e outros produtos residuais que não são suficientemente hidrossolúveis para que sejam excretados na urina. A deposição tecidual da bile se torna clinicamente evidente como uma coloração amarela da pele e da esclera (icterícia e íctero, respectivamente), devida à retenção de bilirrubina, e como colestase, quando há retenção sistêmica não apenas de bilirrubina, mas também de outros solutos eliminados na bile. A icterícia ocorre quando há superprodução de bilirrubina, hepatite, ou obstrução do fluxo da bile, alterando o equilíbrio entre a produção e eliminação de bilirrubina. Para compreender a fisiopatologia da icterícia é importante estar inicialmente familiarizado com os principais aspectos da formação e do metabolismo da bile. O metabolismo da bilirrubina pelo fígado consiste em quatro eventos separados, mas inter-relacionados: a absorção da circulação; o armazenamento intracelular; a conjugação com ácido glicurônico e a excreção biliar.

COLESTASE:

A colestase é causada por defeitos na formação de bile e no fluxo biliar, originando o acúmulo de pigmento biliar no parênquima hepático. Ela pode ser causada pela obstrução extra-hepática ou intra-hepática dos canais biliares, ou por defeitos na secreção biliar dos hepatócitos.

Morfologia. Os aspectos morfológicos da colestase dependem de sua severidade, duração e causa subjacente. Uma característica comum, tanto à colestase obstrutiva quanto à não obstrutiva, é o acúmulo de pigmento biliar no interior do parênquima hepático. Tampões verde-acastanhados alongados de bile são visíveis nos canalículos biliares dilatados. A ruptura dos canalículos leva ao extravasamento de bile, que é rapidamente fagocitada pelas células de Kupffer. Gotículas de pigmento biliar também se acumulam nos hepatócitos, que podem assumir uma aparência fina, espumosa, conhecida como “degeneração plumosa”.

OBSTRUÇÃO DOS GRANDES DUCTOS BILIARES

A causa mais comum de obstrução dos ductos biliares em adultos é a colelitíase extra-hepática (cálculos de vesícula), seguida por malignidades da árvore biliar ou da cabeça do pâncreas e estenoses resultantes de procedimentos cirúrgicos prévios. As condições obstrutivas em crianças incluem a atresia biliar, a fibrose cística, cistos do colédoco e síndromes nas quais há ductos biliares intra-hepáticos insuficientes.

Morfologia. A obstrução biliar aguda, seja intra- ou extra-hepática, causa distensão dos ductos e ductulos biliares retrógrados, que muitas vezes ficam dilatados. Além disso, ductos biliares proliferam na interface portal-parênquima, acompanhados de edema estromal e neutrófilos infiltrantes. Esses ductulos labirínticos reabsorvem os sais biliares secretados, para proteger os

ductos biliares subsequentes, obstruídos, de sua ação detergente tóxica. De fato, a marca histológica de colangite ascendente é o influxo desses neutrófilos periductulares diretamente no epitélio e na luz do ducto biliar.

COLESTASE DA SEPSE

A sepse pode afetar o fígado através de vários mecanismos: (1) por meio de efeitos diretos de infecção bacteriana intra- hepática (p. ex., a formação de abscessos ou colangite bacteriana); (2) isquemia relativa à hipotensão causada por sepse (particularmente quando o fígado é cirrótico); ou (3) em resposta a produtos microbianos circulantes. Esse último é mais suscetível de conduzir à colestase da sepse, particularmente quando a infecção sistêmica é devida a organismos Gram- negativos. A forma mais comum é a colestase canalicular, com tampões biliares dentro de canálculos predominantemente centrolobulares. Essa entidade pode ser associada com as células de Kupffer ativadas e inflamação portal leve, porém a necrose dos hepatócitos é insuficiente ou ausente. A colestase ductular é uma descoberta mais ameaçadora, na qual canais de Hering dilatados e ductos biliares na interface de tratos portais e parênquima se tornam dilatados e contêm tampões biliares óbvios. Essa alteração, que não é uma característica típica de obstrução biliar, apesar do surgimento da bile em grandes ductos dilatados, muitas vezes acompanha ou mesmo precede o desenvolvimento de choque séptico.

A hepatolitíase: é um distúrbio da formação de cálculos biliares intra-hepáticos, que leva a repetidas crises de colangite ascendente, destruição inflamatória progressiva do parênquima hepático e predisposição à neoplasia biliar. Morfologia: A hepatolitíase causa cálculos de bilirrubinato de cálcio pigmentado nos ductos biliares intra-hepáticos distendidos. Os ductos apresentam inflamação crônica, fibrose mural e hiperplasia das glândulas peribiliares, sempre na ausência de obstrução do ducto extra-hepático. A displasia biliar pode ser observada e pode evoluir para colangiocarcinoma invasivo.

ANOMALIAS ESTRUTURAIS DOS DUCTOS BILIARES:

CISTOS DO COLÉDOCO: Os cistos de colédoco são dilatações congênitas do ducto biliar comum. Eles apresentam-se mais frequentemente em crianças antes dos 10 anos de idade, como icterícia e/ou dor abdominal recorrente, sintomas que são típicos de cólica biliar.

DOENÇA FIBROPOLICÍSTICA: Doenças fibropolicísticas do fígado são um grupo heterogêneo de lesões nas quais as anormalidades primárias são malformações congênitas da árvore biliar

- ➔ Complexos de von Meyenburg são pequenos hamartomas dos ductos biliares. Complexos de von Meyenburg ocasionais são comuns em indivíduos normais. Quando eles estão difusos, sinalizam a doença fibropolicística subjacente e mais importante do ponto de vista clínico.
- ➔ Um ou múltiplos cistos biliares intra ou extra-hepáticos. Quando se apresentam isolados, podem ser sintomáticos, devido à colangite ascendente, e são chamados de doença de Caroli. Quando cistos biliares ocorrem juntamente com fibrose hepática congênita, o termo síndrome de Caroli é utilizado.

- Na fibrose hepática congênita, os tratos portais estão aumentados por faixas amplas e irregulares de fibrose, formando septos que dividem o fígado em ilhas irregulares. Números variáveis de ductos biliares, de formato anormal, estão incluídos no tecido fibroso, embora eles permaneçam em continuidade com a árvore biliar.

Todas essas lesões estão relacionadas ao desenvolvimento anormal da árvore biliar, representando malformações da placa ductal associadas à persistência das placas ductais periportais do desenvolvimento fetal. O calibre dos tratos portais envolvidos determina os diferentes tamanhos, morfologias e distribuições das lesões.

DISTÚRBIOS DO FLUXO SANGUÍNEO PARA O FÍGADO

Comprometimento da Artéria Hepática: Infartos hepáticos são raros, graças ao suprimento sanguíneo duplo para o fígado. Entretanto, trombose ou compressão de um ramo intra-hepático da artéria hepática por embolia, neoplasia, poliarterite nodosa ou sepse pode resultar em um infarto localizado, que pode ser anêmico e claro ou hemorrágico, como resultado da sufusão do sangue portal. A interrupção da artéria hepática principal nem sempre produz necrose isquêmica do órgão, particularmente se o fígado for normal sob outros aspectos.

- **OBSTRUÇÃO E TROMBOSE DA VEIA PORTA:** O bloqueio da veia porta extra-hepática pode ser insidioso e bem tolerado ou pode ser um evento catastrófico e potencialmente letal; a maioria dos casos está entre essas duas situações. A doença oclusiva da veia porta, ou de suas raízes principais, tipicamente produz dor abdominal e, na maioria dos casos, outras manifestações de hipertensão portal, principalmente varizes esofágicas propensas à ruptura. A ascite não é comum (porque o bloqueio é pré-sinusoidal), mas, quando presente, geralmente é maciça e intratável.

- **OBSTRUÇÃO DA VEIA PORTA EXTRA-HEPÁTICA:** pode ser idiopática (em aproximadamente um terço dos casos), ou pode surgir a partir das seguintes condições: • Oclusão subclínica da veia porta, decorrente de sepse umbilical neonatal ou cateterização da veia umbilical, que se apresenta como sangramento de varizes e ascite anos mais tarde. • Sepse intra-abdominal, causada por diverticulite aguda ou apendicite, levando a pieloflebite na circulação esplâncnica. • Distúrbios hereditários ou adquiridos de hipercoagulação, incluindo os decorrentes de doenças mielodisplásicas como a policitemia vera. • Trauma, cirúrgico ou de outra forma. • Pancreatite e câncer pancreático que iniciam uma trombose da veia esplênica, que se propaga para a veia porta. • Invasão da veia porta por carcinoma hepatocelular. • Cirrose, que está associada à trombose da veia porta em 25% dos pacientes. Muitos desses pacientes têm um genótipo trombofílico subjacente.
- **OS RAMOS INTRA-HEPÁTICOS DA VEIA PORTA:** podem ser obstruídas por trombose aguda. A trombose não causa infarto isquêmico, mas, em vez disso, resulta em uma área nitidamente demarcada de coloração vermelho-azulada, chamada de infarto de Zahn. Não há necrose, apenas atrofia hepatocelular severa e estase acentuada em sinusoides distendidos.

- DOENÇAS DO PEQUENO RAMO DA VEIA PORTA: incluem uma variedade de condições patogenicamente distintas que são caracterizadas por hipertensão portal não cirrótica, com fibrose portal e obliteração dos pequenos ramos da veia porta. A causa mais comum de obstrução do pequeno ramo da veia porta é a esquistossomose; os ovos dos parasitas alojam-se nos menores ramos da veia porta, obstruindo-os.

- ➔ OBSTRUÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO INTRAHEPÁTICO: A causa mais comum de obstrução do fluxo sanguíneo intra-hepático é a cirrose. Além disso, a oclusão sinusoidal física ocorre em um pequeno grupo de doenças: doença falciforme, coagulação intravascular disseminada, eclâmpsia, e tumor metastático intrasinusoidal difuso. Em todos esses casos, a obstrução do fluxo sanguíneo pode levar à necrose maciça de hepatócitos e insuficiência hepática aguda.

- ➔ OBSTRUÇÃO DO FLUXO VENOSO HEPÁTICO: Trombose da Veia Hepática: A obstrução de duas ou mais veias hepáticas maiores produz aumento do fígado, dor e ascite, uma condição conhecida como síndrome de Budd-Chiari. **Morfologia:** No síndrome de Budd-Chiari, o fígado é aumentado e vermelho-púrpura, e a cápsula é tensa. Pode haver áreas diferenciais de colapso hemorrágico alternando com áreas de parênquima conservado ou em regeneração, os padrões são dependentes de quais veias hepáticas pequenas e grandes são obstruídas. Microscopicamente, o parênquima hepático afetado revela congestão e necrose centrolobular severas. Uma fibrose centrolobular se desenvolve nos casos em que a trombose evolui mais lentamente. As veias principais podem conter trombos recentes totalmente oclusivos, oclusão subtotal ou, em casos crônicos, trombos organizados aderidos.

- ➔ SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL: A síndrome da obstrução sinusoidal é caracterizada pela obliteração das vênulas hepáticas terminais através do edema subendotelial e deposição de colágeno. Na doença aguda, há congestão centrolobular, necrose hepatocelular e acúmulo de macrófagos carregados de hemossiderina. Conforme a doença progride, a obliteração da luz da vênula é facilmente identificada com colorações especiais para o tecido conjuntivo. Na síndrome da obstrução sinusoidal crônica ou curada, a obliteração fibrosa da vênula pode ocorrer posteriormente.

- ➔ CONGESTÃO PASSIVA E NECROSE CENTROLOBULAR: A descompensação cardíaca direita leva à congestão passiva do fígado. O fígado é discretamente aumentado, tenso e cianótico, com bordas arredondadas. Microscopicamente, ocorre congestão dos sinusoides centrolobulares. Com o tempo, os hepatócitos centrolobulares tornam-se atróficos, resultando em placas hepatocelulares acentuadamente delgadas. A insuficiência cardíaca esquerda ou o choque podem provocar hipoperfusão e hipoxia do fígado, causando necrose isquêmica de coagulação dos hepatócitos na região central do lóbulo (necrose centrolobular). Na maioria dos casos, a única evidência clínica de necrose, ou suas variantes, é uma elevação transitória das aminotransferases séricas, porém a lesão parenquimatosa pode ser suficiente para

induzir icterícia leve a moderada. A combinação de hipoperfusão e congestão retrógrada age sinergicamente para causar necrose hemorrágica centrolobular. O fígado assume aspecto mosqueado multicolorido, refletindo a hemorragia e necrose nas regiões centrolobulares. Esse aspecto é conhecido como fígado em noz moscada devido à semelhança da sua superfície de corte com a de noz moscada.

FIQUE ATENTO!!

- ➔ Distúrbios circulatórios do fígado podem ser causados pela interrupção do fluxo sanguíneo para o fígado, alterações no fluxo sanguíneo intra-hepático e obstrução ao fluxo do fígado.
- ➔ A obstrução da veia porta por trombose intra- ou extra-hepática pode causar hipertensão portal, varizes esofágicas e ascite.
- ➔ A causa mais comum do fluxo sanguíneo intra-hepático prejudicado é a cirrose.
- ➔ As obstruções ao fluxo sanguíneo incluem trombose venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari) e síndrome da obstrução sinusoidal, anteriormente conhecida como doença veno-oclusiva.

VESÍCULA BILIAR

ANOMALIAS CONGÊNITAS

A vesícula biliar pode estar congenitamente ausente, ou pode haver duplicação da vesícula biliar com ductos císticos compartilhados ou independentes. Um septo longitudinal ou transversal pode criar uma vesícula biliar bilobada. Localizações aberrantes da vesícula biliar ocorrem em 5% a 10% da população, mais comumente com inclusão parcial ou completa na substância hepática. Uma dobra no fundo é a anomalia mais comum, criando um barrete frígido. A agenesia de toda ou de qualquer porção dos ductos biliares hepáticos ou comuns e o estreitamento hipoplásico dos canais biliares (“atresia biliar” verdadeira) também podem ocorrer.

COLELITÍASE

Os cálculos de vesícula afetam 10% a 20% das populações adultas nos países desenvolvidos. Estima-se que mais de 20 milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham cálculos de vesícula. A maioria dos cálculos de vesícula (> 80%) é “silenciosa”, e a maioria dos indivíduos permanece livre de dor biliar ou outras complicações durante décadas. Existem dois tipos principais de cálculos de vesícula. No Ocidente, aproximadamente 90% são cálculos de colesterol, contendo mais de 50% de colesterol cristalino monohidratado. Os restantes são cálculos pigmentares, compostos predominantemente por sais cálcicos de bilirrubina.

- ➔ **Morfologia:** Os cálculos de colesterol surgem exclusivamente na vesícula biliar e variam de 100% puro (o que é raro) até aproximadamente 50% de colesterol. Os cálculos de colesterol puro são amarelo-claros, redondos a ovóides e apresentam uma superfície externa dura e finamente granular, que revela uma paliçada cristalina

brilhante com irradiação à transecção. Com proporções crescentes de carbonato de cálcio, fosfatos, e bilirrubina, os cálculos assumem uma cor branco-acinzentada a preta, e podem ser lamelares. Múltiplos cálculos geralmente estão presentes, variando em tamanho até vários centímetros de diâmetro. Raramente, um grande cálculo pode praticamente preencher o fundo. As superfícies de cálculos múltiplos podem ser arredondadas ou facetadas, em razão da justaposição. Cálculos compostos em sua maioria por colesterol são radiolucentes; carbonato de cálcio suficiente para torná-los radiopacos é encontrado em 10% a 20% dos cálculos de colesterol.

- Os cálculos biliares pigmentados variam do marrom ao preto. Em geral, os cálculos de pigmento negro são encontrados na bile da vesícula biliar estéril, e os cálculos marrons são encontrados nos grandes ductos biliares infectados. Cálculos de pigmento negro contêm polímeros oxidados de sais de cálcio de bilirrubina não conjugada, pequenas quantidades de carbonato de cálcio, fosfato de cálcio e da glicoproteína mucina, e alguns cristais de colesterol monoidratados. Cálculos marrons contêm compostos semelhantes, juntamente com alguns sais de palmitato e estearato de cálcio e de colesterol. Os cálculos de pigmentação negra raramente são maiores que 1,5 cm de diâmetro, quase invariavelmente estão presentes em grande número (com uma relação inversa entre tamanho e número) e são bastante friáveis. Seus contornos geralmente são espiculados e moldados. Os cálculos marrons tendem a ser laminados e macios e podem apresentar uma consistência saponácea ou oleosa. Aproximadamente 50% a 75% dos cálculos de pigmentação negra são radiopacos devido a sais de cálcio, enquanto os de pigmentação marrom, que contêm sabões de cálcio, são radiolucentes. Glicoproteínas de mucina constituem o esqueleto e o cimento entre as partículas de todos os tipos de cálculos.

COLECISTITE

A inflamação da vesícula biliar pode ser aguda, crônica, ou aguda superposta à crônica. Quase sempre ocorre em associação com cálculos de vesícula. Nos Estados Unidos, a colecistite é uma das indicações mais comuns para cirurgia abdominal. Sua distribuição epidemiológica corresponde proximamente à dos cálculos biliares.

Morfologia: Na colecistite aguda, a vesícula biliar geralmente é aumentada e tensa e pode assumir uma coloração vermelho- brilhante ou irregular, violácea a verde-enebecida, conferida por hemorragias subserosas. A serosa é frequentemente coberta por um exsudado fibrinoso que pode ser fibrinopurulento em casos graves. Não há diferenças morfológicas específicas entre colecistite acalculosa e calculosa aguda, exceto a ausência de cálculos na forma acalculosa. Na colecistite calculosa, um cálculo responsável pela obstrução geralmente está presente no colo da vesícula biliar ou no ducto cístico. A luz da vesícula biliar pode conter um ou mais cálculos e está preenchida por uma bile nebulosa ou turva, que contém grandes quantidades de fibrina, pus e hemorragia. Quando o exsudato é praticamente pus puro, a condição é chamada de empiema da vesícula biliar. Em casos leves, a parede da vesícula biliar está espessada, edematosa e hiperêmica. Em casos mais severos, ela é transformada em um órgão necrótico verde-enebecido, chamado de colecistite gangrenosa, com perfurações

pequenas a grandes. A inflamação é predominantemente neutrofílica. A invasão de organismos formadores de gás, notavelmente clostridia e coliformes, pode causar uma colecistite “enfisematosa” aguda.

COLEDOCOLITÍASE

Estas condições são consideradas juntas, uma vez que frequentemente apresentam-se lado a lado. A coledocolitíase é definida como presença de cálculos no interior dos ductos biliares da árvore biliar, em oposição à colelitíase (cálculos na vesícula biliar). A coledocolitíase pode ser assintomática ou causar sintomas derivados de (1) obstrução, (2) pancreatite, (3) colangite, (4) abscesso hepático, (5) cirrose biliar secundária e (6) colecistite calculosa aguda.

NEOPLASIAS BENIGNAS HEPÁTICAS

Os hemangiomas cavernosos, tumores de vasos sanguíneos idênticos aos que ocorrem em outras partes, são os tumores benignos do fígado mais comuns. Eles aparecem como nódulos distintos, macios, vermelho-azulados, geralmente com menos de 2 cm de diâmetro, em geral localizados diretamente abaixo da cápsula. Histologicamente, o tumor consiste em canais vasculares em um leito de tecido conjuntivo fibroso. Seu significado clínico principal é o fato de que eles podem ser confundidos radiograficamente, ou no ato operatório, com tumores metastáticos