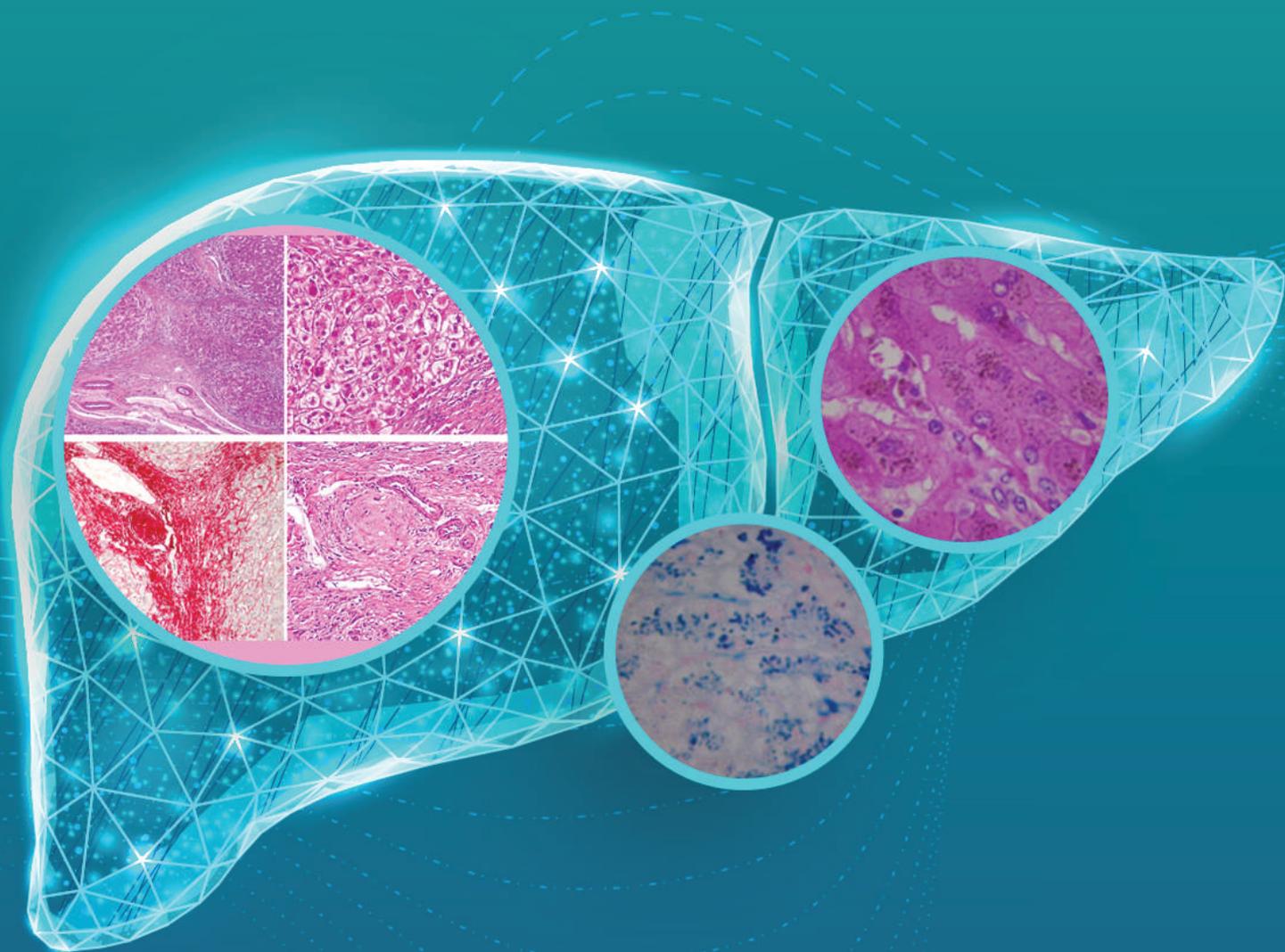
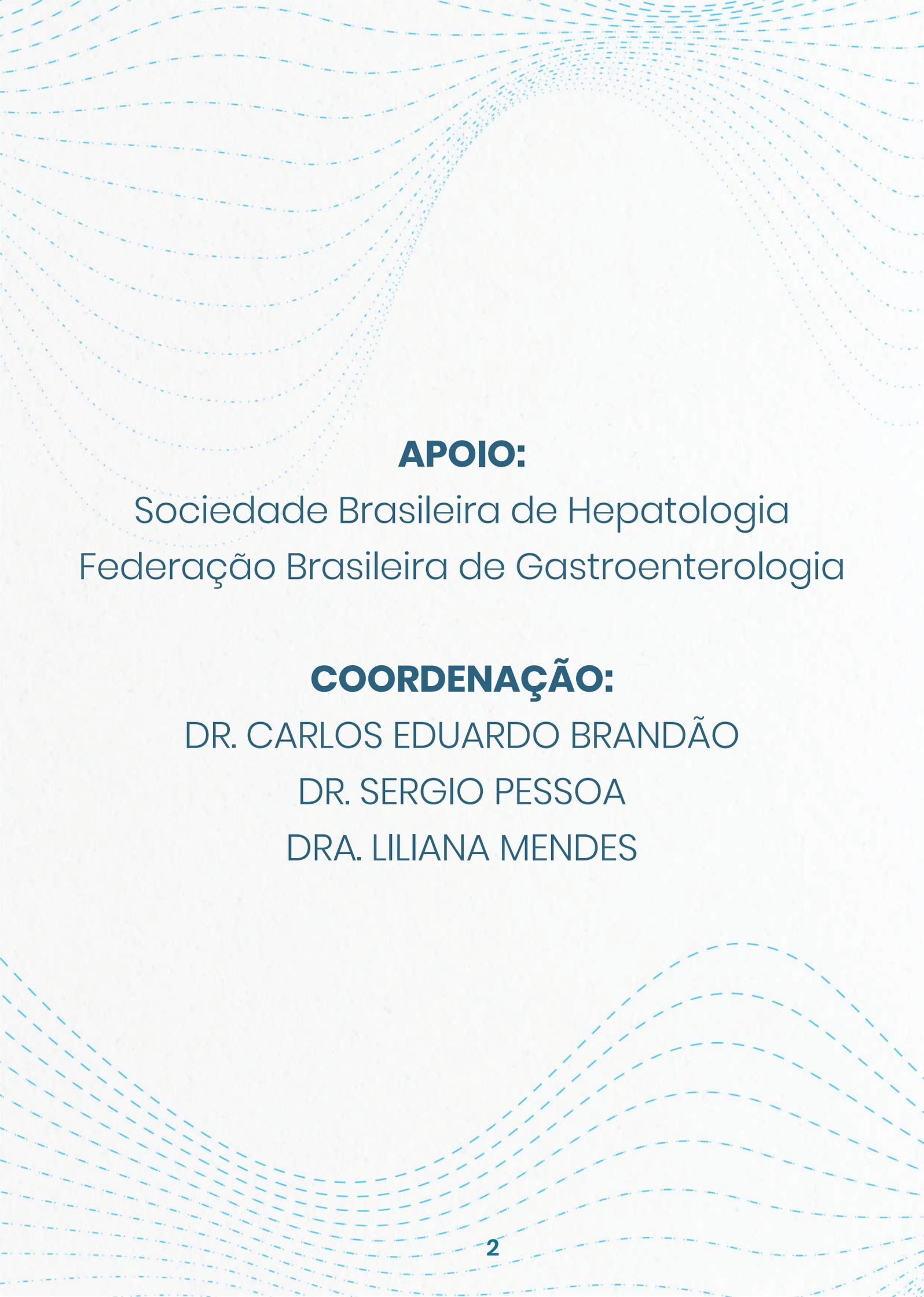


Simpósio de **patologia hepática**





APOIO:

Sociedade Brasileira de Hepatologia
Federação Brasileira de Gastroenterologia

COORDENAÇÃO:

DR. CARLOS EDUARDO BRANDÃO

DR. SERGIO PESSOA

DRA. LILIANA MENDES

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), criada e fundada em 15 de março de 1967, na Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, por um grupo de médicos, professores e pesquisadores liderados por Thomaz de Figueiredo Mendes, comemorou nesse ano de 2021, 54 anos de existência.

Ao longo desses últimos 50 anos a Hepatologia Brasileira sofreu profundas transformações, acompanhando a velocidade e a chegada de novos conhecimentos, técnicas de diagnóstico, diferentes modalidades de tratamento e de prevenção.

Nos primórdios, nos anos 60 e 70, a Hepatologia Brasileira era, em grande parte, dedicada ao estudo da patologia tropical, em decorrência da elevada prevalência das doenças infecto-contagiosas em nosso meio, como a esquistossomose mansônica, malária, febre amarela, leptospirose, dentre outras condições.

Desse modo, há que se destacar a importância dos pioneiros da Hepatologia e da Patologia Hepática em nosso meio, com os estudos liderados no Rio de Janeiro por Figueiredo Mendes, Mario Barreto Correa Lima e Manoel Barreto Neto, nas diversas formas de apresentação da Esquistossomose Hepatoesplênica, assim como aqueles coordenados por Luiz Caetano da Silva, Silvano Raia, Thales de Brito e Luiz Carlos Gayotto, em São Paulo, por Zilton de Andrade e Luiz Guilherme Lyra em Salvador, por Amaury Coutinho em Recife, e Luigi Bogliolo em Belo Horizonte, dentre outros ilustres colegas hepatologistas e patologistas.

Ao longo das últimas décadas pôde-se testemunhar o notável avanço no conhecimento da epidemiologia e diagnóstico das hepatites virais, principalmente entre o final dos anos 60 até o início dos anos 90, com a descoberta das hepatites A, B, Delta e, nos anos de 1989 e 1990, respectivamente, dos vírus das hepatites C e E.

Nas décadas que se seguiram, imensos avanços ocorreram na biologia molecular, no diagnóstico sorológico e anatomopatológico das hepatites, no avanço dos métodos de imagem, com o advento do ultrassom, da tomografia e da ressonância magnética e com as medidas de prevenção, com a chegada das primeiras vacinas de tecnologia recombinante contra o vírus da hepatite B, que tornaram o diagnóstico e a prevenção das doenças do fígado mais viável e facilitado.

Entre os anos de 1990 a 2015, observou-se formidável avanço no tratamento das hepatites virais B e C, com a chegada do interferon, dos análogos nucleosídeos e nucleotídeos, como Lamivudina, Entecavir e Tenofovir, a descoberta do interferon peguado e sua associação com a ribavirina e a introdução dos primeiros inibidores de protease do HCV.

Os últimos cinco anos trouxeram uma revolução no tratamento da hepatite C, com a chegada dos agentes antivirais de ação direta de 2ª geração, como a combinação de Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Sofosbuvir/Daclatasvir e Glecaprevir/Pibrentasvir, que vieram acompanhados de taxas de cura superiores a 95%.

Ao longo desses últimos 15 anos houve, também, notável revolução na identificação e manejo das doenças metabólicas e neoplasias do fígado, de modo que a Hepatologia viral dos primeiros 30 anos, tem se modificado para uma Hepatologia metabólica e oncológica nos últimos 20 anos.

Novos fármacos imunobiológicos e procedimentos de quimioembolização e radioembolização no tratamento do CHC, assim como novas técnicas cirúrgicas e de transplante hepático, intervivos, entre outros, apareceram no cenário da moderna hepatologia.

Novos fármacos estão sendo estudados no manejo da doença gordurosa não alcoólica do fígado, que se tornou nos dias de hoje a principal, senão a mais importante, causa de cirrose, CHC e insuficiência hepática no mundo ocidental, além de principal causa de transplante em adultos jovens na Europa e EUA.

A participação dos médicos, cientistas e pesquisadores na área do estudo das doenças do fígado no Brasil e no mundo cresceu e fez a nossa especialidade tornar-se mais atraente, jovem, com intensa e profícua integração com a oncologia, endocrinologia, cirurgia do aparelho digestivo, radiologia, dentre outras especialidades afins.

Nessas últimas duas décadas uma nova geração de patologistas brilhantes se dedicaram ao estudo das doenças hepáticas de natureza viral, autoimune, colestática, metabólica e neoplásica, com destaque para os colegas do Rio Janeiro (Carlos Alberto Basílio de Oliveira, Vera Pannain, Adriana Bottino, Geysa Bigi), de São Paulo (Venâncio Avancini Ferreira, Valéria Lanzoni, Evandro Sobroza, Regina Leitão e Paulo Saldívia), de Porto Alegre (Gabriela Coral, Carlos Thadeu Schmidt Cerski), de Salvador (Luiz Antonio Freitas), de Recife (Norma Jucá), de Brasília (Diogo Medeiros, Gustavo Takano e Raíssa Menezes) dentre outros, que honraram as melhores escolas brasileiras de Patologia Hepática.

A chegada dos métodos não invasivos de estadiamento da fibrose hepática, como as técnicas bioquímicas (APRI, FIB4, NASH Score), físicas (elastografia hepática, Shear wave, ARFI, ressonância magnética), parecia, equivocadamente, reservar papel menos relevante para a biópsia hepática e o estudo anatomopatológico do fígado.

Puro engano! Novas técnicas imunohistoquímicas, de biologia molecular, de microscopia eletrônica de varredura, a revolução na pesquisa de marcadores tumorais e de técnicas especiais de coloração para pesquisa de cobre, ferro, alfa-1-antitripsina, dentre outros avanços, vieram demonstrar a importância, ainda nos dias de hoje, da biópsia hepática e do estudo minucioso do fragmento hepático.

Esse número especial do Simpósio de Patologia Hepática, coordenado pela SBH e FBG e sob a liderança dos Drs Liliana Mendes, Sergio Pessoa e Carlos Eduardo Brandão, é um tributo de gratidão e de homenagem aos patologistas e a demonstração maior de que a Anatomia Patológica segue sendo arma importantíssima no diagnóstico e na propedêutica de investigação das hepatopatias agudas e crônicas.

Aproveitem !!

Liliana Mendes, Sergio Pessoa
& Carlos Eduardo Brandão

Corpo Docente

COORDENAÇÃO:



Carlos Eduardo Brandão



Liliana Mendes



Sergio Pessoa

PALESTRANTES:



Alberto Farias



Angelo Mattos



Carlos Thadeu Schmidt Cerski



Claudia Couto



Claudia Oliveira



Cristiane Vilela



Debora Terrabuio



Diogo Medeiros



Evandro Sobroza



Fernanda Viana



Luiz Freitas



Gabriela Coral



Gustavo Takano



Liana Codes



Luciana Lofego



Marcos Carneiro



Mario Reis



Monica Viana



Natalia Trevizoli



Norma Juca



Raissa Menezes



Raquel Fraga



Rodrigo Sebba Aires



Venâncio Avancini Alves



Vinicius Santos Nunes

Índice

EDITORIAL.....	3
CORPO DOCENTE.....	5
PROGRAMAÇÃO.....	7
O FÍGADO NORMAL.....	11
MARCADORES E ESTADIAMENTO DE HEPATITES VIRAIS.....	13
CASO CLÍNICO.....	29
MARCADORES E ESTADIAMENTO DE DOENÇA DE WILSON E DEFICIÊNCIA DE AIAT.....	33
CASO CLÍNICO.....	35
HEPATOPATIAS COLESTÁTICAS AUTOIMUNES - CEP E CBP.....	42
CASO CLÍNICO.....	48
HEPATITE AUTOIMUNE.....	55
CASO CLÍNICO.....	57
HEPATITES MEDICAMENTOSAS.....	62
CASO CLÍNICO.....	71
ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA.....	78
CASO CLÍNICO.....	82
REJEIÇÃO AGUDA E CRÔNICA.....	87
CASO CLÍNICO.....	89
A HEMOCROMATOSE E A HISTOLOGIA HEPÁTICA.....	101
TAKE HOME MESSAGES.....	105

 19:00-19:10

ABERTURA

DRA. LILIANA MENDES/ DR. CARLOS EDUARDO
BRANDÃO/DR. SERGIO PESSOA

 19:10-19:30

O FÍGADO NORMAL

PATOLOGISTA: DR. DIOGO MEDEIROS

 19:30-20:00

**MARCADORES E ESTADIAMENTO
DE HEPATITES VIRAIS**

PATOLOGISTA: DR VENÂNCIO AVANCINI

CASO CLINICO:

DRA. CRISTIANE VILELA

MODERADOR: DR. ANGELO MATTOS

 20:00-20:30

**MARCADORES E ESTADIAMENTO DE DOENÇA
DE WILSON E DEFICIÊNCIA DE AIAT**

PATOLOGISTA: DR. CARLOS THADEU
SCHMIDT CERSKI

CASO CLINICO:

DR. MARCOS CARNEIRO

MODERADOR: DR. ALBERTO FARIAS

 08:00-08:30 **HEPATOPATIAS COLESTÁTICAS
AUTOIMUNES – CEP E CBP**
PATOLOGISTA: DR. LUIZ ANTONIO FREITAS

CASO CLINICO: **DRA. LIANA CODES**
MODERADORA: DRA CLAUDIA COUTO

 08:30-09:00 **HEPATITE AUTOIMUNE**
PATOLOGISTA: DRA. RAISSA MENEZES

CASO CLINICO: **DRA. RAQUEL FRAGA**
MODERADORA: DRA. DEBORA TERRABUIO

 09:00-09:30 **HEPATITES MEDICAMENTOSAS**

CASO CLINICO: **DRA. FERNANDA VIANA**
PATOLOGISTA: DR. EVANDRO SOBROZA
MODERADOR: DR. VINICIUS NUNES

 09:30-09:40 **INTERVALO**

SÁBADO 29.05.2021

Reunião online

 09:40-10:10

ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA

PATOLOGISTA: DR. GUSTAVO TAKANO

CASO CLINICO:

DRA. MONICA VIANA

MODERADORA: DRA. CLAUDIA OLIVEIRA

 10:10-10:40

REJEIÇÃO AGUDA E CRÔNICA

HEPATOLOGISTA: DRA. GABRIELA CORAL

CASO CLINICO:

DRA. NATALIA TREVIZOLI

MODERADOR: DR. MARIO REIS

 10:40-11:10

A HEMOCROMATOSE E A HISTOLOGIA HEPÁTICA

PATOLOGISTA: DRA. NORMA JUCA

CASO CLINICO:

DRA. LUCIANA LOFEGO

MODERADOR: DR. RODRIGO SEBBA

*TAKE HOME
MESSAGES*

**DRA. LILIANA MENDES/ DR. CARLOS
EDUARDO BRANDÃO/DR. SERGIO PESSOA**

FECHAMENTO:

DR. CARLOS EDUARDO BRANDÃO

The background is a solid teal color. Overlaid on this are several white, dashed lines that form a series of overlapping, wavy patterns. These lines originate from the left side and curve towards the right, creating a sense of motion and depth. The lines are more densely packed on the right side, fading out towards the left.

Resumos

É muito importante que o patologista tenha o domínio da histologia hepática para entender as variações do normal e as peculiaridades de biópsias em grupos específicos, evitando assim, interpretações equivocadas. Existem dois conceitos organizacionais para o fígado, o lóbulo hepático clássico e o ácino de Rappaport.

O lóbulo hepático clássico se baseia em parâmetros estruturais, dividindo o fígado em estruturas hexagonais poliédricas que têm ao centro a veia centrolobular de onde partem cordões de hepatócitos para a periferia do lóbulo, onde estão alocados os espaços porta nas angulações do hexágono. Duas regiões são importantes nesse modelo: a periportal e periveiacentrolobular.

O ácino hepático de Rappaport se baseia em parâmetros funcionais, que dizem respeito ao suprimento sanguíneo. Ele divide o parênquima hepático em estruturas tridimensionais semelhantes a um diamante. Nas extremidades do menor eixo na região central, temos os espaços porta e na extremidade do maior eixo na região periférica, a veia centrolobular. O parênquima se divide em zonas baseado no gradiente decrescente de oxigenação, sendo a zona 1 a mais perto do espaço porta e mais rica em oxigênio e nutrientes e a zona 3, mais pobre em oxigênio e nutrientes. A partir deste conceito, é possível entender a heterogeneidade funcional e metabólica dos hepatócitos de acordo com a zona em que estão situados, justificando assim, o acometimento zonal dos hepatócitos, como por exemplo nas lesões hipoxêmicas, sendo a zona 3 a primeira a ser comprometida por ser menos oxigenada.

A cápsula de tecido conjuntivo de Glisson envolve o fígado e emite septos superficiais para o parênquima. Essa capsula é revestida por células mesoteliais que representam o peritônio visceral. Os espaços porta são acúmulos de tecido conjuntivo que contêm um ramo da artéria hepática, um ramo da veia porta e um ramo do ducto biliar, formando a tríade portal. Existem também nos espaços porta, vasos linfáticos e nervos, que são mais notados em espaços porta de maior calibre. A quantidade do tecido conjuntivo e o calibre da veia porta variam com o tamanho do espaço porta, que equivale a aproximadamente 3 a 4 vezes o diâmetro do ramo da artéria hepática. Podemos observar nos espaços porta, raros linfócitos e mastócitos, mas não polimorfonucleares ou plasmócitos.

A relação entre o ramo da artéria hepática e o ducto hepático é muito importante, pois em mais de 90% dos espaços portais, a artéria está acompanhada do ducto. Isso é um parâmetro base importante quando se suspeita de lesões ductopênicas.

A placa limitante é formada por hepatócitos que estão em íntima relação com a periferia do espaço porta e esta é a estrutura que é lesionada nas hepatites de interface.

Os hepatócitos são células poligonais e polarizadas com amplo citoplasma eosinofílico às custas da grande quantidade de mitocôndrias. Eles apresentam os núcleos centrais, redondos ou ovais e com um a dois nucléolos e podem ser também binucleados. Eles se dispõem em cordões de hepatócitos que se anastomosam e são separados pelos sinusóides.

Os sinusóides são a via do fluxo sanguíneo do espaço porta para a veia centrolobular, sendo revestidos por endotélio fenestrado especializado. No seu interior estão as células de Kupffer, que são macrófagos especializados do fígado, sendo mais proeminentes nas regiões periportais. Na luz dos sinusóides existem também linfócitos e hemácias.

Entre os sinusóides e os hepatócitos encontra-se o espaço de Disse, um espaço virtual que abriga a célula e Ito, a qual tem papel importante na fibrogênese hepática além de outras funções como armazenamento de vitamina A e lipídios. O espaço de Disse é a via de drenagem linfática do fígado e segue um fluxo contrário ao fluxo sanguíneo, ou seja, vai em direção ao espaço porta. Neste espaço também estão as fibras reticulínicas compostas por colágeno do tipo III, que são responsáveis pelo arcabouço de sustentação dos hepatócitos. As fibras de reticulina são visualizadas com coloração especial pela prata.

A bile é produzida nos hepatócitos e depositada nos canalículos biliares que são espaços extra-celulares formados pela membrana citoplasmática de dois hepatócitos adjacentes. Os canalículos biliares vão se anastomosando a medida que percorrem os cordões de hepatócitos e drenam a bile via canais de Hering para os ductulos biliares localizados na periferia dos espaços porta e estes por sua vez, drenam para os ductos biliares interlobulares. Na microscopia do fígado normal não conseguimos visualizar os canalículos biliares na coloração de rotina, mas os mesmos podem ser evidenciados por meio de imunohistoquímica com CD10 e também com a citoqueratina CK7.

Existem particularidades histológicas do parênquima hepático de acordo com a idade. Em criança, nas primeiras semanas de vida, pode ser evidenciada hematopoiese extra-medular nos sinusóides e espaços porta. Nas crianças com até 5 anos, os cordões de hepatócitos são duplos e os hepatócitos são mais homogêneos quanto ao tamanho celular e nuclear. No fígado de adolescentes e adultos jovens pode haver núcleos glicogenados em pequena quantidade principalmente em regiões periportais, porém caso isso ocorra em maior quantidade, poderemos estar diante de algumas situações como diabetes mellitus e doença de Wilson.

Em idosos maiores de 60 anos, os hepatócitos podem ter mais heterogeneidade do tamanho celular e nuclear e mais hepatócitos binucleados; também pode ocorrer atrofia de cordões de hepatócitos dando a falsa impressão de dilatação sinusoidal. Outro dado comum nesta população é uma maior concentração de pigmento acastanhado de lipofuscina na zona 3, que corresponde a lisossomas com organelas mal digeridas que não foram eliminadas. Outra peculiaridade nesta faixa etária é a presença de mais células inflamatórias como linfócitos e colágeno mais denso nos espaços porta. Também pode ser observada artéria hepática com espessamento de parede mesmo em pacientes sem histórico de hipertensão.

A presença de hepatócitos apoptóticos em pequena quantidade, pode ser observada em fígados normais e representa apenas o turnover normal de hepatócitos, sem significar entidade patológica. Deve-se ter cautela em biópsias subcapsulares muito pequenas, devido ao fato de alguns septos emitidos pela cápsula se encontrarem com espaços porta superficiais, dando a falsa impressão de fibrose avançada, em um fígado sem fibrose. Este artefato tende a não ser mais evidenciado a partir de 2,0 mm para dentro do parênquima. Muito cuidado também na interpretação de biópsias realizadas no final de cirurgias prolongadas, as quais podem apresentar fenômenos vasculo-exsudativos caracterizados pelo acúmulo de polimorfonucleares principalmente na zona 3, e que não representam na verdade uma patologia primária do fígado.

Em suma, a correta interpretação de achados de fígado normal em populações e faixas etárias específicas e também em condições específicas de amostras de biópsia são fundamentais para uma avaliação histopatológica hepática adequada.

BIBLIOGRAFIA:

1) *Doenças do fígado e vias biliares*/editores Luiz Carlos da Costa Gayotto, Venancio Avancini Ferreira Alves-São Paulo: Editora Atheneu, 2001

2) *Histology for pathologists* / [edited by] Stacey E. Mills.

Description: 5e. | Philadelphia : Wolters Kluwer, [2020]

Acute Viral Hepatitis: Beyond A, B, and C



Venancio Avancini Ferreira Alves, MD, PhD

KEYWORDS

• Acute viral hepatitis • Hepatotrophic viruses • Icteric hemorrhagic fevers • Immunosuppression

Key points

- Acute hepatitis due to any of the hepatotropic viruses produces a histologically similar generic lobular hepatitis pattern.
- The non-hepatotropic viruses do not produce a lobular hepatitis pattern histologically, but instead exhibit distinctive histologic features.
- Viral hemorrhagic fevers can produce severe acute hepatitis with characteristic histologic features.

ABSTRACT

From the standpoint of the surgical pathologist “hepatitis” is defined as the set of histologic patterns of lesions found in livers infected by hepatotropic viruses, by non-hepatotropic viruses leading to liver inflammation in the context of systemic infection, or due to an autoimmune disease, drug, or toxin involving the liver. This article is centered on the histologic patterns of injury in acute viral hepatitis, encompassing the hepatotropic viruses A, B, C, D, and E and the “icteric hemorrhagic fevers” (dengue, hantavirus, yellow fever). A brief mention of viruses causing hepatitis in immunosuppressed patients also is presented.

OVERVIEW

The epidemiology of viral hepatitis has substantially changed over the past decade due to progress in vaccine development and protocols for prevention, diagnosis, and treatment.¹⁻³ However, marked differences in incidence of each type of viral hepatitis still remain. In 2015, Gupta and colleagues⁴ reported a series of 206 cases of acute viral hepatitis from India and determined that hepatitis E virus (HEV) infection was responsible in 95 cases, hepatitis A virus (HAV) in 36, hepatitis B virus (HBV) in 18,

and concurrent infections of these viruses in an additional 27 cases. Hepatitis C virus (HCV) was detected in only 1 patient, whereas the other 29 cases were ascribed to CMV or EBV. In the United States, a summary of reports of acute hepatitis from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) for 2014 include 1239 cases of HAV and an increase to 1390 cases in 2015. A total of 2791 cases of acute HBV hepatitis was reported in 2014 and an increase to 3370 in 2015. Newly reported acute HCV hepatitis cases totaled 2194 in 2014 with an increase to 2436 in 2015. The CDC also reported that cases of acute HCV infection increased more than 2.9-fold from 2010 through 2015, with an increased incidence each year during this period. Unfortunately no data regarding case numbers for acute HEV were reported, but elsewhere on the Web site, the CDC states that in the United States, HEV infection is believed to be uncommon, and when symptomatic hepatitis E does occur, it is usually in individuals who are from or have traveled to a country where hepatitis E is endemic.⁵

Acute liver failure may result from viral hepatitis. In 2015, the CDC reported 8 deaths in the United States ascribed to fulminant HAV infection.⁵ Deaths due to acute hepatitis B infection were reported in 20 cases. In contrast, chronic HBV hepatitis was considered the cause of

Department of Pathology, Surgical Pathology, University of São Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil
E-mail address: venancio@uol.com.br

Surgical Pathology 11 (2018) 251–266
<https://doi.org/10.1016/j.path.2018.02.014>
1875-9181/18/© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

death of 1715 patients. The CDC report did not mention death due to acute HCV hepatitis, but chronic HCV hepatitis was considered the cause of death of 19,629 patients.⁵ Acute liver failure due to acute HEV infection is not mentioned by the CDC, but in other countries, acute liver failure occurs in 0.1% to 4.0% of infected patients, with a predilection for pregnant women, 30% of whom may develop acute liver failure.⁶

HISTOLOGIC FINDINGS IN ACUTE VIRAL HEPATITIS

The lobular inflammation and hepatocellular injury in acute hepatitis is much more striking than the portal tract changes, resulting in a low-power pattern that could be termed “lobular hepatitis” (Fig. 1). Variable numbers of swollen/ballooned hepatocytes are intermingled with more normal-appearing hepatocytes. Lymphocytes, histiocytes, and plasma cells appear as single cells or in small groups, even in early infection, surrounding the damaged hepatocytes or fragments of dead hepatocytes, a lesion known as lytic necrosis or spotty necrosis.⁷ Scattered individual hepatocytes undergo apoptosis and are known as *acidophilic bodies* or *Councilman-Rocha Lima bodies*. Cellular remnants phagocytized by Kupffer cells may be highlighted by use of the periodic acid–Schiff–diastase (PAS/D) stain, which is extremely useful for the diagnosis of resolving acute hepatitis when the appearance in the hematoxylin-eosin (H&E) stain is nearly normal (Fig. 2). Portal tract findings are variable; there may be minimal edema and generally sparse to mild mononuclear cell infiltrates that are almost always less impressive than the parenchymal hepatocellular injury and inflammation. Bile duct injury is usually mild, although mild cholangitis has been reported in acute hepatitis E infection.⁸ Mild cholestasis may be seen in acute hepatitis, with bile pigment found in the cytoplasm of hepatocytes or in biliary canaliculi. The presence of more significant cholestatic changes rarely may be seen in elderly patients, but also should raise the possibility of drug-induced injury or even bile duct obstruction.

In acute hepatitis, hepatocytes at the interface with the portal tract are usually not damaged, although in acute HAV hepatitis lymphocytes often spill over the limiting plate. Because portal fibrosis and neoangiogenesis are not features of acute hepatitis, when patterns of both acute and chronic hepatitis coexist, the pathologist must consider the possibility of an acute viral infection

as a second hepatic insult occurring in the setting of underlying chronic liver disease. An important example of such a scenario is hepatitis D virus (HDV) superinfection of livers chronically infected by HBV.⁹

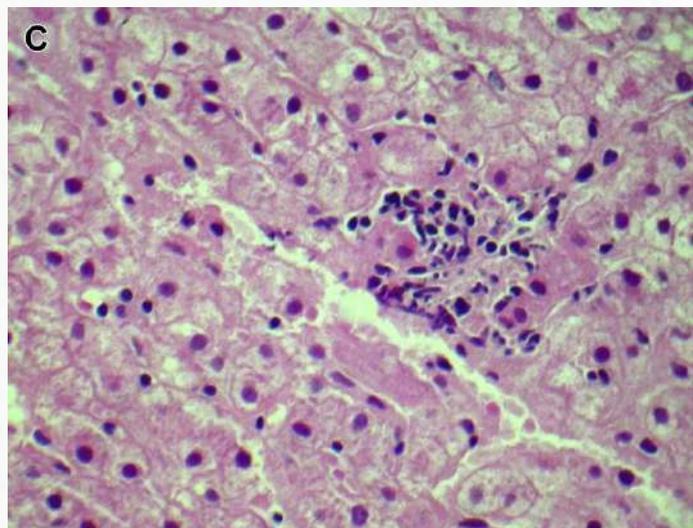
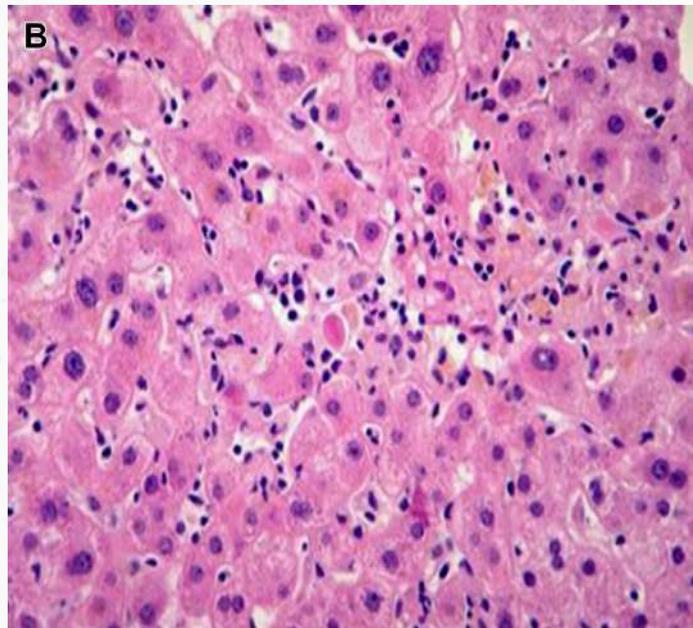
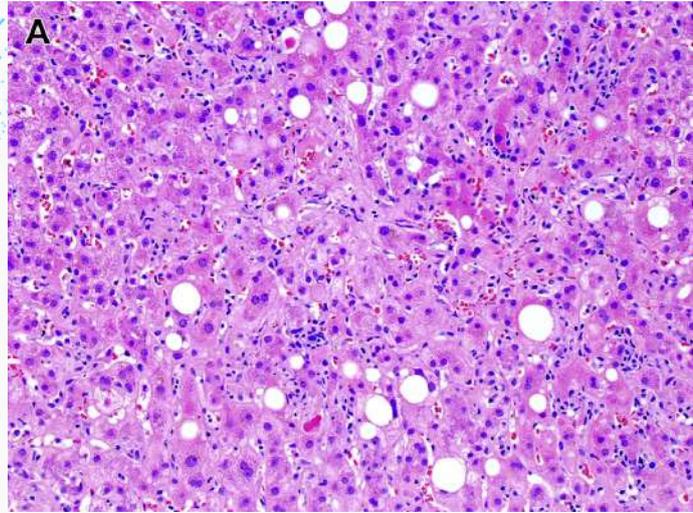
In most cases of acute hepatitis, especially those due to hepatitis A and E, the loss of individual hepatocytes because of apoptosis and spotty necrosis do not disturb the underlying trabecular architecture, and once the viral infection resolves, usually within 2 to 4 months after infection, regeneration from neighboring hepatocytes leads to complete restoration of structure and function of the liver.

In some cases of acute viral hepatitis, groups of hepatocytes die, resulting in collapse of reticulin framework, known as *confluent necrosis*.^{7,10} When confluent necrosis links central veins (terminal hepatic venules) to the neighboring ones, a “vascular bridge” ensues (“central-central bridging” or “central-portal bridging”). Almost 50 years ago, Boyer and Klatskin¹¹ suggested that confluent necrosis linking central veins to portal tracts might lead to a presinusoidal–postsinusoidal shunt, with a high risk of evolution to cirrhosis (Fig. 3). This hypothesis is still a matter of debate, and will require additional sophisticated morphologic and functional assessment in cohorts of affected patients.

Fulminant hepatitis is defined as acute liver failure occurring a few weeks after the onset of acute hepatitis. Viral hepatitis and drugs are reported as major causes of this rather infrequent but potentially severe condition. Confluent necrosis may become extensive, leading to *submassive* or even *massive necrosis* (Fig. 4). Because of the irregular distribution of necrosis, histologic features from needle liver biopsies may not predict clinical outcome in such instances¹²

Extensive necrosis may be mistaken as fibrosis; the distinction can be aided by silver impregnation stains, such as the Gomori silver stain. Confluent necrosis leads to approximation of reticulin fibers (collagen III fibers) due to parenchymal collapse, whereas chronic active fibrogenesis leads to deposition of both collagen III and collagen I fibers. Collagen III appears as narrow black fibrils (reticulin fibrils), whereas collagen I bands appear brown. Chronic fibrogenesis is accompanied by production of elastic fibers, visualized by the Shikata orcein, van Gieson, or Weigert stain, whereas acute collapse lacks elastic fibers.¹³ These histologic and histochemical features are even more important in the assessment of biopsies demonstrating acute-on-chronic liver failure, to discriminate which lesions are ascribable to acute events

Fig. 1. Histologic features of lobular hepatitis. (A) Hepatocyte ballooning (H&E, original magnification $\times 40$). (B) Hepatocyte apoptosis (H&E, original magnification $\times 100$). (C) Spotty hepatocyte necrosis (H&E, original magnification $\times 100$).



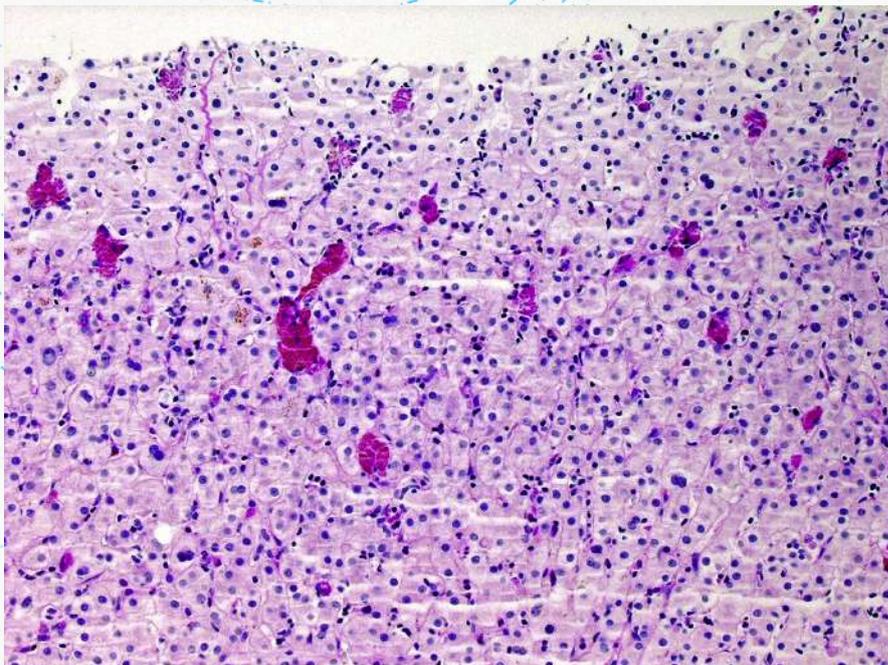


Fig. 2. Resolving acute hepatitis with numerous scattered Kupffer cells containing cellular debris highlighted by a PAS/D stain (PAS/D, original magnification $\times 40$).

(mainly infections) superimposed on preexisting chronic liver disease, and such determination may be relevant for selection of patients who should be prioritized for liver transplantation¹⁴ Liver regeneration in cases of confluent or submassive necrosis is based on activation of progenitor cells, leading to a “ductular reaction,” a network of small tubular-canalicular structures

reminiscent of biliary ductules (positive for CK19) embedded in variable amounts of collagen¹⁵

The fate of the liver microarchitecture after acute hepatitis depends on the etiologic agent and the patterns of necrosis and regeneration. Hepatic structure and function are usually completely restored in a few months in cases in which the extent of parenchymal damage is limited to

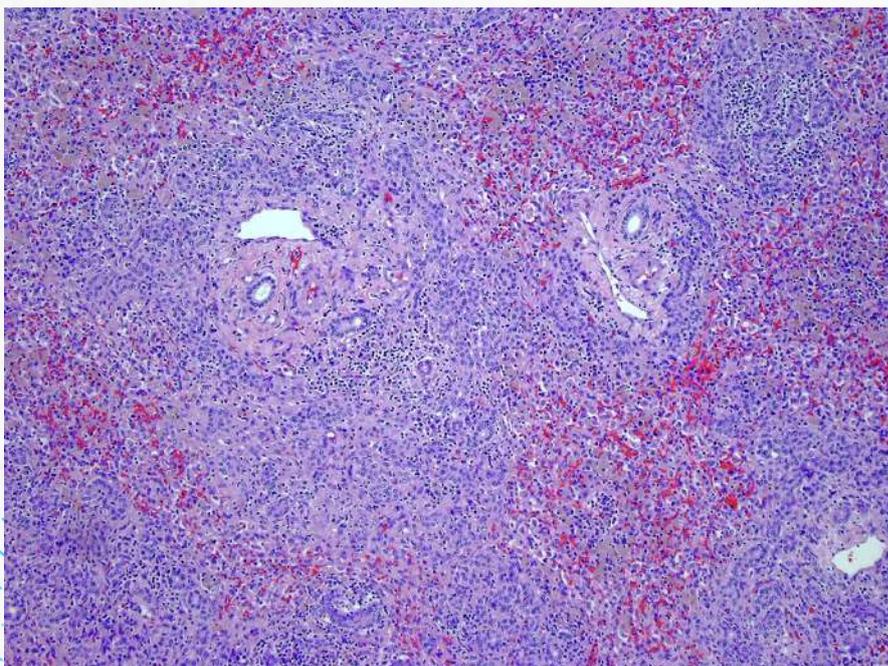


Fig. 3. Confluent necrosis in a case of acute HAV hepatitis. Note the approximation of the portal tracts (H&E, original magnification $\times 200$).

Fig. 4. Submassive necrosis due to acute viral hepatitis.

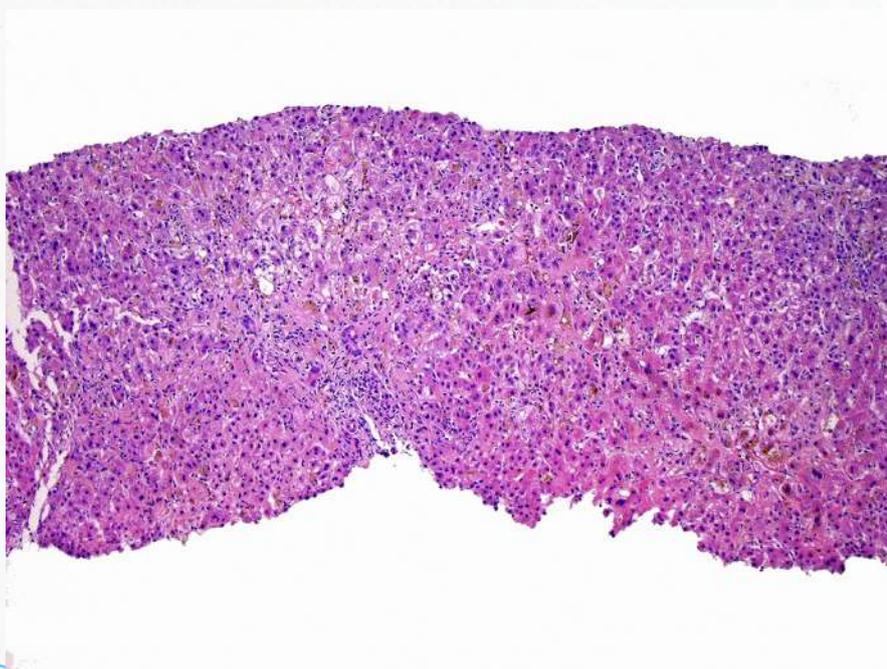


apoptosis or spotty necrosis, whereas fibrosis development is more likely in cases with more extensive confluent or submassive/massive hepatocyte necrosis, even after resolution of the infection.

Histologic Clues to the Causative Virus in Acute Hepatitis

At present, etiologic diagnosis of acute hepatitis is based on serology, with sensitive tests detecting viral antigens in hepatitis B or antibodies to viral proteins in hepatitis A, C, D, and E infection. Molecular assays, most of them based on polymerase chain reaction (PCR), are also important for the diagnosis of ongoing infection by these viruses

Fig. 5. Acute HAV hepatitis exhibiting marked lobular hepatitis (H&E, original magnification $\times 40$).



and also for the causative agents in icteric hemorrhagic syndromes and viruses infecting immunocompromised patients. Although the histologic appearance is similar for all types of acute viral hepatitis, there are some distinctive features that are associated with specific viruses.

Hepatitis A

Lobular features are usually predominant, with spotty necrosis and many apoptotic bodies. However, in acute HAV hepatitis, the portal infiltrate also may be impressive, with plasma cells and lymphocytes frequently “spilling over” the limiting plate into the zone 1 hepatocytes (**Fig. 5**). Serologic testing is key for proper diagnosis, especially

in cases with prolonged or relapsing disease, which may last for more than 6 months. Mild cholestasis may be seen in these cases.¹⁶

Hepatitis E

Hepatitis E infection is endemic in India, sub-Saharan Africa, and Mexico, where infection is waterborne, mostly due to genotypes 1 and 2. More recently, foodborne zoonotic disease or bloodborne infections have been reported in the United States, Germany, France, Japan, and England, with a predominance of genotypes 3 and 4, transmitted as a zoonosis mainly via contaminated meat.¹⁷⁻²⁰

Histologic features of acute hepatitis E usually encompass a mild and nonspecific lobular hepatitis with apoptosis and spotty necrosis of hepatocytes. Bile pigment accumulation has been reported in hepatocytes and bile canaliculi and cellular debris may be found in hypertrophic Kupffer cells (Fig. 6). A rather striking finding in some cases is the presence of a mixed inflammatory cell infiltrate consisting of several polymorphonuclear cells and lymphocytes. In an 11-case series from France, marked lobular necroinflammatory activity was found in 9 patients and confluent necrosis in 5, leading to death in 3 patients.¹⁷ Characteristic pathologic signs of acute hepatitis E included severe intralobular necrosis, neutrophilic inflammation, and acute cholangitis. Drebber and colleagues⁸ found HEV RNA sequences by reverse-transcriptase PCR in 7 of 221 formalin-fixed paraffin-embedded liver biopsy samples with acute hepatitis of obscure etiology from Germany. The histologic appearance was a generic lobular hepatitis pattern with

cholestatic features and in some cases confluent hepatocyte necrosis in zone 3.

Among major determinants of the severity of illness caused by HEV infection are viral factors, such as the HEV strain (genotype or subtype), viral load, and other coinfections. Genotype 3 and 4 strains are described as less pathogenic for humans than genotypes 1 and 2.²¹ Host factors are also relevant: severe acute hepatitis, including cases of fulminant/submassive necrosis have been reported in pregnant patients, and immunosuppressed patients have developed chronic HEV infection progressing to cirrhosis.^{21,22}

In a promising approach to the etiologic diagnosis of hepatitis E, Gupta and colleagues²³ produced monoclonal antibodies directed to recombinant HEV proteins codified at ORF2 and ORF3. An immunohistochemical assay tested on 30 liver biopsies collected postmortem from patients who died of acute liver failure caused by HEV infection yielded positive results in all paraffin-embedded samples from these 30 cases, whereas 15 controls (5 noninfected liver tissues, 5 HBV-infected and 5 HCV-infected liver tissues) were all negative. If these results are reproduced in larger studies, this immunohistochemical approach may prove a valuable tool for prospective and retrospective assessment of the extent of HEV hepatitis worldwide.

Hepatitis B

As opposed to chronic HBV hepatitis, in which ground-glass hepatocytes and sanded nuclei serve as important histologic clues for diagnosis, acute HBV hepatitis does not produce specific

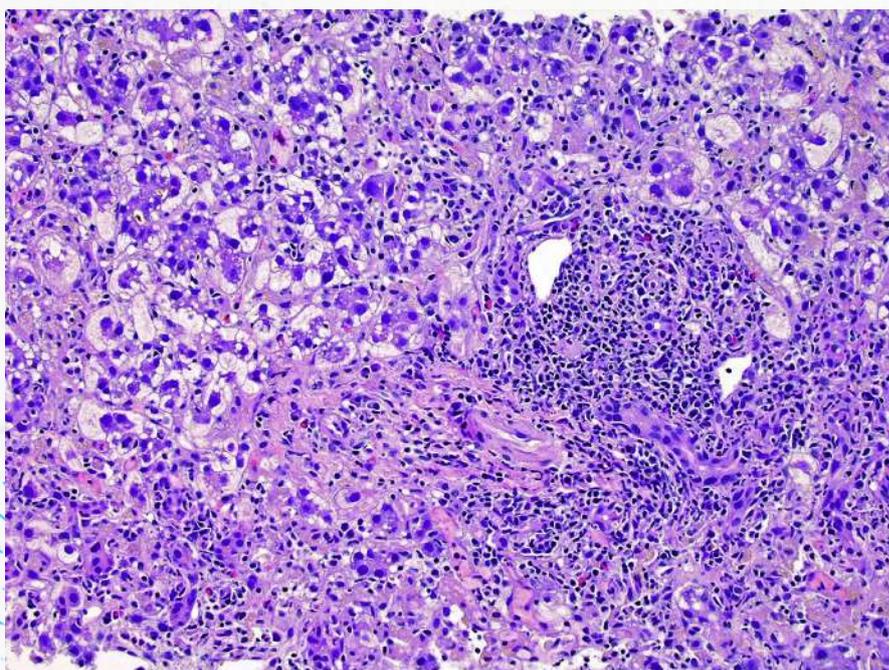


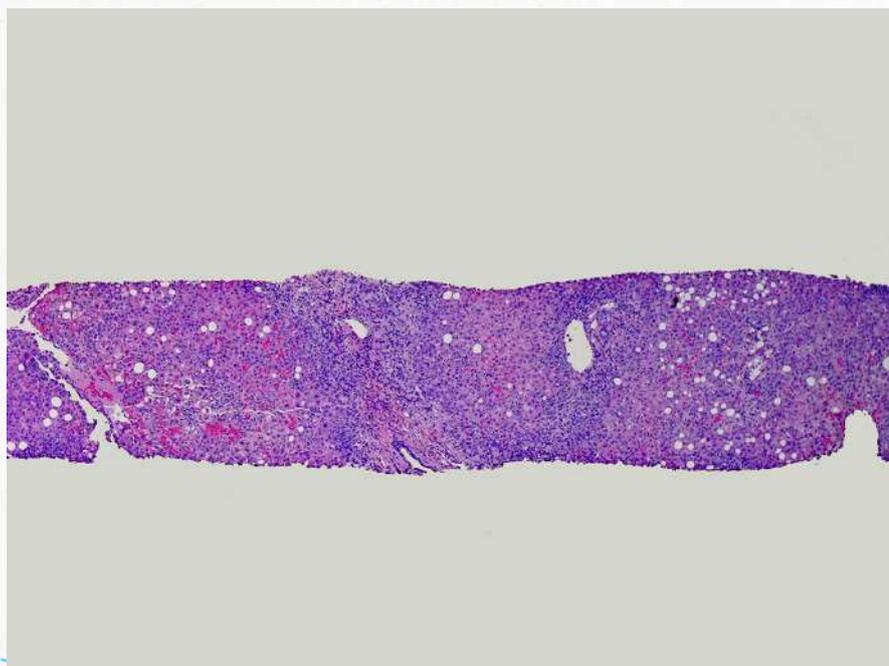
Fig. 6. Acute HEV hepatitis with moderate portal inflammation as well as marked lobular hepatitis (H&E, original magnification $\times 100$).

histologic pattern features. Moreover, viral antigens cannot be detected at this stage of infection using immunohistologic stains due to ongoing immune clearance of the virus. The lack of immunohistochemical expression of hepatitis B surface antigen or hepatitis B core antigen in acute hepatitis B has been used to differentiate it from chronic disease in asymptomatic cases with minimal histologic changes at biopsy.²⁴

Hepatitis C

Descriptions of the histologic findings in acute HCV hepatitis in immunocompetent patients usually includes mild lobular inflammation and relatively mild hepatocytic injury with less ballooning and fewer apoptotic bodies than is seen with other forms of acute viral hepatitis (Fig. 7).²⁵ In a series of 5 symptomatic cases from Johns Hopkins, 2 cases biopsied in the first 2 weeks demonstrated mild cholestasis and ductular reaction, raising possibility of early findings of biliary tract disease.²⁶ Two cases biopsied at 8 weeks showed mild to moderate lobular and portal lymphocytic inflammation without cholestasis. The patient biopsied at 18 weeks showed mild portal lymphocytic inflammation, minimal interface hepatitis, and moderate lobular lymphocytic inflammation, probably reflecting evolution to chronicity. Immunohistochemical detection of HCV antigens is not sensitive enough to be useful for routine diagnosis, although the expression of HCV core protein has been reported in one study to predict severe relapse in posttransplant recurrent hepatitis C.²⁷

Fig. 7. Acute HCV hepatitis with lobular disarray (H&E, original magnification $\times 20$).



OTHER VIRUSES CAUSING ACUTE HEPATITIS

Hepatitis D (Delta) Virus

HDV, an incomplete replication-defective RNA virus that requires the molecular machinery of HBV to complete its life cycle, causes acute and chronic hepatitis by coinfection or superinfection with HBV.^{28,29} Replication of HDV depends on the delta antigen, which binds to viral RNA in the nucleus of infected hepatocytes by a double rolling-circle mechanism. Similar to HBV, HDV is most often transmitted by contact with contaminated blood and body fluid.³⁰

In the Amazon regions of South America and in Africa, superinfection of HBV carriers with HDV may lead to epidemic bouts of severe acute viral hepatitis, also known as "black vomiting fever." This disease is also known as Bangui fever in Africa, Santa Marta hepatitis in Colombia, and Labrea hepatitis in Brazil.³¹⁻³³ The disease may progress to hepatic failure and death within a few days or weeks, especially in children and young adults.³² In Brazil, the clinical course of Labrea hepatitis may resemble fulminant yellow fever, with fever, jaundice, bloody vomiting ("black vomits"), and, finally, hepatic coma and death.^{29,32}

Typically acute HDV/HBV hepatitis demonstrates submassive/massive hepatic necrosis (see Fig. 6). In addition, reports from Latin America and Africa have emphasized the presence of microvesicular steatosis and hepatocyte ballooning degeneration with the presence of large "spider/morula cells," and variable lymphocytic infiltrates (Fig. 8).^{8,31,32} Histologic distinction from

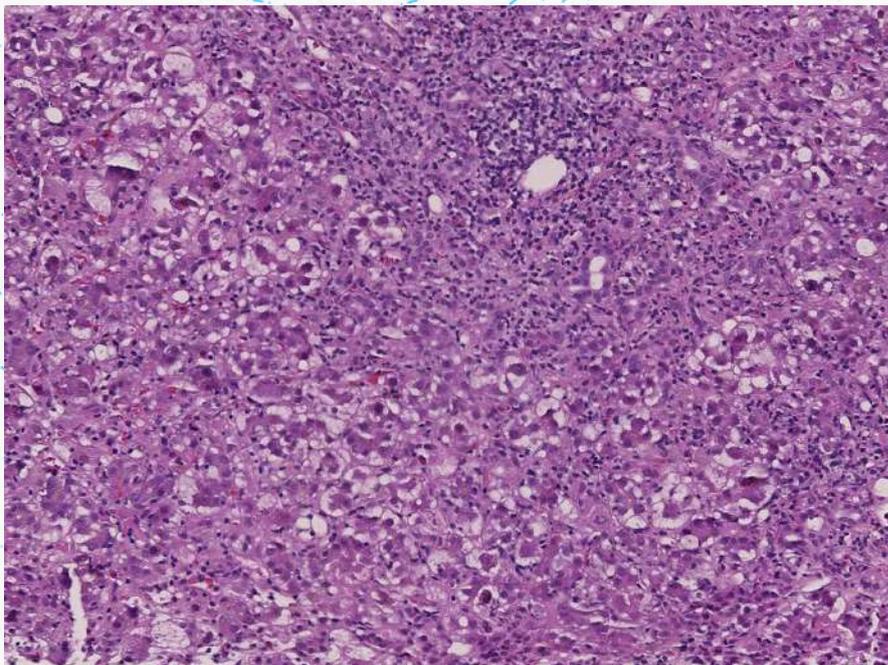


Fig. 8. Chronic HBV hepatitis with superinfection by Delta virus, showing marked lobular hepatitis (H&E, original magnification $\times 100$).

hepatitis due to yellow fever is difficult. In a study comparing these 2 forms of fulminant hepatic failure from patients from the Amazon basin, the most discriminating findings in the HBV/HDV hepatitis cases were the presence of extensive, predominantly lytic hepatocytic necrosis, portal and hepatic vein phlebitis, and the presence of "morula cells" (large hepatocytes with large central nuclei and microvesicular steatosis) in a background of chronic liver disease.⁸ When present, reactivity for hepatitis D antigen in the nucleus of hepatocytes is pathognomonic.^{8,31}

Many cases of HBV + HDV infection evolve rapidly to cirrhosis. Unlike most cases of isolated chronic HBV infection, even in advanced stages, interface activity and lobular necroinflammatory activity are marked, frequently producing areas of confluent necrosis.^{8,31,32}

Influenza: H1N1

Most patients with influenza, including those infected with the epidemic H1N1 virus, present with upper respiratory symptoms with a benign course, whereas those patients with comorbidities may develop respiratory failure. In an autopsy study of 21 Brazilian patients with confirmed H1N1 infection who died with acute respiratory failure (16 with preexisting medical conditions) pulmonary findings were predominant and pathologic changes in other organs were mainly secondary to multiple organ failure and shock. Sections from the

liver showed erythrophagocytosis and a few mononuclear inflammatory cells in the sinusoids in all patients, and variable degrees of shock-related centrilobular necrosis. Remarkably, the only pregnant patient in the series presented clinically with hepatic failure and sections demonstrated massive hepatic necrosis.³²

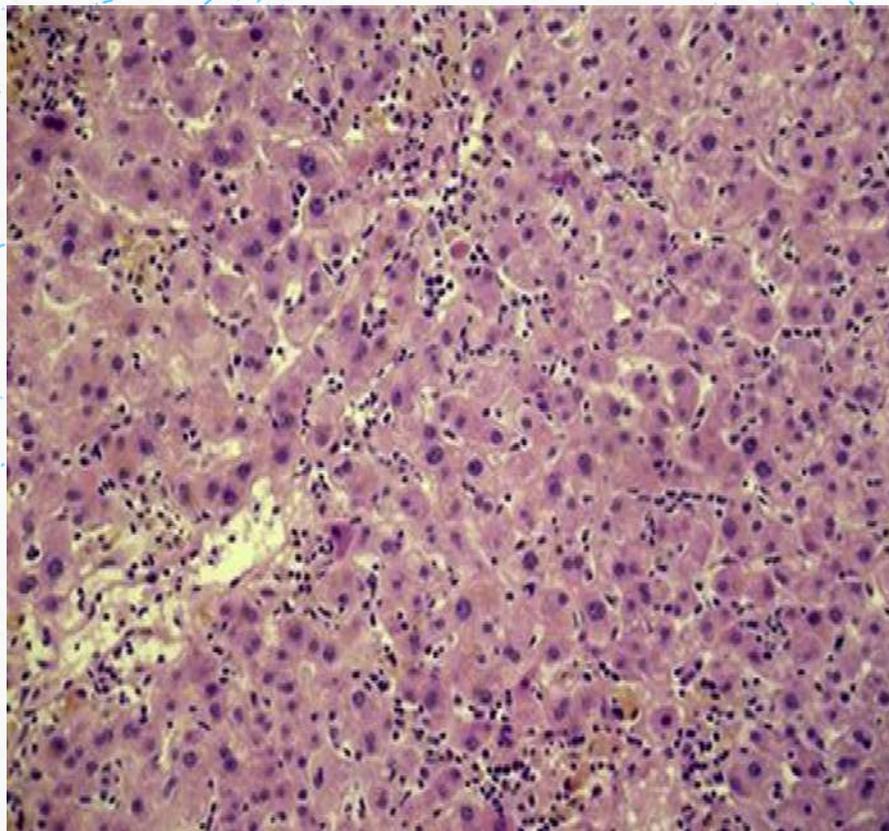
Herpesviruses

Herpesviridae is a family of large, encapsulated, double-stranded DNA viruses encoding 100 to 200 genes encased within an icosahedral capsid. All herpesviruses are nuclear-replicating.³⁴ Infection by herpesviruses is highly prevalent worldwide. Usually asymptomatic, primary infection is acquired in childhood. Congenital infection may cause severe disease in multiple organs, including hepatitis. Opportunistic infection by herpesviruses is a significant cause of morbidity and mortality in immunocompromised individuals.

Epstein-Barr virus

Epstein-Barr virus (EBV)-related hepatitis is characterized by prominent lymphocytic infiltrates in the sinusoids as well as mild to moderate portal infiltrates (**Fig. 9**). The lymphoid cells are mildly enlarged and atypical appearing ("activated"), raising the possibility of a lymphoproliferative disorder. Scattered apoptotic hepatocytes may be seen, but the degree of hepatocellular damage is minimal compared with the degree of sinusoidal inflammation. Additionally, although the lymphoid

Fig. 9. EBV hepatitis exhibiting a distinctive sinusoidal infiltrate of activated lymphocytes (H&E, original magnification $\times 200$).



infiltrate may spill over from the portal tracts into the adjacent parenchyma, it does not destroy cells at the portal interface.^{35,36} Although diagnosis relies primarily on serologic/molecular virological methods, immunohistochemistry for EBV viral capsid antigen or in situ hybridization (ISH) for EBV nucleic acids are also useful. ISH is much more sensitive, especially for detecting EBV-encoded RNA sequences, for which it is reported to be as sensitive as PCR.³⁶

Cytomegalovirus

Congenital cytomegalovirus (CMV) is frequently asymptomatic, but may lead to premature birth, various neurologic manifestations, jaundice, and hepatosplenomegaly. In the post-neonatal period, primary CMV infection, especially in teenagers, presents as an infectious mononucleosis-like syndrome, sometimes with liver dysfunction, occasionally leading to fulminant hepatic failure.³⁷

Histologically congenital CMV infection may lead to neonatal hepatitis, with portal and lobular inflammation, cholestasis, variable degrees of extramedullary hematopoiesis, and giant cell transformation of hepatocytes. A firm histologic diagnosis requires the identification of typical CMV inclusions in bile duct epithelium, hepatocytes, or endothelial cells. The infected cells

demonstrate an enlarged nucleus with an inclusion that may be either eosinophilic or basophilic, surrounded by a clear halo leading to a characteristic "owl's eye" appearance. Variable numbers of basophilic granules can be present in the cytoplasm of the infected cells.

The histologic features of CMV hepatitis in immunocompetent patients are usually not pathognomonic because CMV inclusions are usually not found. Variable degrees of lymphocytic portal infiltrate may coexist with sinusoidal lymphocytes, similar to the histologic appearance of EBV hepatitis. Aggregates of macrophages sometimes form microgranulomas, whereas hepatocyte injury is generally not present, with the exception of rare apoptotic bodies. In immunosuppressed patients, CMV hepatitis may present as a rather mild lobular hepatitis or, less frequently, as a more severe form.³⁸ Microabscesses consisting of collections of neutrophils surrounding an infected hepatocyte containing a CMV inclusion is a typical finding. Immunohistochemistry (IHC) detects early-expression genes encoded protein in the nucleus of infected cells, whereas late-expression genes encode for proteins that may be found in the cytoplasm of infected cells. IHC has been considered slightly more sensitive than ISH for CMV (75.7% vs 67.6%), both claimed to be highly specific.³⁹

Human herpesvirus-6

Acute infections due to human herpesvirus-6 (HHV-6) are frequently asymptomatic and resolve spontaneously. Rarely, especially in immunosuppressed patients, serious clinical manifestations involving the central nervous system, liver, gastrointestinal tract, lungs, and bone marrow occur.⁴⁰ In solid organ transplant recipients HHV-6 has been reported to rarely cause acute hepatitis, sometimes leading to fulminant hepatitis.

Herpes zoster

Although herpes zoster virus (HZV) almost never infects immunocompetent patients, submassive/massive hepatic necrosis may ensue in patients receiving high doses of steroids or with chemotherapy. In most of these cases, pathognomonic intranuclear herpetic inclusions are abundant. IHC for detection of early-expressed proteins is sensitive and specific for herpes groups. PCR detection of HZV DNA yields the most sensitive and type-specific diagnosis.⁴¹

Herpes simplex virus types 1 and 2

Although herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 most commonly infect immunosuppressed patients, acute hepatitis and even fulminant hepatic failure may be rarely found in immunocompetent individuals.^{42,43}

Histologically patchy areas of coagulative necrosis with sharp borders ("punched-out necrosis" and "punctate necrosis") are surrounded by hepatocytes with enlarged nuclei with "ground-glass" intranuclear viral inclusions; syncytial multinucleated cells are frequent (Fig. 10). Viral antigen can be demonstrated by immunohistochemistry.⁴⁴ Rare cases in pregnant patients or in neonates show diffuse, almost total hepatic necrosis with no viral inclusions and virtually no inflammatory response.⁴⁵ Two types of viral inclusions, Cowdry A and B bodies, have been described in HSV infection. Cowdry A inclusions are small, round, and eosinophilic and are separated from the nuclear membrane by a halo. Cowdry B inclusions are large, ground-glass, eosinophilic, centrally located structures that push nuclear material to the rim of the nucleus. Type A bodies represent an early stage of nuclear infection, whereas type B bodies represent a later stage.

In a recent report of a case of an immunocompetent 67-year-old man with 1 week of fever and abdominal pain showed CT and MRI images compatible with liver abscesses, but with characteristic HSV histologic lesions stresses. Once again, the utility of liver biopsy for diagnosis was shown, using either immunohistochemical detection of viral antigens or of DNA sequences by *in situ* hybridization for HSV diagnosis.^{46,47}

Adenovirus

Adenovirus is a nonenveloped, double-stranded DNA virus that causes respiratory tract infection in infancy and early childhood. Ronan and colleagues⁴⁸ collected and reviewed 89 cases of hepatitis due to adenovirus from the published literature, all occurring in immunosuppressed patients, with only 27% survival. Histologically, adenovirus hepatitis is characterized by random punched-out areas of hepatocyte necrosis (Fig. 11). Hepatocytes at the periphery of these necrotic areas usually contain nuclear viral inclusions. These are basophilic and slightly angulated and have a "ground-glass" appearance, making the nucleus look "smudgy." Cytoplasmic aggregates of basophilic material represent viral products. A variable but generally mild infiltrate of inflammatory cells accompany the infected hepatocytes and consist mostly of macrophages and lymphocytes. The centers of the necrotic areas may contain neutrophils or nuclear debris. Variable amounts of mononuclear portal inflammatory infiltrate and scattered granulomas may be seen. IHC with specific antibodies identifies viable infected cells at the periphery of the necrotic areas.⁴⁹

Icteric Hemorrhagic Fevers

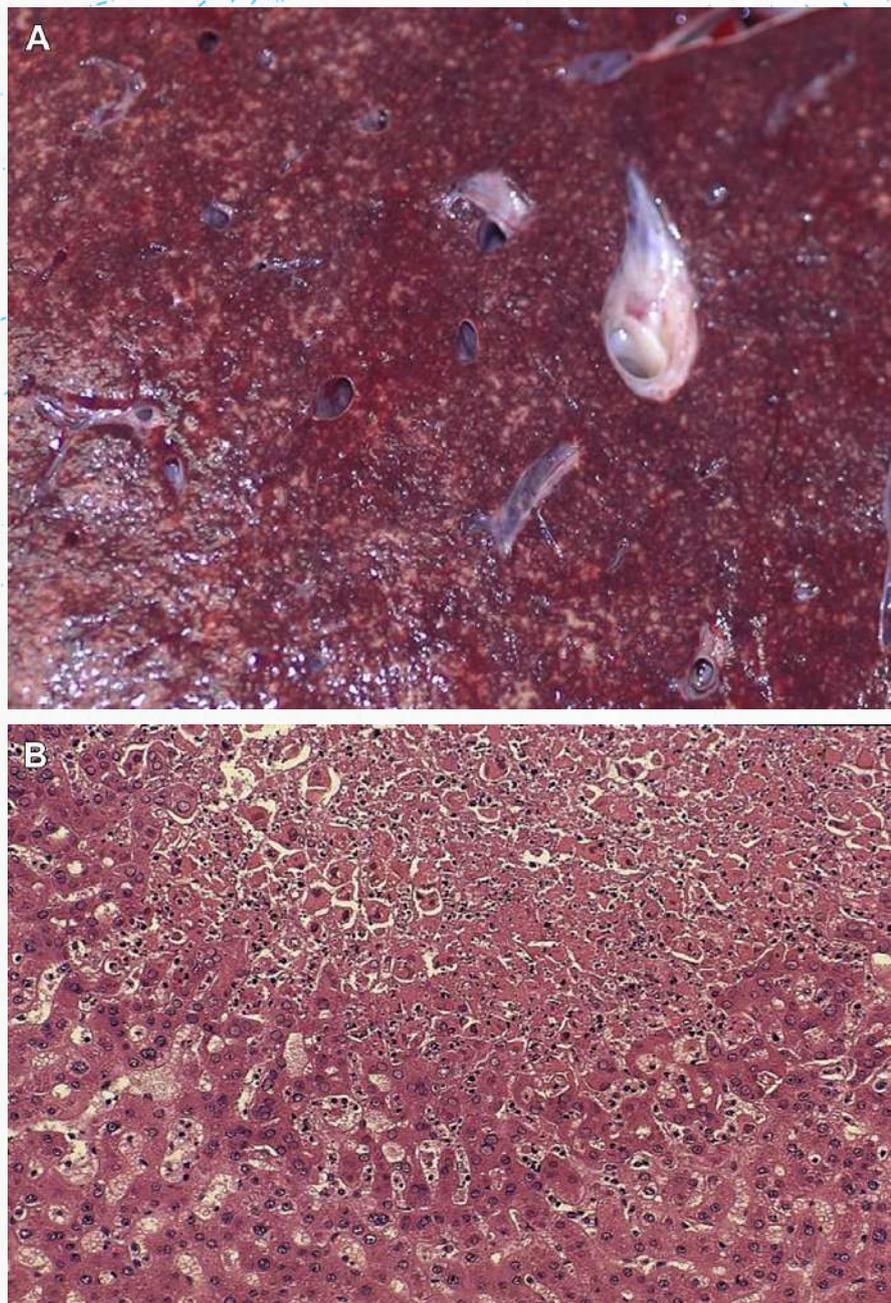
Systemic involvement by non-hepatotropic viruses can sometimes involve the liver. Patients present with high and prolonged fever, variable elevations of serum transaminase levels, and signs of multiorgan dysfunction.⁵⁰ Because these viruses tend to preferentially infect endothelial cells, the clinical picture often also includes evidence of vascular injury, including petechial rash, internal bleeding, and, in fatal cases, massive hemorrhage, shock, and disseminated intravascular coagulation.

Viral hemorrhagic fevers (VHFs) are due to enveloped RNA viruses from the families Flaviviridae, Arenaviridae, Filoviridae, and Bunyaviridae, which depend on animal reservoirs (arthropods, rodents, ruminants, and primates) and, so, they usually infect humans in regions where these animals live, mostly the Tropics. Human-to-human transmission or aerosol infections have occasionally been detected.⁵¹

Yellow fever

The major hepatic histologic manifestations are hemorrhagic hepatocyte necrosis and apoptosis, with a characteristic predominant midzonal (zone 2) accentuation (Fig. 12). The presence of non-necrotic rings of periportal and perivenular hepatocytes in zones 1 and 3 is useful for the morphologic

Fig. 10. HSV hepatitis. (A) Gross photograph showing extensive hepatocyte necrosis. (B) At low power a random area of hepatocyte necrosis is evident (H&E, original magnification $\times 40$).



differential diagnosis with other causes of extensive hepatic necrosis. Numerous apoptotic bodies (Councilman-Rocha Lima bodies) are found amidst and at the borders of the necrotic areas. Macrovesicular and microvesicular steatosis also may be present.^{52,53} Yellow fever viral antigen is exuberant in apoptotic cells as well as in hypertrophic Kupffer cells.⁹ Molecular tests have been developed to allow distinction between infections caused by the wild-type virus versus the 17D vaccine strain, which is quite useful in patients with severe

hepatitis who have been recently vaccinated in Brazil and in the United States.^{54,55}

Dengue virus

According to the World Health Organization, Dengue virus (transmitted primarily by the *Aedes aegypti* mosquito) has infected 100 million individuals worldwide, mostly residing in tropical and subtropical regions. The potentially severe hemorrhagic form of the disease has been diagnosed in 250,000 persons.⁵⁶ Multiple outbreaks of Dengue

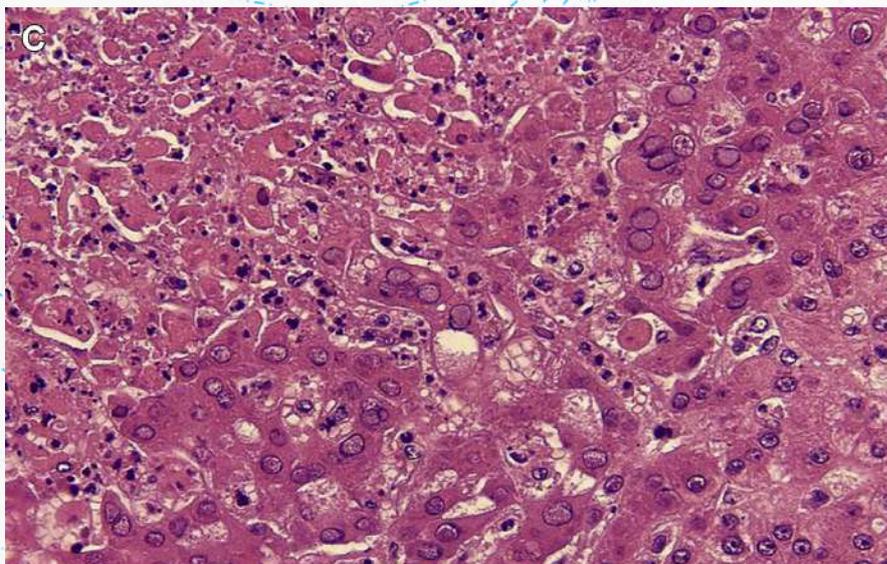
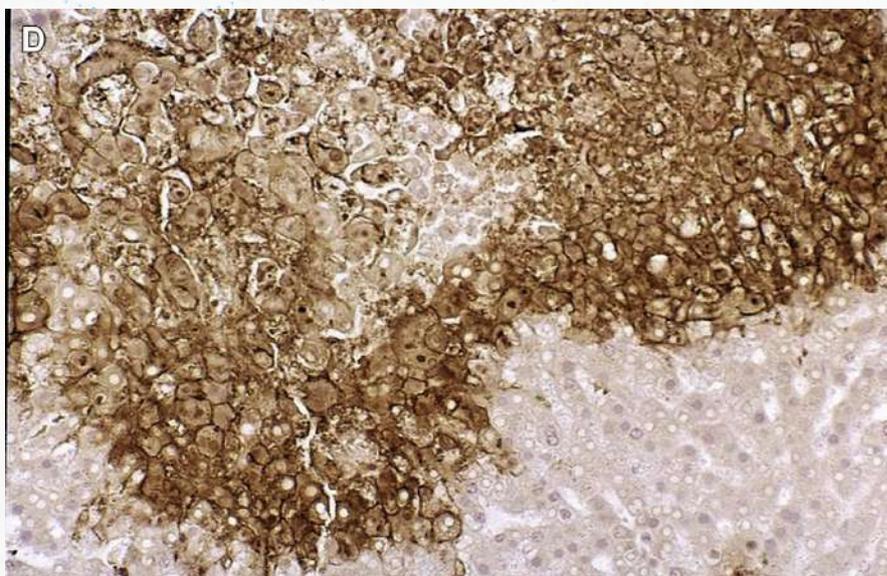


Fig. 10. (continued). (C) Viral intranuclear inclusions, including in multi-nucleated cells, are evident (H&E, original magnification $\times 100$). (D) An immunostain for HSV antigen confirms the diagnosis (original magnification $\times 40$).

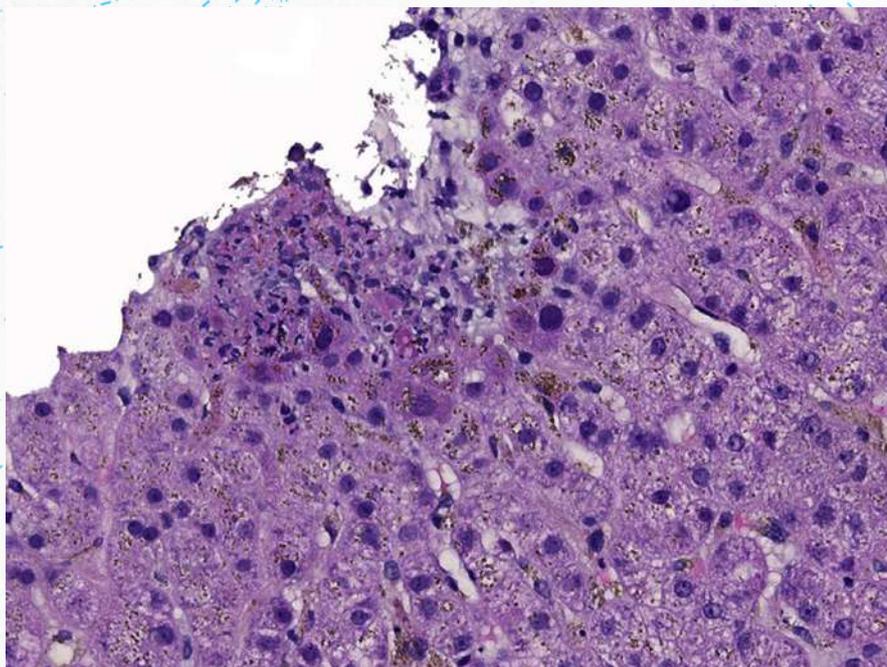


infection in Latin America in the past decade has led to an endemic state in several countries. During the decade 2000 to 2010, Brazil identified 8,440,253 cases, 221,043 (2.6%) of which were classified as severe, and 3058 fatalities.⁵⁷ According to the CDC, the last reported dengue outbreak in the United States occurred in south Texas in 2005. A small dengue outbreak also occurred in Hawaii in 2001.⁵⁸

Liver involvement varies from asymptomatic elevation of serum aminotransferases to severe hepatitis and occasionally acute liver failure.⁵⁶ Hepatocyte apoptosis leads to the presence of numerous Councilman-Rocha Lima Bodies in biopsies or at autopsy. Apoptosis may be the result

of combined direct viral cytopathic effect, hypoxic mitochondrial dysfunction, the immune response, and accelerated endoplasmic reticular stress.⁵⁹ Necrosis of midzonal and centrilobular hepatocytes may result from the fact that the liver cells in these areas are more sensitive to the effects of anoxia or immune response or may be a preferential target zone of the dengue viruses.^{59,60} Although not pathognomonic, more intense hepatocytic injury in zone 3 in dengue is useful for the differential diagnosis with yellow fever, which remarkably spares zone 3. Portal and lobular inflammation in dengue is usually sparse, composed mostly of lymphocytes and macrophages.

Fig. 11. Adenovirus hepatitis. There is a small focus of hepatocyte necrosis rimmed by hepatocytes with smudgy intranuclear inclusions typical of adenovirus (H&E, original magnification $\times 100$).



Other arboviruses: zika and chikungunya virus

Numerous cases of other arthropod-borne viruses causing acute hepatitis, specifically zika virus and chikungunya virus, have recently been reported from several Latin American countries and even from southern states of the United States. Up to now, the liver has not been shown a major target for these agents.^{61,62}

Ebola and Marburg viruses

Person-to-person transmission led to very severe outbreaks in several African countries, where bats serve as major reservoirs⁶³ Clinical manifestations included high fever and massive hemorrhage, shock, and disseminated intravascular coagulation. Histopathology of the liver was similar to other VHF's causing acute hepatitis characterized by spotty to confluent hepatocellular necrosis with minimal inflammatory cell infiltrates.⁶³ Characteristic intracytoplasmic viral inclusions can be identified within hepatocytes of patients dying with Ebola infection and, less frequently, in those infected with Marburg viruses. The viral inclusions can be confirmed by IHC.⁶⁴ Mild to moderate microvesicular steatosis and Kupffer cell hypertrophy and hyperplasia are also found, but cholestasis has not been reported.⁶³ A small number of Ebola cases were diagnosed in Europe and the United States recently in patients who had traveled to West Africa.⁶⁴

Hantavirus

These rodent-borne viruses are most prevalent in Asia but have also been detected in the United States and Europe.^{65,66} Febrile illness is usually followed by renal failure, but in more recent outbreaks, multiorgan involvement with fever and pulmonary edema and hemorrhage have been described. In an autopsy study from Sao Paulo, Brazil,⁶⁷ a lobular hepatitis with lymphocytes and macrophages surrounding foci of necrotic hepatocytes was evident in patients who died due to severe acute edematous/hemorrhagic pulmonary disease. These patients had a history of contact with rodents, requiring consideration of bacterial infections such as leptospirosis. The correct diagnosis was confirmed by identification of Hanta viral antigens in endothelial cells and macrophages⁶⁷ by immunohistochemistry using an antibody developed by Zaki and colleagues.⁶⁵

SUMMARY

A multidisciplinary approach for the proper diagnosis of acute viral hepatitis presently includes careful review of routine sections and the identification of viral antigen by IHC or finding viral nucleic acid sequences by in situ hybridization and/or PCR and next-generation sequencing methods. These results are then considered in conjunction with serologic testing methodologies to arrive at a firm diagnosis. In this context of remarkable

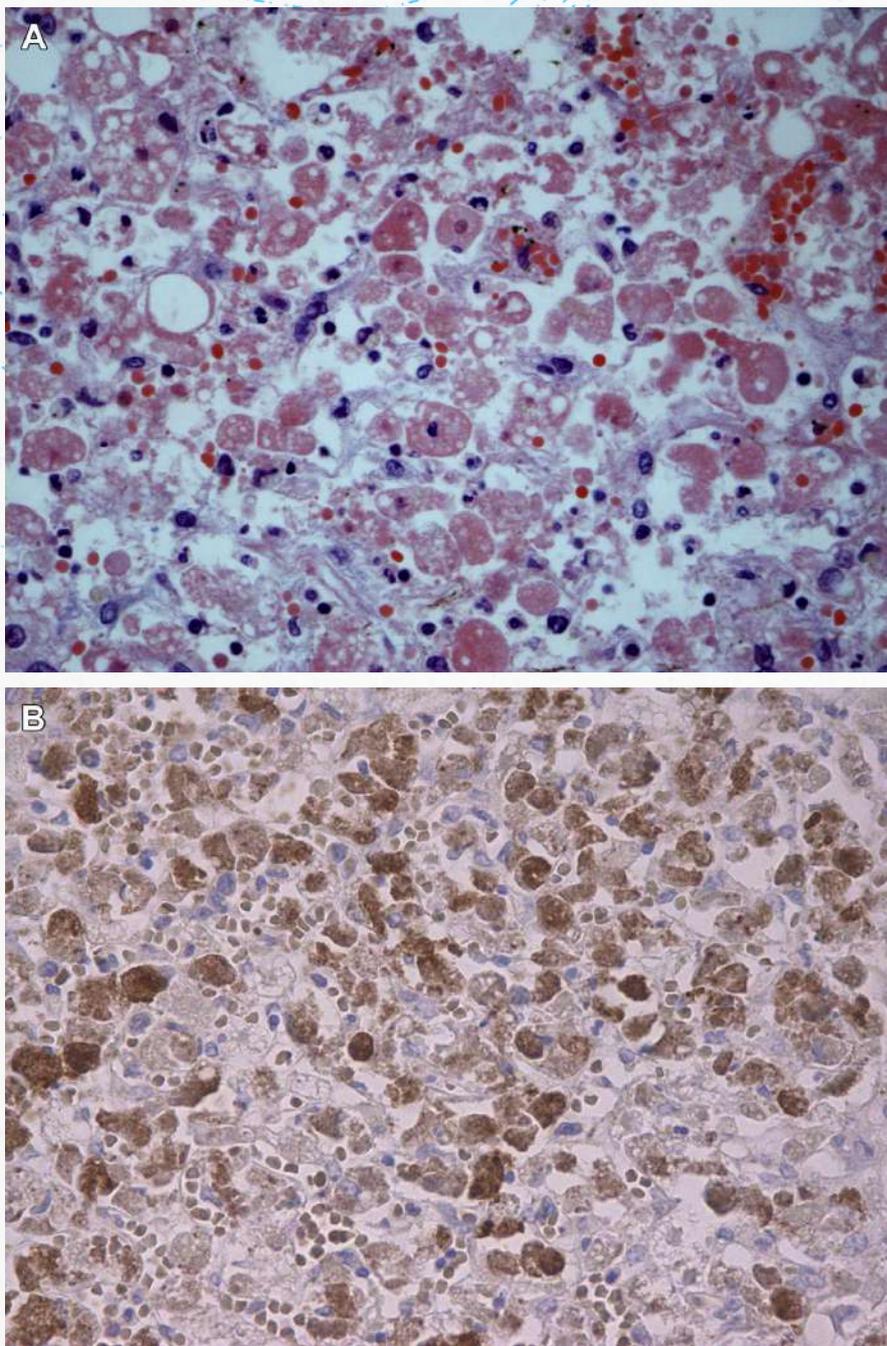


Fig. 12. Yellow fever hepatitis. (A) Autopsy section demonstrating marked lobular hepatitis (H&E, original magnification $\times 100$). (B) Immunostain for yellow fever antigen confirms the diagnosis (original magnification $\times 100$).

progress, we fully agree with Hofman and colleagues⁶⁸ acknowledging pathology as the way to correlate the presence of an infectious agent with the reaction it evokes at the cell and tissue levels.

REFERENCES

1. Theise ND. Liver and gallbladder, [Chapter 18]. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 821-88.
2. Alves VAF. Acute viral hepatitis, [Chapter 19]. In: Saxena R, editor. Practical hepatic pathology, a diagnostic approach. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 191-210.
3. Zakl S, Alves YA, Hale GL. Non-hepatotropic viral, bacterial and parasitic infections of the liver. In: Burt A, Ferrell L, Hubschner S, editors. MacSween's pathology of the liver. 7th edition. Elsevier; 2017.

4. Gupta E, Ballani N, Kūmar M, et al. Role of non-hepatotropic viruses in acute sporadic viral hepatitis and acute-on-chronic liver failure in adults. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:448–52.
5. 2017. Available at: www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2015surveillance/index.htm. Accessed January 15, 2018.
6. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1484–93.
7. Bianchi L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part I. Presentation of critical morphologic features used in diagnosis (glossary). *Pathol Res Pract* 1983;178:2–19.
8. Drebber U, Odenthal M, Aberle SW, et al. Hepatitis E in liver biopsies from patients with acute hepatitis of clinically unexplained origin. *Front Physiol* 2013; 4:351.
9. Dias LB Jr, Alves VA, Kanamura C, et al. Fulminant hepatic failure in northern Brazil: morphological, immunohistochemical, and pathogenic aspects of Labrea hepatitis and yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:831–9.
10. Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* 2014;147:765–83.
11. Boyer JL, Klatskin G. Pattern of necrosis in acute viral hepatitis: prognostic value of bridging (sub-acute hepatic necrosis). *N Engl J Med* 1970;283: 1063–71.
12. Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995;21:345–51.
13. Scheuer PJ, Maggi G. Hepatic fibrosis and collapse: histological distinction by orcein staining. *Histopathology* 1980;4:487–90.
14. Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541–53.
15. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004;39:1477–87.
16. Okuno T, Sano A, Deguchi T, et al. Pathology of acute hepatitis A in humans. Comparison with acute hepatitis B. *Am J Clin Pathol* 1984;81:162–9.
17. Peron JM, Danjoux M, Kamar N, et al. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France. *Virchows Arch* 2007;450:405–10.
18. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384:1766–73.
19. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016;22:7030–45.
20. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, et al. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016;65:200–12.
21. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–7.
22. Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2012;16:247–69.
23. Gupta P, Jagya N, Pabhu SB, et al. Immunohistochemistry for the diagnosis of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 2012;19:e177–83.
24. Ray MB, Desmet VJ, Bradburne AF, et al. Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients. *Gastroenterology* 1976;71:462–9.
25. Omata M, Iwama S, Sumida M, et al. Clinico-pathological study of acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: histological features of liver biopsies in acute phase. *Liver* 1981;1:201–8.
26. Johnson K, Kotiesh A, Boitnott JK, et al. Histology of symptomatic acute hepatitis C infection in immunocompetent adults. *Am J Surg Pathol* 2007;31: 1754–8.
27. Pessoa MG, Alves VA, Wakamatsu A, et al. Post-transplant recurrent hepatitis C: immunohistochemical detection of hepatitis C virus core antigen and possible pathogenic implications. *Liver Int* 2008; 28:807–13.
28. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18: 997–1003.
29. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2012;32:228–36.
30. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64(1 Suppl): S102–16.
31. Fonseca JC, Gayotto LC, Ferreira LC, et al. Labrea hepatitis—hepatitis B and delta antigen expression in liver tissue: report of three autopsy cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1985;27: 224–7.
32. Bensabath G, Hadler SC, Soares MC, et al. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis: prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA* 1987;258:479–83.
33. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181: 72–9.
34. Stumpf MP, Laidlaw Z, Jansen VA. Herpes viruses hedge their bets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:15234–7.
35. Koch DG, Christiansen L, Lazarchick J, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder—the great mimic in liver transplantation: appraisal of the clinicopathologic spectrum and the role of Epstein-Barr virus. *Liver Transpl* 2007;13: 904–12.

36. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2014;59:1630–7.
37. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 2008;197:65–73.
38. Marcelin JR, Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: updates on clinical management. *World J Gastroenterol* 2014;20:10658–67.
39. Lu DY, Qian J, Easley KA, et al. Automated in situ hybridization and immunohistochemistry for cytomegalovirus detection in paraffin-embedded tissue sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009;17:158–64.
40. Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol* 2011;52:164–71.
41. Herrero JL, Quiroga J, Sangro B, et al. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl* 2004;10:1140–3.
42. Côté-Daigneault J, Carrier FM, Toledano K, et al. Herpes simplex hepatitis after liver transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2014;16:130–4.
43. Levitsky J, Duddempudi AT, Lakeman FD, et al. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:1498–504.
44. Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn IA. Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults. *Am J Clin Pathol* 1986;85:694–9.
45. Jacques SM, Qureshi F. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: a clinicopathologic study of three cases. *Hum Pathol* 1992;23:183–7.
46. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, et al. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2007;13:1428–34.
47. Down C, Mehta A, Salama G, et al. Herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent host resembling hepatic pyogenic abscesses. *Case Rep Hepatol* 2016;2016:8348172.
48. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 2014;42:105–11.
49. Weidner AS, Panarelli NC, Rennert H, et al. Immunohistochemistry improves the detection of adenovirus in gastrointestinal biopsy specimens from hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 2016;146(5):627–31.
50. Shimizu Y. Liver in systemic disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:4111–9.
51. Paessler S, Walker DH. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annu Rev Pathol* 2013;8:411–40.
52. Peres LC, Saggiaro FP, Dias LB Jr, et al. Infectious diseases in paediatric pathology: experience from a developing country. *Pathology* 2008;40:161–75.
53. Vieira WT, Gayotto LC, de Lima CP, et al. Histopathology of the human liver in yellow fever with special emphasis on the diagnostic role of the Councilman body. *Histopathology* 1983;7:195–208.
54. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001;358:91–7.
55. Martin M, Tsai TF, Cropp B, et al. Fever and multi-system organ failure associated with 17D–204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001;358:98–104.
56. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases* 2015;3:125–31.
57. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GL, et al. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000–2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2520.
58. 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>. Accessed January 15, 2018.
59. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:608–14.
60. Pagliari C, Quaresma JA, Fernandes ER, et al. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever: contribution to the study of human liver lesions. *J Med Virol* 2014;86:1193–7.
61. Enserink M. An obscure mosquito-borne disease goes global. *Science* 2015;350(6264):1012–3.
62. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015;372:1231–9.
63. Martines RB, Ng DL, Greer PW, et al. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol* 2015;235(2):153–74.
64. Heeney JL. Ebola: hidden reservoirs. *Nature* 2015;527(7579):453–5.
65. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995;146:552–79.
66. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;3:653–61.
67. Katz G, Williams RJ, Burt MS, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the State of Sao Paulo, Brazil, 1993–1998. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;1:181–90.
68. Hofman P, Lucas S, Jouvion G, et al. Pathology of infectious diseases: what does the future hold? *Virchows Arch* 2017;470:483–92.

Caso Clínico : Hepatite C

Cristiane A Villela-Nogueira
Professor Titular
Serviço de Hepatologia - UFRJ



UFRJ

28 de maio , 2021

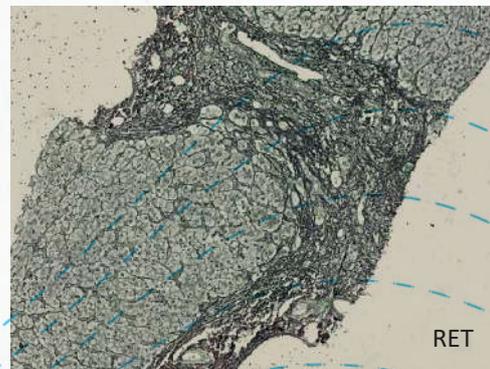
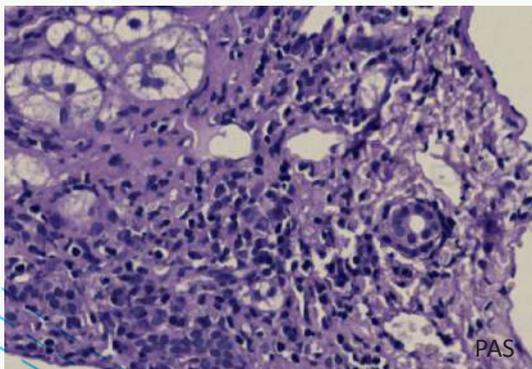
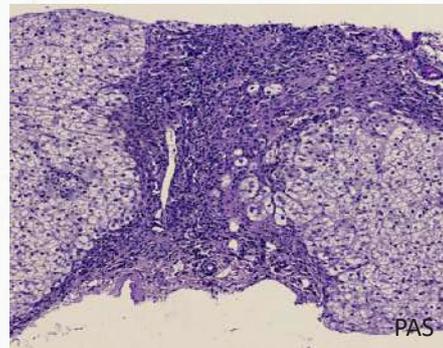
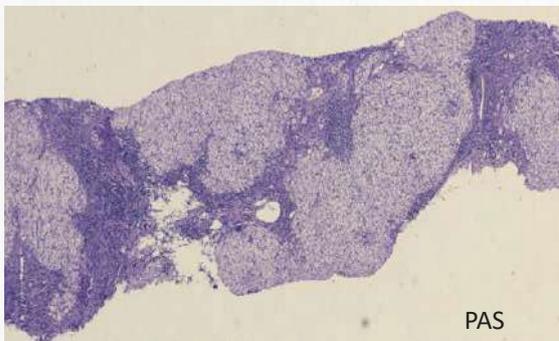


Caso Clínico

- ✓ NMMN, feminina, 55 anos, hipertensa e portadora de diabetes mellitus. Diagnóstico de vasculite crioglobulinêmica e hepatite C em 2009.
- ✓ Ao exame físico lesões purpúricas palpáveis em membros inferiores até coxas que haviam sido biopsiadas. Ausência de sinais de insuficiência hepática. Fígado impalpável, traube livre.

Exames laboratoriais:

- ✓ Anti-HCV (+), HCV-RNA detectado.
- ✓ HBsAg (-) Anti-HAV IgG (+)
- ✓ AST 88 UI, ALT 64 UI, GGT 80 UI, FAlc 120 UI.
Albumina 3,5 mg/dl, Globulinas 4,5 mg/dl. BbT= 0,4 (0,2/0,2), INR 1,01.
- ✓ FAN reagente 1:160. Fator reumatóide positivo.
Função renal normal, complemento normal. EAS sem anormalidades.
- ✓ Realizada biópsia hepática



P09-.....

Exames laboratoriais:

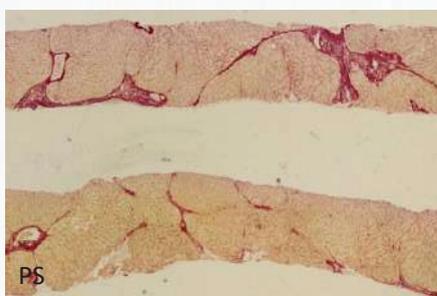
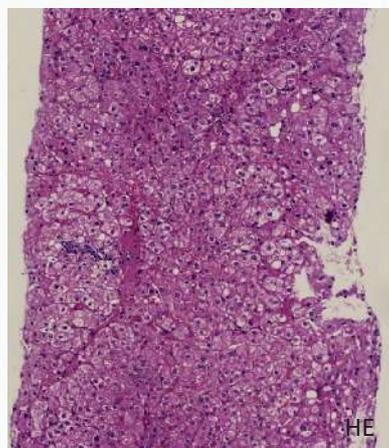
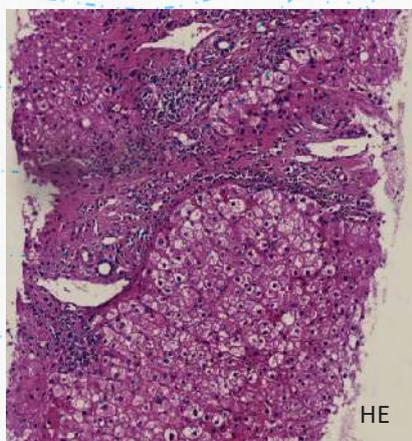
- ✓ Tratada com PEG e RBV- 48 semanas (2010 - 2011) com recidiva viral.
- ✓ Em 2011 início de prednisona e azatioprina, matendo ALT 68 UI, AST 50 UI. IgG 1400 mg/dl.
- ✓ Em 2013 – retratada com PEG +RBV + Telaprevir sem resposta virológica (novamente recidivante).

Em 2014:

- ✓ Ultrasonografia: Fígado de volume normal, textura heterogênea, contorno irregular , baço 11,5 cm.
- ✓ EDA 2014: Gastropatia portal hipertensiva.
- ✓ Elastografia por Fibroscan : 9,6 kPa + CAP =160 DB/m

Evolução

- ✓ Retratada em 2015 com Sofosbuvir e Daclatasvir com RVS. Enzimas normalizaram após tratamento. IgG normal. Mantida com prednisona 10 mg e azatioprina 50 mg/dia.
- ✓ Elastografia por Fibroscan após 1 ano de RVS (2016): 6,1 kPa (F0-F1?) CAP 243 Db/m
- ✓ Realizada nova biópsia hepática para avaliar remissão de HAI em 2017.



P17-...

Evolução

- ✓ Mantido tratamento com Aza 100 mg/dia.
- ✓ 2018: Usom: Fígado com volume normal, discretamente irregular, parênquima com textura heterogênea e ecogenicidade aumentada. V Porta 1,2 cm. Baço 9,1 cm.
- ✓ Doppler – sem sinais de hipertensão portal.
- ✓ Fev 2020 - Endoscopia normal
- ✓ Laboratório de janeiro 2021:
- ✓ ALT 18 AST 9 GGT 17 FAIc 75 BBt 0,4 Albumina 4,5
- ✓ Hemograma normal sem plaquetopenia
- ✓ IgG 1200 mg/dl.

HEPATOPATIA SECUNDÁRIA À DEFICIÊNCIA DE α -1-ANTITRIPSINA

A deficiência de α -1-antitripsina (A1AT) é uma doença autossômica recessiva com expressão codominante consequente à mutação do gene *serpina1*, localizado no braço longo do cromossoma 14 (14q32.1). Várias mutações desse gene são conhecidas, entre elas: Pi*ZZ (Glu342Lys); S (Glu264Val); Siiyama (Ser53Phe); M (Malton); King's (His334Asp); Queen's (Lys154Asn). A variante Pi*ZZ corresponde a 95% dos casos clinicamente significativos.

A A1AT é uma das proteínas da fase aguda da resposta inflamatória, sintetizada pelos hepatócitos quando estimulados pela IL-6. Sua função é inibir proteases séricas como a tripsina, elastase neutrofílica, protease-3, metaloproteinases, proteases bacterianas e outras. A falta dessa função, especialmente em relação à elastase neutrofílica, vai constituir um fator importante na patogênese da pneumopatia desses pacientes.

Somente 15 a 18% dos portadores da mutação Pi*ZZ irão desenvolver uma hepatopatia ao longo da vida.

A mutação de ponto que caracteriza a Pi*ZZ determina uma alteração na dobradura da molécula de A1AT que leva a um acúmulo no retículo endoplasmático dos hepatócitos. A ação tóxica desses agregados causa a lesão dessas organelas. Essas proteínas mal dobradas podem ser lisadas pelos proteossomos ou digeridas nos autofagossomas. Esses mecanismos poderiam explicar o fato da maioria dos portadores dessa mutação não desenvolverem hepatopatia ao longo da vida.

Esses agregados de A1AT podem ser identificados como corpúsculos eosinofílicos citoplasmáticos predominantemente nos hepatócitos periportais ou perisseptais. Como eles são consequência de um acúmulo progressivo, dificilmente são visualizados no primeiro ano de vida. Eles podem ser evidenciados com a coloração de PAS/diástase ou por reação imuno-histoquímica.

Apesar desses agregados levarem à lesão dos hepatócitos as principais alterações vão se localizar na árvore biliar.

O quadro clínico dos recém-nascidos é de uma colestase neonatal. A biópsia nesses casos é semelhante ao de uma atresia biliar, com alargamento portal às custas de edema, reação ductular e ocasionais cilindros biliares. A evolução da doença leva a uma hepatopatia de padrão biliar. Inicia com alargamento fibroso portal com marcada reação ductular, seguindo com a formação de pontes porta-porta, formação de nódulos com padrão de "quebra-cabeças" que preservam as vênulas terminais, pontes porta-centro, segue a perda das vênulas terminais, capilarização sinusoidal, ductopenia e cirrose de padrão biliar. A fibrose nesse processo é predominantemente devida aos fibroblastos portais.

Um quadro histológico de hepatopatia de padrão biliar com hepatócitos periportais ou perisseptais com corpúsculos citoplasmáticos PAS positivos-diastase resistente é suficiente para o diagnóstico de deficiência de α -1-antitripsina. Técnicas mais sofisticadas como imuno-histoquímica podem ser utilizadas na confirmação diagnóstica.

Não existe nenhuma classificação específica para avaliar a atividade e o estadiamento das hepatopatias secundárias à deficiência de A1AT. Podem ser consideradas as diferentes classificações das hepatopatias biliares como Ludwig, Scheuer ou Nakanuma, mas nenhuma é satisfatória para essa situação. Recomenda-se, nesse caso, a descrição das alterações morfológicas.

HEPATOPATIA SECUNDÁRIA À DOENÇA DE WILSON

A Doença de Wilson (DW) é uma doença autossômica recessiva consequente à mutação do gene ATP7B, localizado no braço longo do cromossoma 13 (13q14.3). Atualmente já foram descritas cerca de 500 diferentes mutações desse gene. A enzima codificada por ele é uma ATPase transportadora de cobre que age na excreção desses íons nos canalículos biliares e na ligação do mesmos na proteína transportadora ceruloplasmina.

A falta de excreção gera um acúmulo de cobre nos diversos tecidos do paciente e determina uma doença sistêmica que compromete múltiplos órgãos além do fígado.

A hepatopatia na DW é secundária a dois diferentes mecanismos patogênicos:

1) a presença de cobre livre nos hepatócitos causa uma lesão no citoesqueleto e nas mitocôndrias que resulta no aumento da densidade da matriz, dilatação e cistificação das cristas mitocondriais;

2) a ligação do cobre com diferentes proteínas hepatocitárias origina neoantígenos contra os quais desenvolve-se uma reação de autoimunidade.

O primeiro desses mecanismos leve a formação de corpúsculos de Mallory, esteatose macrofocilar, hiperglicogenização nuclear, balonização hepatocitária, necrose, apoptose e infiltrado inflamatório parenquimatoso. Ou seja, um quadro histológico de esteato-hepatite semelhante ao que ocorre em casos de hepatites alcoólicas e metabólicas. Outra semelhança com a hepatopatia alcoólica é a TGO(AST)>TGP(ALT) o que traduz lesão das mitocôndrias hepatocitárias. Uma diferença morfológica que podemos encontrar é que as esteato-hepatites alcoólicas e metabólicas concentram suas alterações nas zonas perivenulares (zonas 3) enquanto na DW as alterações são mais difusas e usualmente estão presentes nas zonas periportais (zonas 1).

O segundo mecanismo patogênico deve-se a uma reação mediada por linfócitos CD4Th1 e CD8 citotóxicos contra neoantígenos dos hepatócitos periportais/perisseptais, ou seja, causam uma hepatite de interface. Segue-se à lesão hepatocitária um processo de cicatrização inicialmente mediada por fibroblastos portais e posteriormente com a participação das células estreladas. As alterações estruturais iniciam por um alargamento fibroso portal e seguem com pontes fibrosas porta-porta, pontes porta-centro e finalmente cirrose. Nos explantes desses pacientes geralmente identificamos cirrose de padrão misto ou macronodular.

A DW pode apresentar diferentes padrões morfológicos. Padrão esteato-hepatítico cujos diagnósticos diferenciais são as hepatopatias alcoólicas e metabólicas; padrão hepatite crônica cujos diagnósticos diferenciais são as hepatites virais B, C, D, medicamentosas e autoimunes; e padrão necrose hepática submaciça ou maciça. A deposição de cobre aumenta com o tempo de doença, pode variar de nódulo para nódulo e é evidenciada por diferentes métodos de colorações como rodanina e ácido rubiânico. Essas técnicas de colorações não são muito sensíveis e com frequência dão resultados falso-negativos. É importante lembrar que as hepatopatias crônicas colestativas também apresentam acúmulos de cobre.

Como as alterações estruturais da DW são causadas basicamente pela hepatite de interface a progressão da fibrose segue o caminho das hepatites crônicas e, no seu estadiamento, utilizamos as classificações de Ishak, Metavir e SBP/SBU.



20:05-20:40 MARCADORES E ESTADIAMENTO DE DOENÇA DE WILSON E DEFICIÊNCIA DE A1AT

PATOLOGISTA: DR CARLOS THADEU CERSKI (RS)

CASO CLINICO: DR. MARCOS CARNEIRO (DF)

MODERADOR: DR. ALBERTO FARIAS (SP)

CASO CLÍNICO

- FHP, masc, 54 anos
- Não apresentava critérios para sd metabólica
- Antecedente de dislipidemia
- Dx inicial de CH por NASH por 3 anos
- Negava etilismo e tabagismo

CASO CLÍNICO

VARIÁVEIS	PACIENTE	VR
Hb (g/dL)	11.7	11.7-15.7
Leuco (x 10 ³ /uL)	3.3	4-11
Plaq (x 10 ³ /uL)	43	150-450
INR	1.43	1-1.3
Alb (g/dL)	2.9	3.5-4.7
TGO (U/L)	52	0-32
TGP (U/L)	75	0-31
Bb total (mg/dL)	1.85	0.2-1.0

CASO CLÍNICO

VARIÁVEIS	PACIENTE	VR
HBsAg	NR	NR
Anti-Hbc IgG	NR	NR
Anti-HBs	NR	NR
Anti-HCV	NR	NR
Ceruloplasmina (mg/dL)	34.2	22-58
Ig G (mg/dL)	2530	650-1600
FAN	1/320	NR
AML	NR	NR
LKM1	NR	NR
A1AT (mg/dL)	22	80-230
Genotipagem A1AT	PiZZ	PiMM

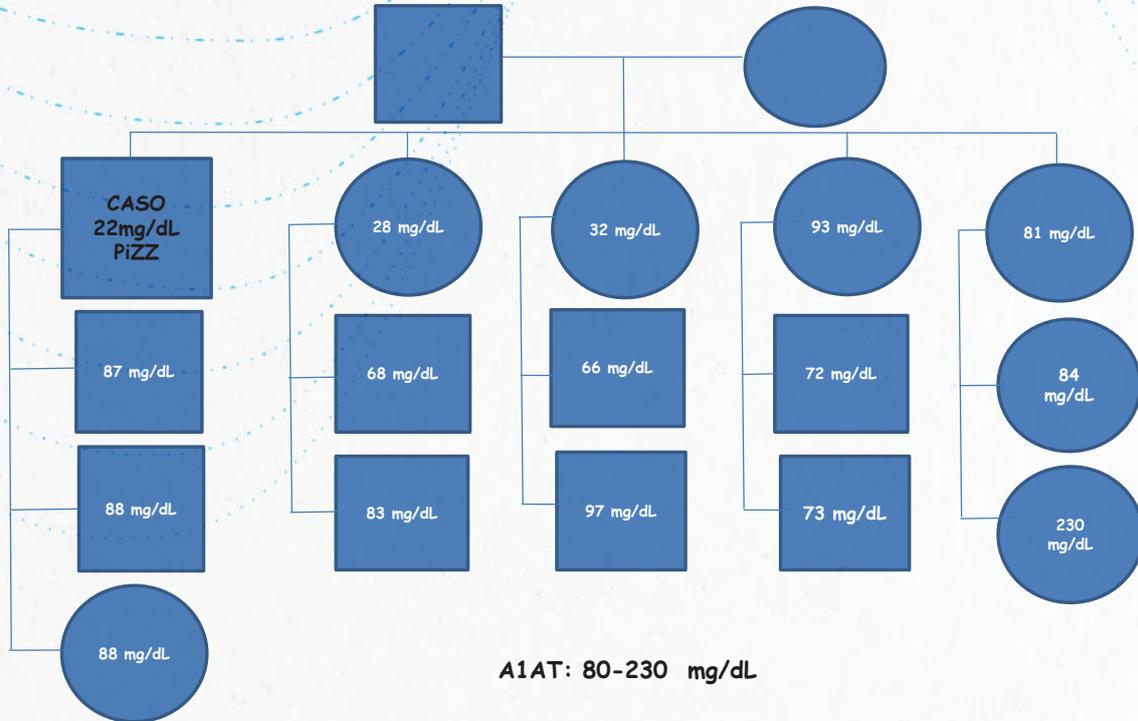
CASO CLÍNICO

- EDA: VEF1
- USG abdome: CH, mínima ascite, sem lesões focais
- CT de tórax: discretas bronquiectasias
- EDHAI: 14 ptos: sem resposta a prednisona
- PBE, MELD 12, CHILD B (9)
- CT abdome C/C: CH, ascite moderada, s/ lesões focais

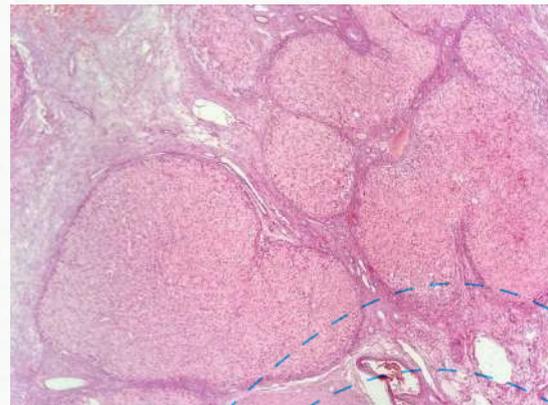
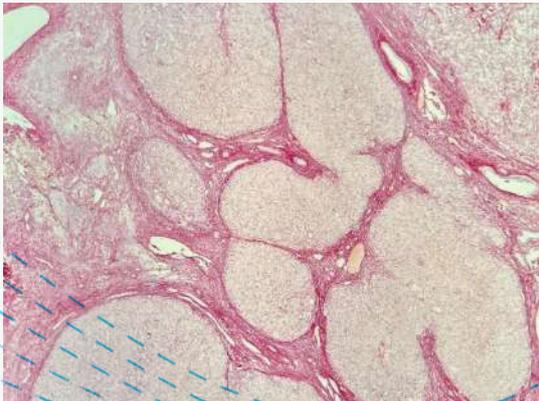
CASO CLÍNICO-EVOLUÇÃO

- Tx hepático
- Explante *** Patologia
- Re-tx trombose artéria hepática
- Boa evolução, sem intercorrências

CASO CLÍNICO - FAMÍLIA

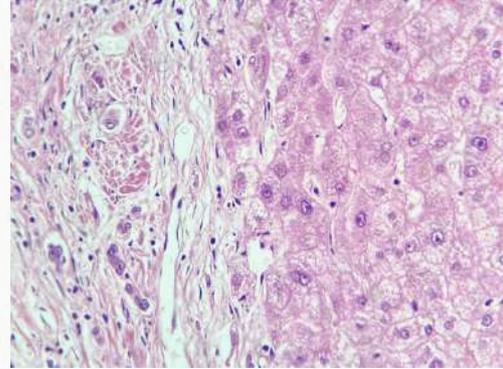
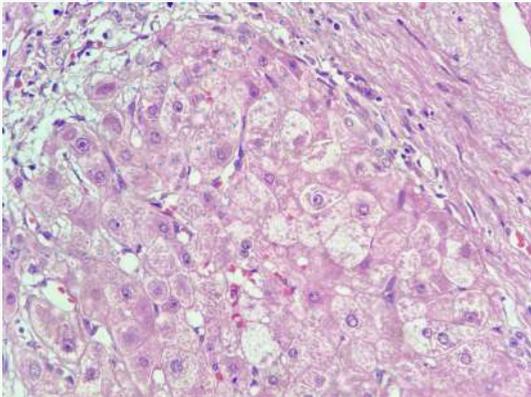


CASO CLÍNICO-PATOLOGIA



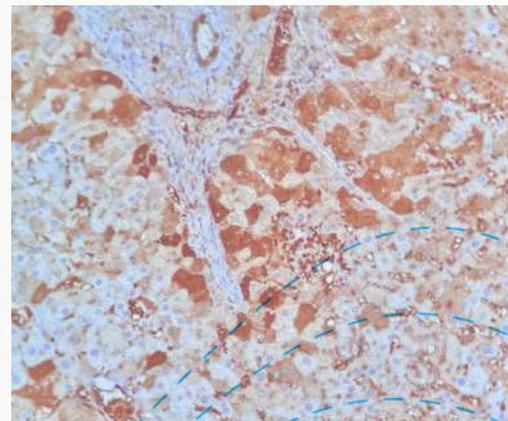
Tecido hepático

CASO CLÍNICO-PATOLOGIA



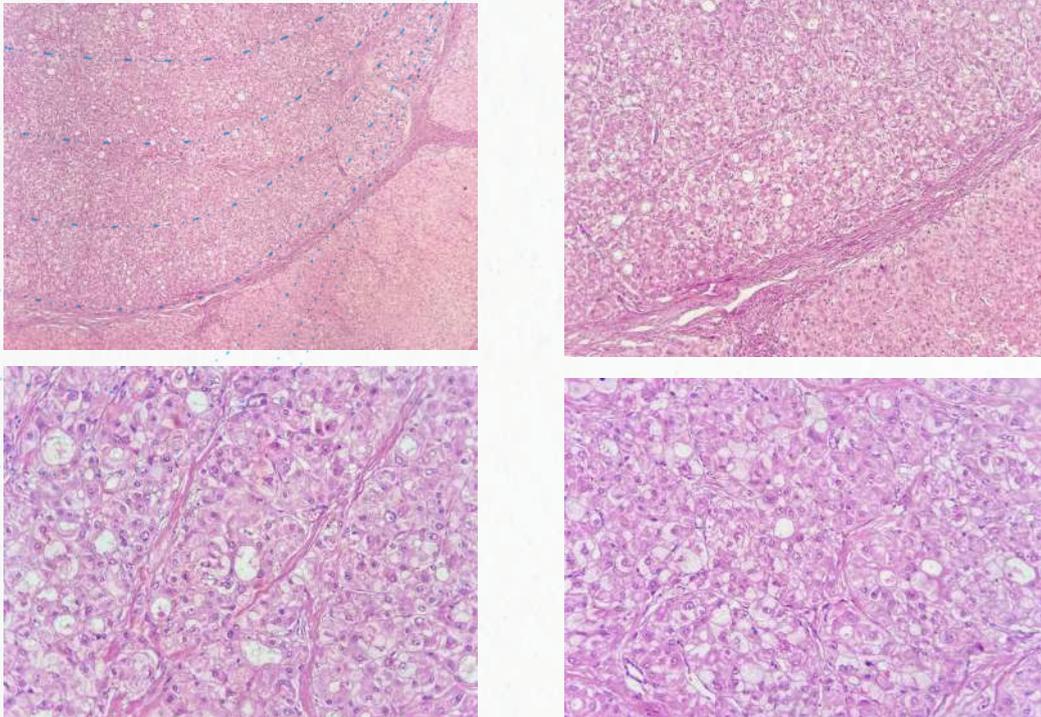
Tecido hepático

CASO CLÍNICO-PATOLOGIA



Imunohistoquímica

CASO CLÍNICO-PATOLOGIA



Hepatocarcinoma

MODERAÇÃO

- 1- Evolução silenciosa e diagnóstico tardio de deficiência de alfa1-antitripsina, doença típica de jovens. Quais fatores modulam a expressão da doença?
- 2- Como interpretar a coloração com PAS sem e com diastase no diagnóstico diferencial das inclusões citoplasmáticas. Como diferenciar inclusões de megamitocôndrias?
- 3- A quantidade e a topografia das inclusões no lobulo hepático tem algum significado?

MODERAÇÃO

4- Quais exames são essenciais ao diagnóstico? Quais condições levam a resultados falsos da dosagem de alfa1 antitripsina? Precisa fazer teste genético?

5- A terapia de reposição enzimática disponível para a forma pulmonar da doença ajuda na doença hepática?

Introdução:

O diagnóstico das doenças biliares obstrutivas proximais, envolvendo as grandes vias biliares como na colangite esclerosante primária, em sua apresentação clássica, é feito com base em critérios clínico laboratoriais e radiológicos. Por outro lado, as colangiopatias “não obstrutivas” com comprometimento de segmentos biliares intra e/ou extra-hepáticos, cursando insidiosamente com elevação variável e flutuantes de enzimas colestáticas, frequentemente inclui no “work-up” diagnóstico a realização de biópsia hepática, dentre elas a colangite biliar primária. É importante o reconhecimento precoce das doenças biliares primárias, pois implicam em diagnósticos precisos e tomada de decisões terapêuticas corretas. A interpretação dos achados histopatológicos depende de estreita correlação clínico-patológica.

As alterações morfológicas incluem inflamação com distorções progressivas de ductos, destruição, fibrose e reação ductular, e eventual evolução para cirrose.

O reconhecimento das estruturas que compõem a árvore biliar é fundamental, pois agressões de etiologias variadas atingem, preferencialmente, determinados segmentos da via biliar.

Assim, canálculos biliares constituídos pelas membranas de hepatócitos contíguos não alvo de alterações na sepse, nas icterícias induzidas por drogas e na mutações de transportadores de sais biliares (PFICs). Os ductos biliares interlobulares (ductos terminais) são alvo na colangite biliar primária, na colangite esclerosante primária de pequenos ductos, na ductopenia de pequenos ductos e nas colangiopatias por drogas e mais recentemente na colangite pós-COVID 19.

Já os grandes ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos estão mais comprometidos nas calculoses, colangite esclerosante primária, nas estenoses secundárias e nas neoplasias.

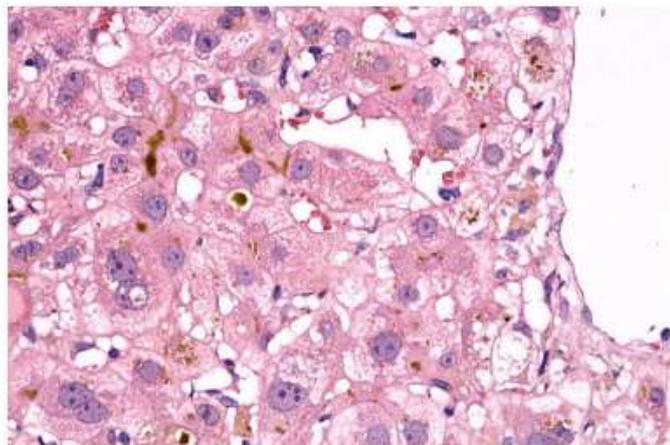


Fig1. Colestase hepatocelular e canalicular

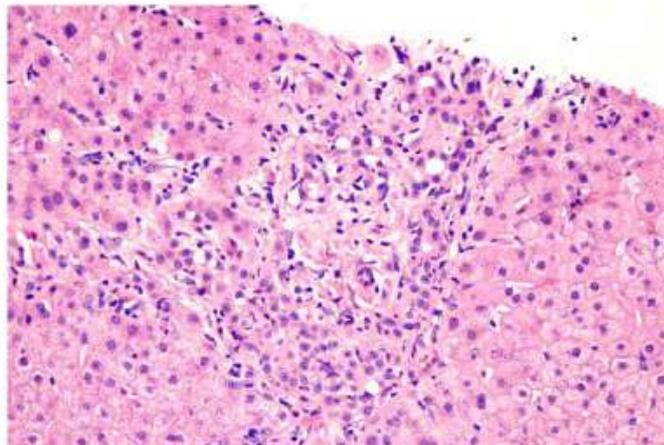


Figura1: fibrose portal e reação ductular

A colestase é na maioria dos casos tardia nas doenças biliares crônica e se traduz por trombos biliares canaliculares e impregnação biliar dos hepatócitos (Fig.1). Alterações que chamam a atenção para doença biliar são muitas vezes sutis e o patologista deve estar atento para elas.

Fibrose portal discreta com reação ductular fora do contexto de agressão hepatocelular aguda ou crônica e de doença inflamatória portal devem chamar a atenção para doença biliar primária. A figura 2 mostra um espaço alargado por fibrose com proliferação de ductúlos.

Outras vezes as alterações são ainda mais sutis: hepatócitos de aspecto balonizado, com citoplasma claro discretamente grânulos (lesão plumosa). Cobre pode ser demonstrado nessas células, mas a téc-

nica da rodaina-nem sempre é fácil. Uma alternativa é o uso de imunistoquímica para citoqueratina 7 que não é expressa em hepatócitos normais mais aparece na colestase (metaplasia biliar dos hepatócitos. As figuras 3 e 3 mostram esesse aspectos.

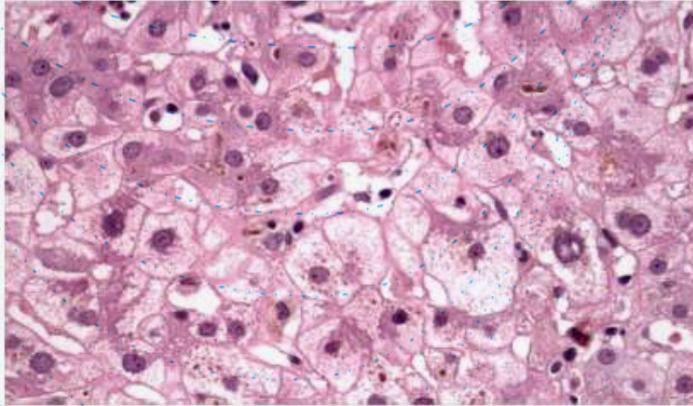


Fig 3: hepatócitos plumosos (coletostase)

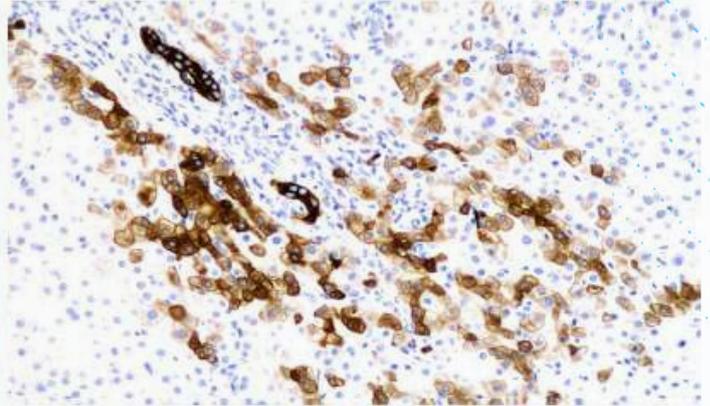


Fig4: Metaplasia biliar de hepatócitos (CK7)

Nos estágios mais avançados ocorre desaparecimento de ductos biliares (ductopenia) (Fig.5) e cirrose de padrão biliar que se caracteriza por porções de parênquima hepático dispostos como peças de quebra cabeças (Fig.6) com lesão plumosa dos hepatócitos formando um halo claro em torno dos nódulos contendo corpúsculos de Mallory-Denk (Fig 7).

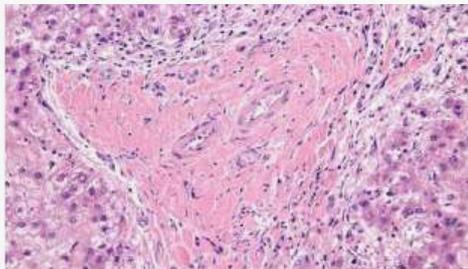


Fig.5: Ductopenia

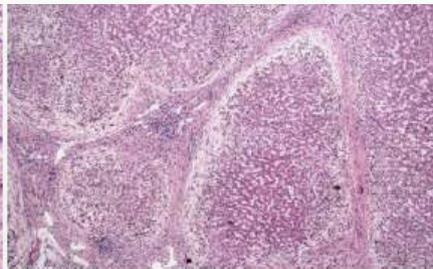


Fig.6: cirrose biliar

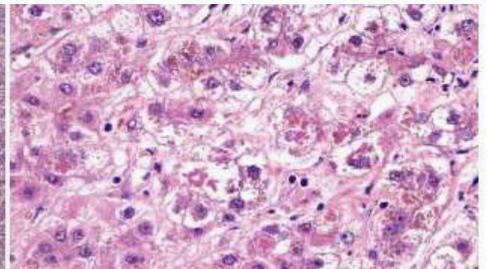


Fig.7: Corpúsculos de MD

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

É uma doença imune-mediada. O principal alvo nos casos de apresentação típica são os ductos biliares extra-hepáticos e o diagnóstico é firmado com segurança a partir de imagens radiológicas características obtidas por CPRM ou CPRE que mostram estenoses e dilatações alternadas da árvore biliar. Em um número pequeno de casos o alvo principal da lesão são ductos biliares intra-hepáticos de pequeno calibre. A doença está frequentemente associada a doença inflamatória crônica intestinal, sobretudo retocolite ulcerativa idiopática, mas se associa também à doença de Crohn. A histopatologia se caracteriza por lesões de progressão lenta. Nas fases iniciais pode haver fibrose portal discreta, discreta inflamação e reação ductular. Nas fases avançadas observa-se ductopenia, fibrose cicatricial de ductos biliares. A lesão clássica é uma fibrose periductal concêntrica com distorção do ducto biliar que pode estar infiltrado por modesta quantidade de linfócitos. Nas fases mais avançadas quando ocorre obstrução de ductos dominantes há evidências de colestase canalicular e hepatocelular.

As alterações da colangite esclerosante primária podem ser observadas em outras condições re-

feridas como colangite esclerosante secundária observadas nas doenças biliares obstrutivas com colangites de repetição (coletíase); em doenças infecciosas (criptosporidiose e CMV) na colangiopatia da SIDA; em colangites isquêmicas (pós-transplante hepático, quimioterapia por infusão intra-arterial; radiação); na colangite pós-COVID19 e de pacientes em estado crítico em terapia intensiva; além de neoplásicas (histiocitose de células de Langerhans, colangiocarcinomas e outras infiltrações neoplásicas). Tem sido também descrita em pacientes

que fazem uso de suplementos alimentares.

As figuras 8 e 9 mostram aspectos típicos da colangite esclerosante

As figuras 8 e 9 mostram aspectos típicos da colangite esclerosante

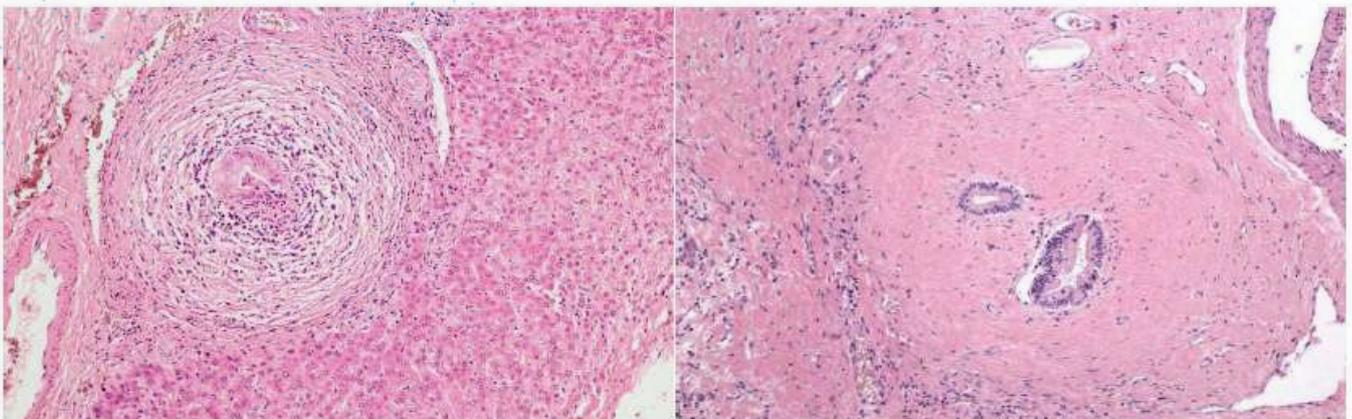


Fig. 8 – Fibrose periductal concêntrica e inflamação

Fig.9 Densa fibrose periductal e inflamação discreta

COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

Antiga cirrose biliar primária, teve sua nomenclatura alterada por ser uma condição espectral na qual a cirrose representa uma estágio mais avançada. É uma doença autoimune, de etiologia desconhecida que cursa com destruição progressiva de ductos biliares intra-hepáticos de pequeno calibre por linfócitos (colangite destrutiva, não supurativa). Evolui com colestase crônica progressiva, fibrose de padrão biliar, culminando com cirrose. Frequentemente há anticorpo anti-mitocondria. São descritos quatro estágios evolutivos, mas é importante assinalar que os quatro padrões de lesão podem coexistir no mesmo fígado e que em biópsias de agulha nem sempre são encontradas as alterações características:

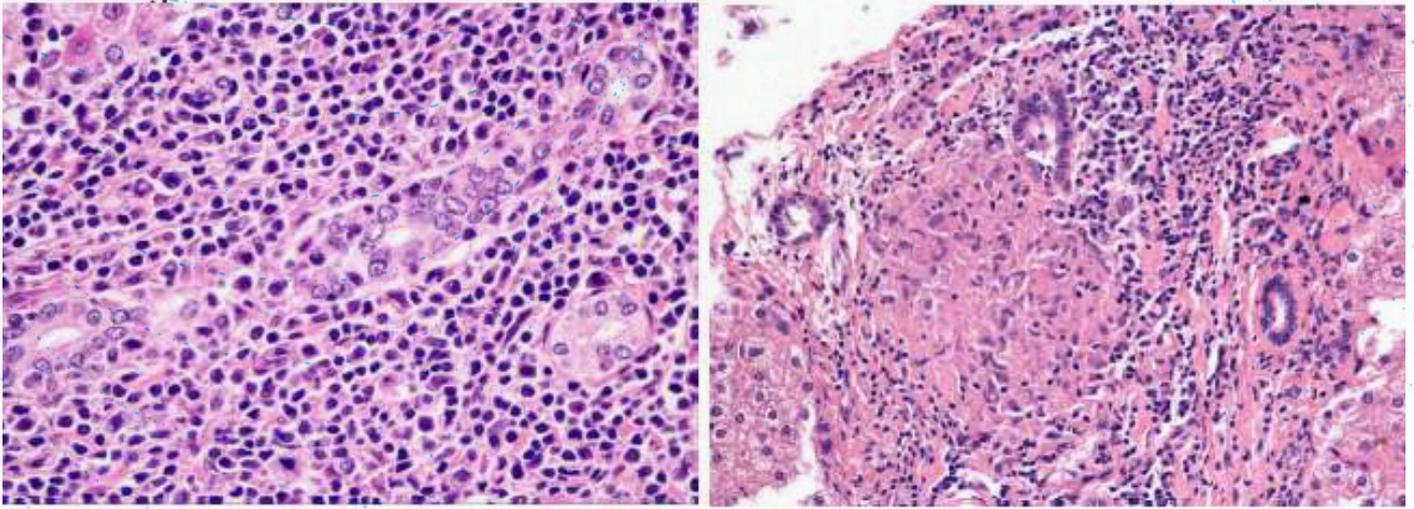
Estágio 1: Portal, florida – colangite destrutiva não supurativa com eventuais granulomas periductais

Estágio 2: Periportal com atividade de interface e ductopenia – pode simular hepatite crônica autoimune

Estágio 3: Fibrose biliar – fibrose portal e septal com reação ductular e colestose

Estágio 4: Cirrose biliar

As figuras 10 e 11 ilustram as alterações da fase florida da CBP, a colangite destrutiva



10: Infiltração de destruição de ducto por linfócitos Fig.11: Granuloma periductal

O diagnóstico diferencial entre CEP de pequenos ductos e CBP pode ser difícil baseado em critérios puramente morfológicos. Dois achados histológicos quando presentes podem favorecer a um ou outro diagnóstico. Granulomas em torno de ductos biliares favorecem o diagnóstico de CBP e a colangite fibro-obliterativa

favorece o diagnóstico de CEP. Há raros relatos da co-existência de CEP e CBP em um mesmo paciente. Menos incomum, no entanto, são as superposições entre doenças biliares primárias, CEP ou CBP, com hepatite autoimune. O termo colangite esclerosante auto-imune é uma síndrome de superposição entre HAI e CEP com alterações sorológicas e histopatológicas típicas de HAI, associada a imagens típicas de CEP. A superposição entre HAI e CBP pode ser observada concomitantemente em uma primeira biópsia, mas em outros casos desenvolve-se subsequentemente. O diagnóstico de síndrome de superposição baseia-se em critérios clínicos, sorológicos e histopatológicos e não no eventual achado eventual e focal de uma ou de outra doença.

SISTEMA HISTOLÓGICO DE GRADUAÇÃO E ESTADIAMENTO DA CBP

Em 2010 Nakanuma Y e colaboradores propuseram um sistema para graduação e estadiamento da CBP. O sistema proposto mostrou forte poder preditivo (razão de risco) da evolução em longo tempo (sobrevivência livre de transplante hepático e tempo para o transplante). Tem duas variantes, uma que leva em consideração o escore de cobre nos hepatócitos avaliado pela coloração pela orceína e outro que não considera essa variável

Escore da CBP	Escore da fibrose
Escore 0	Sem fibrose portal ou limitada aos espaços porta
Escore 1	Fibrose portal com fibrose periportal ou septal incompleta
Escore 3	Fibrose em ponte com desarranjo lobular variável
Escore de perda de ductos biliares	
Escore 0	Sem perda de ductos biliares
Escore 1	Perda de ductos <1/3 dos espaços porta
Escore 2	Perda de ductos 1/3-2/3 dos espaços porta
Escore 3	Perda de ductos >2/3 dos espaços porta
Escore de deposição de grânulos de orceína	
Escore 0	Sem grânulos
Escore 1	Em poucos hepatócitos em <1/3 dos espaços porta
Escore 2	Variados hepatócitos em 1/3-2/3 dos espaços porta
Escore 3	Muitos hepatócitos em >2/3 dos espaços porta

ESTADIAMENTO DA CBP

Estágio

1 (sem progressão)	0
2 (progressão discreta)	1-3
3 (progressão moderada)	4-6
4 (progressão avançada)	7-9

Soma dos escores: fibrose; perda de ductos; orceína

Estágio

1 (sem progressão)	0
2 (progressão discreta)	1-2
3 (progressão moderada)	3-4
4 (progressão avançada)	5-6

Soma dos escores: fibrose e perda de ductos

Referências bibliográficas:

1. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrom of of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978; 379:103-112.
2. Scheuer, PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders- part II Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin. Proc.* 1998; 73: 179-83.
3. Jones, D.E. Primary Biliary Cholangitis. In *Sherlock'S Disease of the liver and biliary system.* Ed. By Dooley, J et al, Wiley Blackwell, 13th ed. 2018 pp 328-40
4. Karlsen, TM; Boberg, KM. Sclerosing Cholangitis. In *Sherlock'S Disease of the liver and biliary system.* Ed. By Dooley, J et al, Wiley Blackwell, 13th ed. 2018 pp 341-354

5. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1481-96.
6. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013 Sep;145(3):521-36
7. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020
8. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis*. 2014 Aug;34(3):352-60
9. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419.
10. Torbenson, MS -Biliary tract and cholestatic liver disease. In *Biopsy Interpretation of the liver*. Ed. Epstein, JI, Wolters Kluwer, 2015 1st edition, pp- 188-216
11. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017
12. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int*. 2010 Mar;60(3):167-74.
13. Kingham JG, Abbasi A. Co-existence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a rare overlap syndrome put in perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(10):1077-1080.

Caso Clínico

Hepatopatia Colestática

Liana Codes

e

Luiz Freitas

2021



Caso clínico - Hepatopatia colestática

- MLS, masculino, 34 anos, encaminhado para avaliação de transplante hepático em janeiro de 2013
- RCUI desde 2001 complicada por CEP diagnosticada em 2004. Na época uso de mesalazina 1,2 g/dia e AUDC: 900 mg/dia.
- Prurido de início recente EVA 7/10 e icterícia
- Antecedente de HDAV
- CPRM (2012): CEP intrahepática com estenose dominante no hilo com espessamento parietal de 1,1 cm
- Exame físico: icterícia +3/+4 e escoriações em pele

• **CPS: B9**

• Plaq 281.000

• Cr: 0,7

• AST 247

MELD 15

RNI: 1,0

BT: 10,7

ALT: 155

Na: 135

BD 8,0

FA: 222

alb 2,6

GGT 327

Masculino, 34 anos, CEP com estenose dominante no hilo hepático e pancolite quiescente encaminhado para transplante de fígado

- Avaliação para colangiocarcinoma inconclusiva
 - Revisão com 2 radiologistas da equipe
- CPS: B8 **MELD 19**
- **BT: 19** Cr: 0,6 INR: 1,15 Alb: 3,3
- Laparoscopia com biópsias (negativa para neoplasia)
- Listagem para transplante (27/07/13)

Masc, 34 anos, CEP, estenose dominante no hilo hepático e MELD 19

Transplante hepático (04/10/2013)

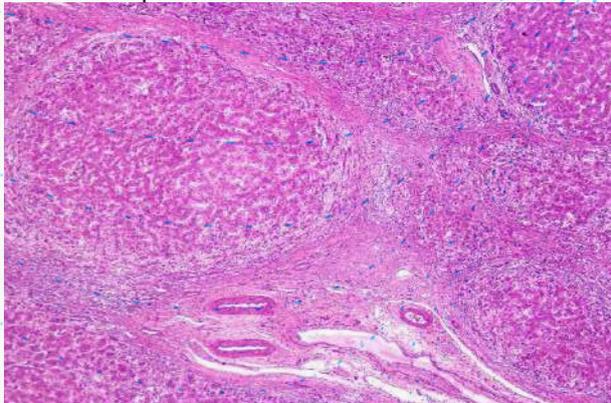
Doador masculino, 23 anos

Tempo de isquemia fria: 6 h 54 min Tempo de cirurgia: 4 h 33 min

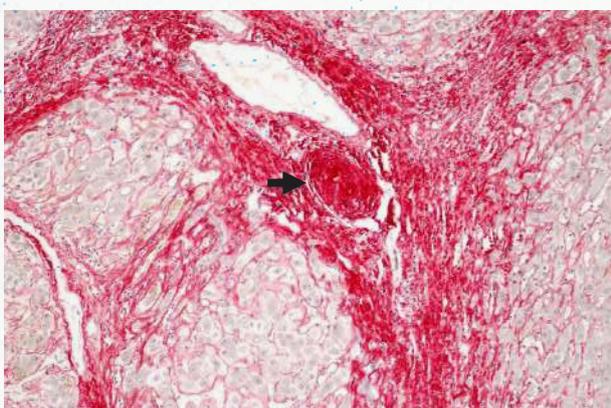
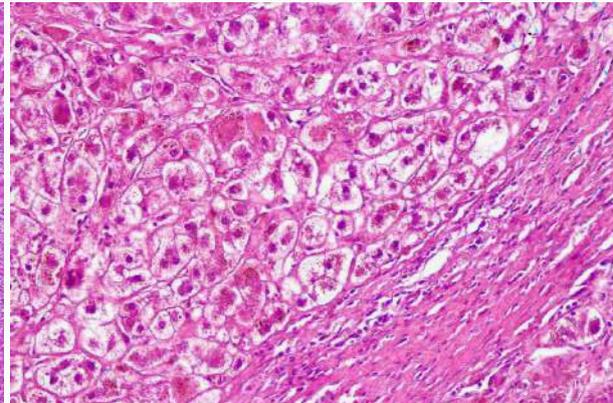
- Disfunção do enxerto nas primeiras 48 horas
 - Pico de ALT e AST > 3.000 e 5.000, RNI 2-3
 - Lesão renal aguda não dialítica
 - Doppler de AH sem particularidades
- Uso de prednisona / tacrolimo / micofenolato
- **Rejeição celular aguda intensa no D8 (3 bolus de metilprednisolona)**
- **Sepse** - tazobactan/piperacilina e fluconazol
- Ressonância: coleção LHE do enxerto, sugestiva de **bilioma** 9 x 7 cm
- Drenagem percutânea

CEP - Transplante hepático

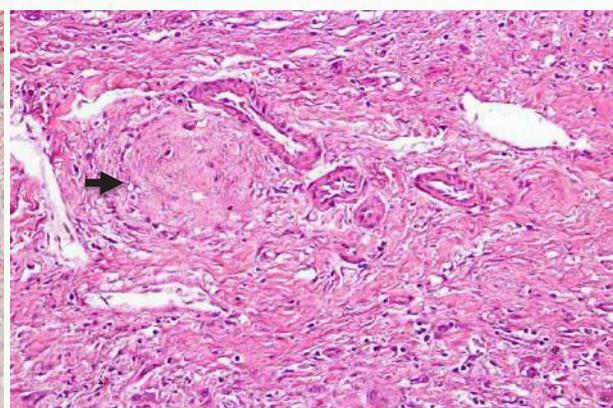
Cirrose de padrão biliar



Colestase e colestose



Cirrose biliar e esclerose de ducto biliar



Ducto biliar esclerosado

113 56379

Masc, 34 a CEP e RCUI
Transplante
Disfunção do enxerto
Rejeição e Bilioma

- Evolução satisfatória com alta em 01/11/2013
- Tacrolimo /micofenolato / prednisona e 5-ASA
- Fenofibrato para hipertrigliceridemia
- **Fev 2014**
- Diarréia 6 vezes/dia sem sangue ou muco
- Colonoscopia: pancolite em atividade com score de Mayo 2 com reto poupado
- Optado por conversão para Ciclosporina + Azatioprina

Masc, 34 a CEP e RCUI. Transplante. Bilioma

Rejeição – 3 episódios

- **Maio de 2014:** Rejeição celular aguda intensa - 3 bolus de metilprednisolona
- **Julho de 2014:** Rejeição celular aguda moderada
- Reversão para tacrolimo, micofenolato, mesalazina e prednisona (desmame progressivo com retirada em dezembro de 2014)
- **Evolução de 2014-2017**
- AST e ALT 1-2 x VN e FA 1,5 x VN e GGT flutuantes (2-4 x VN)
- Biópsia hepática em 2016 com reação ductular discreta
- CPRM em 2016 sem particularidades

Masc, 34 a CEP e RCUI. Transplante. Bilioma

Rejeição – 3 episódios

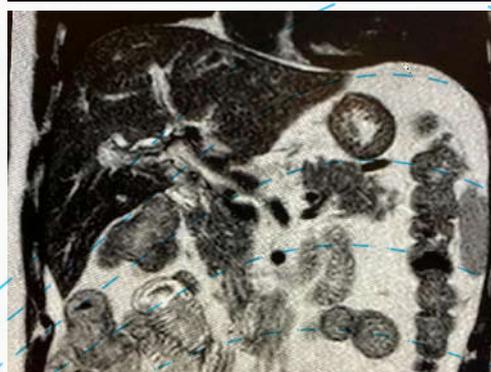


Masc, 34 a CEP e RCUI. Transplante. Bilioma

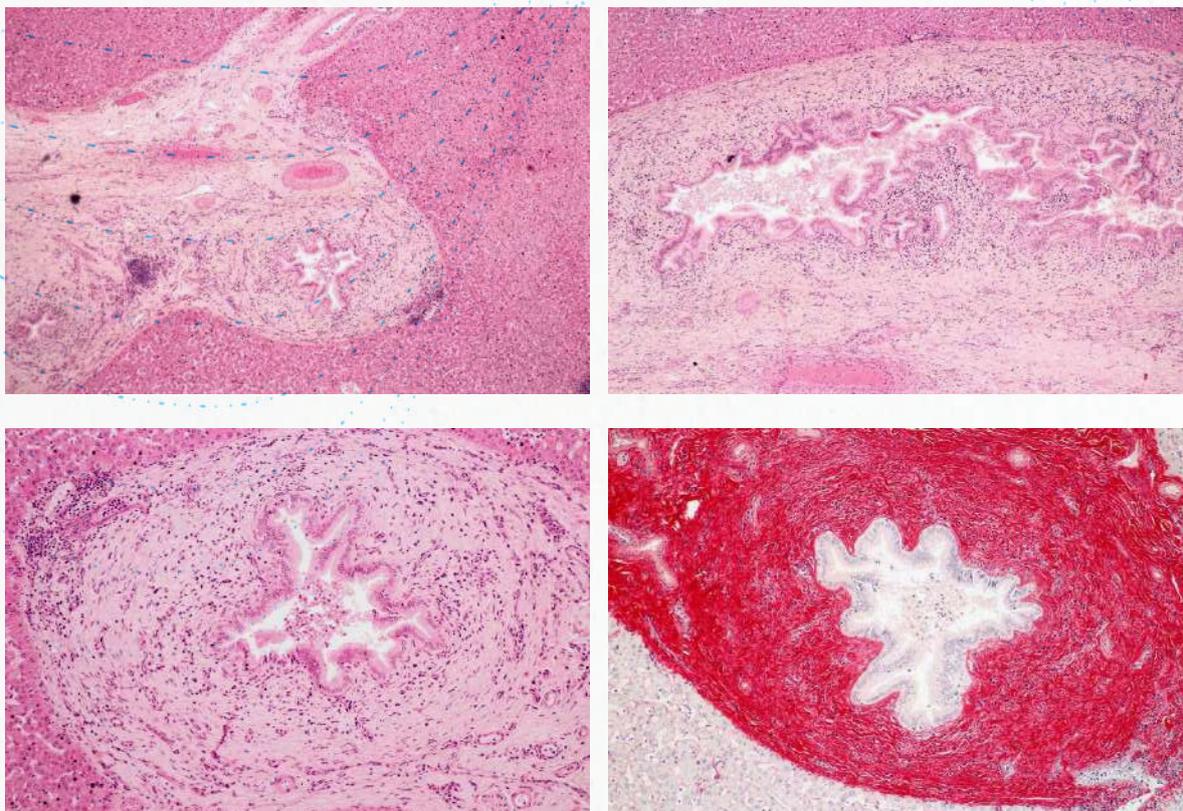
Rejeição – 3 episódios

- Julho de 2018: Piora da colestase e surgimento de prurido EVA 09/10
- Reativação da RCUI com RI de 6-8 x/dia com muco e sangue
- Ago18: tacrolimo[vale > 7], micofenolato 1440 mg/dia, Pentasa® 4 g/dia
- AST 126, ALT 155, FA 235, GGT 416. AA negativos, P-ANCA negativo
- Realizada CPRM e Biópsia hepática
- Biópsia hepática (agosto de 2018): Alargamento fibroso dos espaços porta com **fibrose periductal concêntrica**, moderado infiltrado inflamatório mononuclear com plasmócitos
- CPRM (agosto de 2018) **Dilatações de via biliar intrahepática com estenoses intercaladas por dilatações saculares**

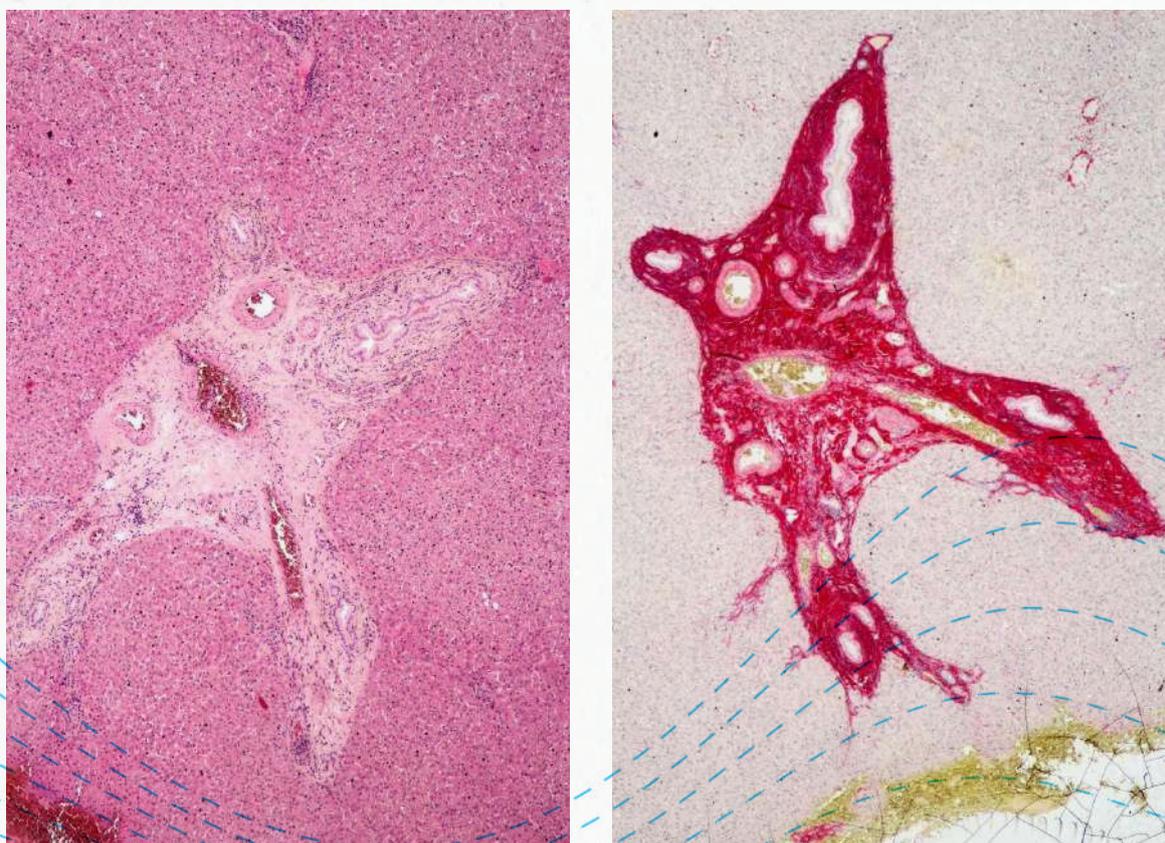
CPRM jul 2018



Biópsia hepática em 2018



Colangite esclerosante: fibrose periductal concêntrica e inflamação crônica discreta



Fibrose portal com fibrose periductal concêntrica e redução da luz de VP

Recidiva de CEP 5 anos após TX

- **Evolução em 2018-2021**
- AUDC (uso irregular por falta de acesso)
- Prurido leve
- Mantido com prednisona, tacrolimus, azatioprina, mesalazina, vedolizumabe
- BT: 1,2, AST:73, ALT: 37, FA: 163, GGT: 361
- Na: 142, K: 4,6, U: 35, Cr: 0,9 Hb: 14,4, Leuco:8460, Pla.: 327
- Colonoscopia 2019: pancolite ulcerativa com Mayo score 2
- CPRM mar 2021: sinais de CEP. Sem CC

Pontos para discussão

- Como investigar o colangiocarcinoma em um paciente com CEP? Existe papel para colangioscopia?
- O paciente tem alguns fatores preditivos de recorrência de CEP pós-transplante. Vem em uso de fenofibrato para hipertrigliceridemia. Uso de fibratos ou AUDC pode reduzir risco de CEP recorrente? Existe indicação?
- Como acompanhar a progressão da CEP?

É uma injúria hepática imunomediada que se autoperpetua, levando a inflamação hepatocellular com necrose e tendência a progredir para cirrose. Embora não exista uma causa definida pode estar relacionada com fatores imunogenéticos e ambientais.

Tem uma forte predominância feminina, o primeiro pico ocorrendo entre 10 e 20 anos, o segundo em torno dos 40 anos, lembrando que 20% dos casos ocorrem após os 60 anos.

O diagnóstico é baseado num score que leva em conta dados clínicos, laboratoriais e aspectos histológicos.

Nenhum achado histológico é específico mas há padrões de injúria característicos:

HEPATITE DE INTERFACE

Ocorre na placa limitante dos tratos portais e dos septos fibrosos

Destruição progressiva de hepatócitos

INFILTRADO PORTAL LINFOPLASMOCITÁRIO

Intensidade leve a acentuada

Plasmócitos podem ser proeminentes mas a sua presença é variável, desde escassos (20% dos casos) a nenhum. A sua ausência não impede o diagnóstico de hepatite autoimune. Fazem parte ainda do infiltrado linfamatório histiócitos, ocasionais eosinófilos e neutrófilos

ROSETAS

Alterações regenerativas que se seguem a qualquer injúria hepática. Há perda do padrão trabecular dos hepatócitos com formação de estruturas pseudoacinares ou acinares

EMPERIPOLESE

Presença de linfócitos ou plasmócitos íntegros dentro do citoplasma de hepatócitos

ATIVIDADE LOBULAR

Infiltrado linfocítico com ocasionais plasmócitos;

Corpos acidófilos

Balonização;

Rosetas;

Colestase

Trabéculas irregulares

Necrose focal ou confluyente inclusive com formação de pontes

FIBROSE

Parâmetro importante em termos prognósticos mas também inespecífico e variando desde ausência de fibrose até fibrose importante com cirrose estabelecida

A histologia tem um papel fundamental não só na formulação de diagnóstico mas também no manejo e seguimento da doença.

SIMPÓSIO DE PATOLOGIA HEPÁTICA 28 E 29 MAIO 2021

CASO CLÍNICO HEPATITE AUTO-IMUNE

Raquel Scherer de Fraga
Hepatologista
Passo Fundo/RS

Paciente, 53 anos, sexo feminino, agricultora

Primeira consulta em fevereiro/2020

- cansaço e astenia desde novembro/2019 .
- há 2 semanas, iniciou com icterícia, colúria, e prurido corporal. Nega febre
- trabalho diário com agrotóxicos (uso de EPIs)
- refere dores corporais (sem artrite) há vários anos

Paciente, 53 anos, sexo feminino, agricultora

- formoterol+budesonide inalatório para asma
- nega uso de fitoterápicos
- nega etilismo ou tabagismo

Paciente, 53 anos, sexo feminino, agricultora

Exame físico:

**BEG, LOC, prostrada, icterica, sem estigmas
hepatopatia crônica, sem flapping**

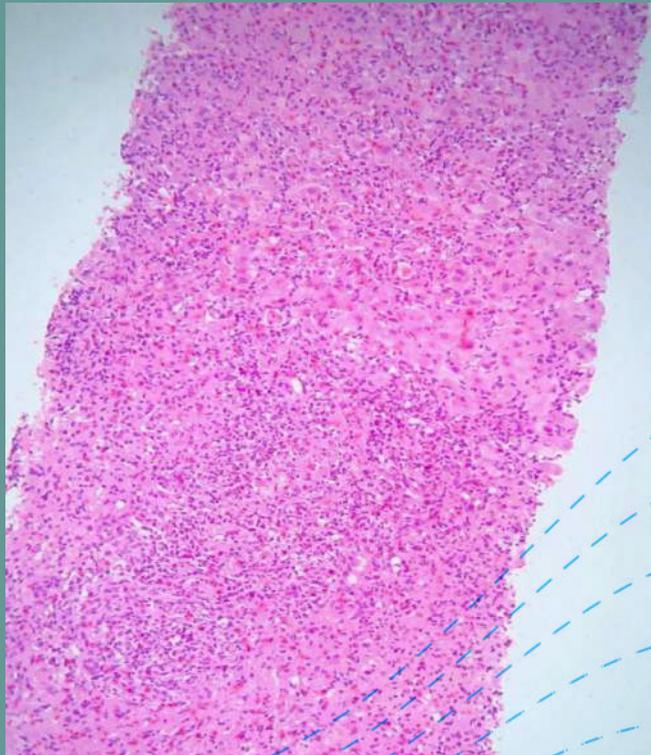
Abd: fígado doloroso à palpação profunda

Ecografia abdominal (fev/2020): normal

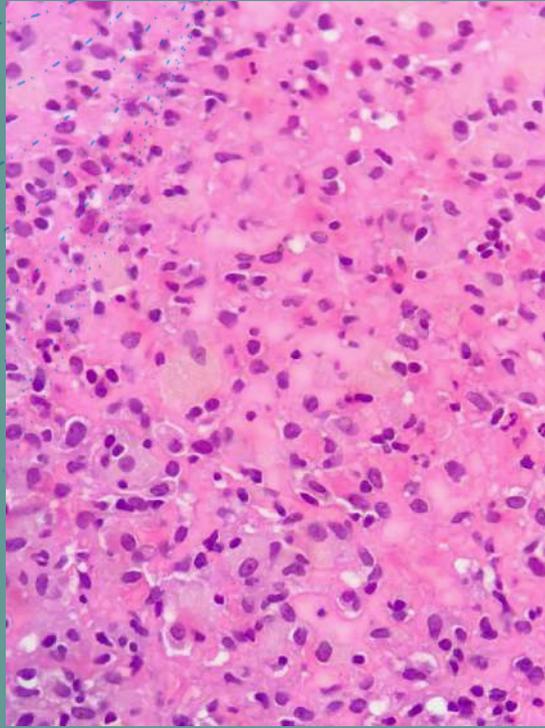
Paciente, 53 anos, sexo feminino, agricultora

Hb 14,7 g/dL	Anti-HVA IgM NR	FAN 1:320 (nuclear pontilhado fino denso)
Leuc 5450/mm ³	HBsAg NR	Anti-músculo liso NR
Plaquetas 131.000 /μL	Anti-Hbc IgM e IgG NR	IgG sérica 949
Cr 0,78 mg/dL	Anti-HCV NR	Eletroforese proteínas normal
FA 155 U/L (41-108)	VDRL NR	Anti-mitocôndria NR
Gama-GT 468 U/L (6-29)	Anti-HIV NR	
AST 1313 U/L (8-43)		
ALT 1160 U/L (7-45)		
BT 6,77 / BD 5,19		
albumina 3,1 g/dL		
TP 56,6% (INR 1,25; 14,2 s)		

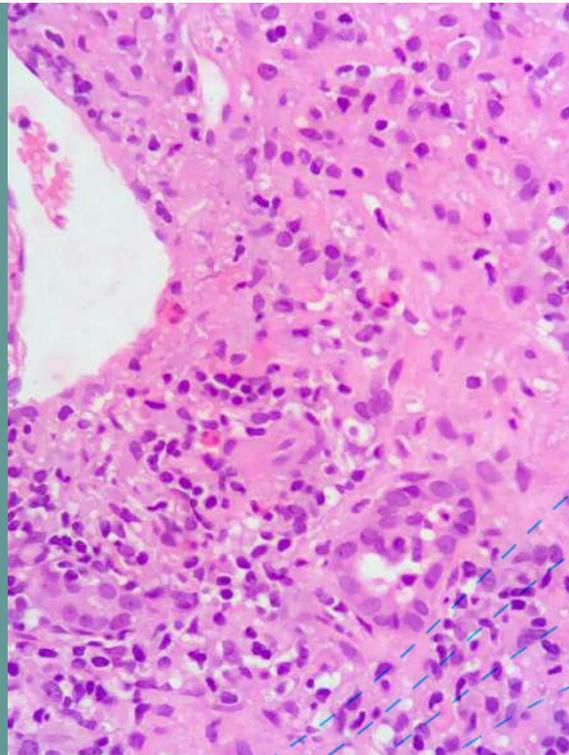
Biópsia Hepática:



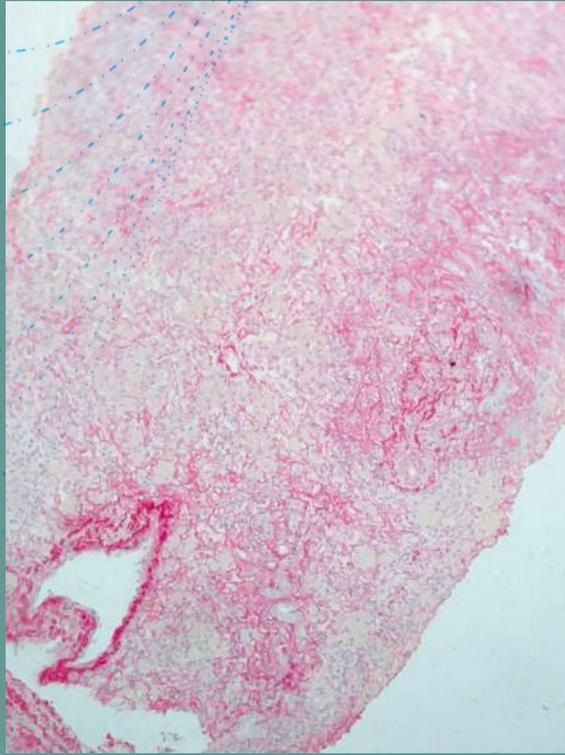
Biópsia
Hepática:



Biópsia
Hepática:



Biopsia
Hepática:



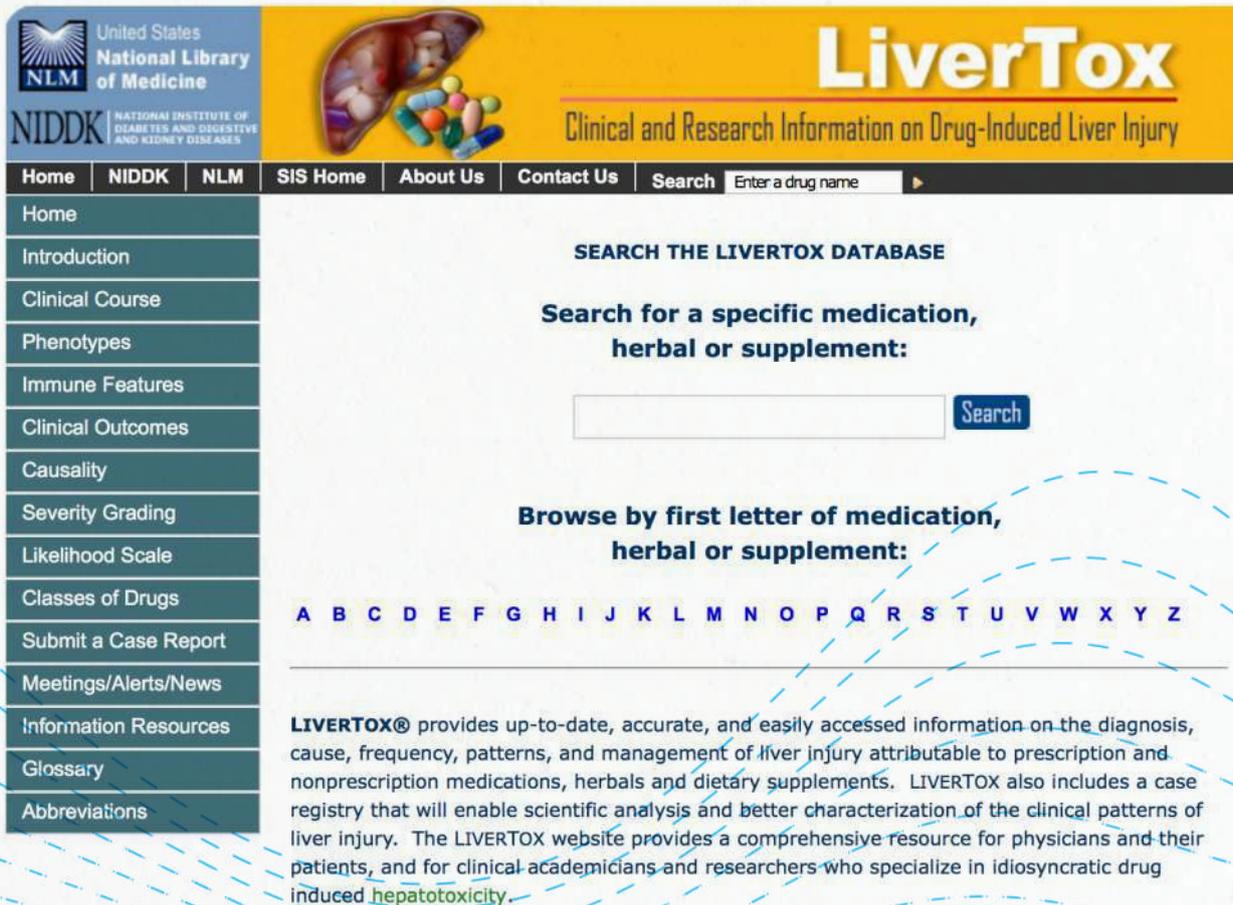
DILI – Drug Induced Liver Injury Pathological Aspects

Evandro Sobroza de Mello
Department of Pathology
University of Sao Paulo

DILI – Drug induced liver injury

- HISTOLOGICAL SPECTRUM
 - BROAD
 - it is stated frequently that drug injury can mimic any type of non-drug injury in the liver (??).
 - While this may be a true statement, the patterns of injury seen in DILI vary from what one might observe in a typical sampling of non-DILI cases.
 - Most drugs have only a few histologic patterns described

- Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)
 - Numerical scoring system designed to assist clinicians in assigning a degree of certainty as to whether or not a particular case of hepatotoxicity
- Center of Drug Evaluation and Research (CDER) (FDA)
 - Annual meetings since 2001 (FDA/universities/pharmaceutical industry)
 - www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm071471.htm
- Regional and multicenter clinical networks
 - DILIN Network
 - Latin American DILI Registry
 - Spanish DILI Registry
- LiverTox website (livertox.nlm.nih.gov)
 - Hofnagle JH, et al. Livertox: a website on drug-induced liver injury. Hepatology 2013; 57:873-874



United States National Library of Medicine
NLM

NIDDK NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES

LiverTox
Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Home NIDDK NLM SIS Home About Us Contact Us Search

Home
Introduction
Clinical Course
Phenotypes
Immune Features
Clinical Outcomes
Causality
Severity Grading
Likelihood Scale
Classes of Drugs
Submit a Case Report
Meetings/Alerts/News
Information Resources
Glossary
Abbreviations

SEARCH THE LIVERTOX DATABASE

Search for a specific medication, herbal or supplement:

Browse by first letter of medication, herbal or supplement:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

LIVERTOX® provides up-to-date, accurate, and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, patterns, and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications, herbals and dietary supplements. LIVERTOX also includes a case registry that will enable scientific analysis and better characterization of the clinical patterns of liver injury. The LIVERTOX website provides a comprehensive resource for physicians and their patients, and for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced [hepatotoxicity](#).



United States
National Library
of Medicine



NATIONAL INSTITUTE OF
DIABETES AND DIGESTIVE
AND KIDNEY DISEASES



LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Home
NIDDK
NLM
SIS Home
About Us
Contact Us
Search

Home

Introduction

Clinical Course

Phenotypes

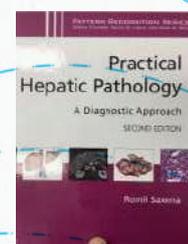
- Acute Hepatic Necrosis
- Acute Hepatitis
- Cholestatic Hepatitis
- Mixed Hepatitis
- Enzyme Elevations Without Jaundice
- Bland Cholestasis
- Acute Fatty Liver with Lactic Acidosis
- Nonalcoholic Fatty Liver
- Chronic Hepatitis
- Sinusoidal Obstruction
- Nodular
- Regenerative

PHENOTYPES OF DRUG INDUCED LIVER INJURY

Drug induced liver injury can be categorized by phenotype or overall clinical characteristics based upon symptoms, signs and laboratory findings. The phenotype describes the specific form of liver disease that the [hepatotoxicity](#) resembles. Twelve phenotypes of drug induced liver injury are given below. Not all cases fit neatly into a specific phenotype and some fulfill criteria for two or more different phenotypes. Nevertheless, characterization by phenotype can be helpful in the diagnosis of drug induced liver injury and in assigning causality, particularly when multiple potential injurious agents are being taken or an herbal or unconventional, alternative medication is used. Grouping cases by phenotype may also help to define the pathogenesis of the injury and categorization of cases for genetic and immunological analyses.

1. Acute hepatic necrosis
2. Acute hepatitis
3. Cholestatic hepatitis
4. Mixed hepatocellular-cholestatic hepatitis
5. Enzyme elevations without [jaundice](#)
 - a. Hepatocellular
 - b. Cholestatic
 - c. Mixed
6. Bland cholestasis
7. Hepatic steatosis and [lactic acidosis](#)
8. Nonalcoholic fatty liver
9. Chronic hepatitis

Drug Name	Non-Phenotypic				Phenotypic				Overall Types of Injury				Total	Significant pattern of injury
	Acute Hepatic Necrosis	Acute Hepatitis	Cholestatic Hepatitis	Mixed Hepatitis	Acute Hepatic Necrosis	Acute Hepatitis	Cholestatic Hepatitis	Mixed Hepatitis	Acute Hepatic Necrosis	Acute Hepatitis	Cholestatic Hepatitis	Mixed Hepatitis		
Acetaminophen														
Amoxicillin														
Aspirin														
Chlorzoxazone														
Clonidine														
Cocaine														
Diazepam														
Diclofenac														
Diphenhydramine														
Ethanol														
Fluoxetine														
Haloperidol														
Hydrochlorothiazide														
Ibuprofen														
Insulin														
Levamisole														
Mefenamic acid														
Morphine														
Nifedipine														
Phenytoin														
Propofol														
Salicylic acid														
Sildenafil														
Sulfamonomethoxazole														
Tetracycline														
Valproic acid														
Zidovudine														



Classification of DILI by toxicity category

- **Intrinsic** – dose dependent, experimentally reproducible
 - Direct: drug itself is the poison
 - **NECROSIS**, hepatocytes or cholangiocytes (little inflammation)
 - Indirect: drug metabolites is the agent
 - Usually **pauci-inflammatory**
- **Idiosyncratic** – low incidence, difficult to reproduce, dose independent
 - Immunologic (autoimmune/allergic): drug reacts to macromolecules forming haptens for B or T cell immune responses
 - Fever, eosinophilia, **inflammation**
 - Metabolic: genetic or acquired inability to detoxify or eliminate injurious metabolites
 - **Very variable histological findings**

Histopathological patterns observed in drug-induced liver injury (DILI) DILIN network – n=249

Pattern	Characteristic features	%
Acute (lobular) hepatitis	Lobular-dominant inflammation with/without confluent or bridging necrosis; no cholestasis	21%
Cholestatic hepatitis	Acute or chronic hepatitis pattern plus zone 3 cholestasis	29%
Chronic (portal) hepatitis	Portal-dominant inflammation, interface hepatitis (also includes mononucleosis pattern), with or without portal-based fibrosis; no cholestasis	14%
Chronic cholestasis	Periportal cholate stasis, periportal fibrosis, copper accumulation, duct sclerosis or injury, duct loss	10%
Acute cholestasis (intrahepatic, canalicular)	Hepatocellular and/or canalicular cholestasis in zone 3; may show duct injury, but little inflammation	9%
Zonal coagulative necrosis	Zone 3 or 1 coagulative necrosis, usually without significant inflammation	3%

Almost 90%

Kleiner DE et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology 2014; 59; 661

Histopathological patterns observed in drug-induced liver injury (DILI) DILIN network – n=249

Pattern	Characteristic features	%
Steatohepatitis	Zone 3 ballooning injury, sinusoidal fibrosis, Mallory bodies, variable inflammation and steatosis, no cholestasis	2.4%
Steatosis, microvesicular	Predominantly microvesicular steatosis, inflammation variable	0.4%
Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease	Occlusion or loss of central veins, thrombosis, with or without central haemorrhage and necrosis	1%
Nodular regenerative hyperplasia	Diffuse nodular transformation, with or without mild inflammation and sinusoidal fibrosis	0.4%
Granulomatous hepatitis	Inflammation dominated by granulomas (usually non-necrotizing), portal or lobular	1%
Submassive to massive necrosis	Extensive pan-acinar necrosis, variable inflammation	0.4%

Kleiner DE et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology 2014; 59; 661

- **PATTERN OF INJURY WILL DETERMINE THE PATHOLOGIC DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

- Could help to determine the mechanism of injury

Histopathological patterns observed in drug-induced liver injury (DILI) DILIN network – n=249

Pattern	Non-DILI differential	%
Acute (lobular) hepatitis	Acute viral or autoimmune hepatitis	21%
Cholestatic hepatitis	Acute viral hepatitis, large duct obstruction	29%
Chronic (portal) hepatitis	Chronic viral or autoimmune diseases, early PBC/PSC, mononucleosis-associated hepatitis	14%
Chronic cholestasis	PSC, PBC, chronic cholestatic injury/AIH overlap, chronic large duct obstruction	10%
Acute cholestasis (intrahepatic, canalicular)	Sepsis, acute large duct obstruction	9%
Zonal coagulative necrosis	Hypoxic–ischaemic injury (zone 3)	3%

Kleiner DE et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology 2014; 59; 661

Histopathological patterns observed in drug-induced liver injury (DILI) DILIN network – n=249

Pattern	Non-DILI differential	%
Steatohepatitis	Common finding in general population, alcohol, obesity, diabetes	2.4%
Steatosis, microvesicular	Alcohol, fatty liver of pregnancy	0.4%
Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease	Venous drainage problems	1%
Nodular regenerative hyperplasia	Collagen-vascular diseases, lymphoproliferative diseases (but perhaps because of DILI)	0.4%
Granulomatous hepatitis	Sarcoidosis, PBC, fungal and mycobacterial, atypical bacterial infections	1%
Submassive to massive necrosis	Fulminant viral or autoimmune hepatitis	0.4%

Kleiner DE et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology 2014; 59; 661

Uncommon competing causes of liver injury

Histopathology 2017, 70, 81–93

Feature or pattern of injury	Differential diagnosis
Chronic hepatitis-like or mild non-specific hepatitis	EBV-related hepatitis
	CMV-related hepatitis (mononucleosis pattern)
	Collagen-vascular disease
	Coeliac disease
	Common variable immunodeficiency
Coagulative necrosis	Herpetic hepatitis
	Adenoviral hepatitis
Granulomatous hepatitis	Atypical bacterial infection
	Rickettsial infection
Acute cholestasis	Benign recurrent intrahepatic cholestasis
Chronic cholestasis and ductopenia	Ischaemic cholangitis
	Idiopathic adulthood ductopenia
	Langerhans cell histiocytosis
	IgG4-related systemic sclerosis
	Progressive familial intrahepatic cholestasis
Cholestatic hepatitis	Progressive familial intrahepatic cholestasis

NECROINFLAMMATORY (HEPATITIS) PATTERNS

- Basic findings
 - Necrosis and inflammation
- Subtypes
 - Acute
 - Acute (lobular) hepatitis
 - Acute cholestatic hepatitis
 - Zonal necrosis
 - Submassive/massive necrosis
 - Chronic hepatitis

67% of cases in DILIN network

CHOLESTATIC PATTERNS

- Basic findings
 - Bile accumulation and/or bile duct lesion/ductular reaction
- Subtypes
 - Acute
 - Pure intrahepatic cholestasis
 - Acute cholestatic hepatitis (mixed hepatitic/cholestatic)
 - Chronic
 - Vanishing bile duct syndrome
 - PBC-like lesions (hepatobiliary disease)
 - PSC-like lesions (rare)
 - others

19-48% of cases in DILIN network

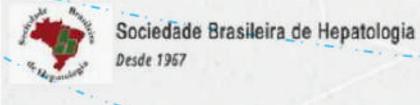
VASCULAR PATTERNS

- Basic findings
 - Sinusoidal congestion/fibrosis OR portal vein obliteration
- Subtypes
 - SOS (previously veno-occlusive disease)
 - Acute
 - chronic
 - Hepato-portal sclerosis

1% of cases in DILIN network

INFORMATION AVAILABLE FROM LIVER BIOPSIES IN ASSESSMENT OF DILI

- Determination of the pattern of injury
 - Correlation of injury pattern with published literature of a particular agent
- Identification or exclusion of other competing etiologies of liver disease
- Pattern of injury may suggest mechanism of toxicity
- Assessment of the degree of injury (necrosis, duct paucity, fibrosis)



Simpósio de Patologia Hepática Caso Clínico

Fernanda Barros Viana

Caso clínico

JMS, sexo masculino, 28 anos.

Sem comorbidades.

Sem história de etilismo ou tabagismo.



Exames laboratoriais à admissão ambulatorial (25/04)

- ALT: 384 U/L (VR: até 41)
- AST: 111 U/L (VR: até 38)
- Bilirrubina total: 12mg/dl (bilirrubina direta: 7mg/dl)

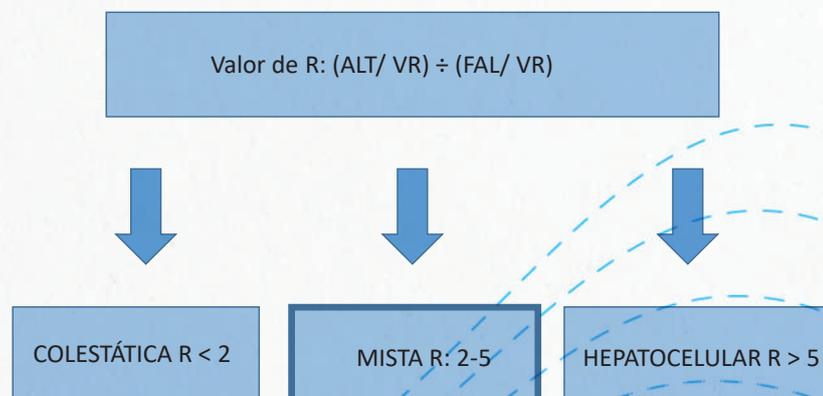
Tempo de protrombina, albumina e função renal normais.

Não havia FAL e GGT.

Investigação

- Ultrassom de abdome: normal
- Excluídos:
 - Hepatites A, B, C
 - HIV
 - Sífilis
 - Hemocromatose
- Eletroforese de proteínas e IgG normais
- Anti-LKM1 negativo
- Anti-músculo liso 1:20
- FAN: 1:160 padrão nuclear

Determinação do tipo de injúria hepática



Como não tínhamos o nível sérico de FAL à admissão, não foi possível calcular o valor de R. Com o primeiro exame com ALT e FAL, o valor foi de 3,0.

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)

RUCAM para lesão hepática colestática ou mista.

Itens para injúria hepática colestática ou mista	Score
1. Tempo do início dos sintomas desde o início da droga	
5-90 dias (reexposição: 1-90 dias)	+2
< 5 ou > 90 dias (reexposição: >90 dias)	+1
Alternativa: Tempo após cessar a droga para o início dos sintomas	+1
2. Curso da FAL após cessar a droga	
Queda ≥ 50% em 180 dias.	+2
Queda < 50% em 180 dias.	+1
Sem Informação, continuação da droga.	0
3. Fatores de risco	
Ingesta de álcool por dia: > 2 drinks para mulher, > 3 drinks para homem	+1
Ingesta de álcool por dia: ≤ 2 drinks para mulher, ≤ 3 drinks para homem	0
Gravidez	+1
Idade ≥ 55 anos.	+1
Idade < 55 anos.	0
4. Uso concomitante de drogas/ ervas	
Nenhuma/sem informação.	0
Uso concomitante com incompatibilidade de tempo para o início dos sintomas	0
Uso concomitante com compatibilidade de tempo para o início dos sintomas	-1
Uso concomitante de droga hepatotóxica com tempo compatível para o início dos sintomas	-2
Uso concomitante de droga com evidência no caso (reexposição positiva)	-3

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)

5. Procurar causas alternativas

• Grupo 1 (7 causas):

HAV: Anti-HAV IgM

HBV: HBsAg, anti-HBc IgM, HBV-DNA

HCV: Anti-HCV, HCV-RNA

HEV: Anti- HEV - IgM, anti-HEV- IgG, HEV-RNA

US hepático, US doppler dos vasos hepáticos, TC, RM

Alcoolismo (AST/ALT ≥ 2)

História recente de hipotensão arterial

• Grupo 2 (5 causas):

Complicações de doenças como sepse, metástases, hepatite autoimune, hepatites B ou C crônicas, colangite biliar primária, colangite esclerosante, doenças hepáticas genéticas.

CMV (anti-CMV- IgM, anti-CMV-IgG)

EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)

HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)

VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)

Avaliação dos grupos 1 e 2:

Todas as causas excluídas	+2
As 7 causas do grupo 1 excluídas	+1
6 ou 5 causas do grupo 1 excluídas	0
< 5 causas do grupo 1 excluídas	-2
Causa alternativa altamente provável	-3

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)

6. Hepatotoxicidade prévia à droga	
Hepatotoxicidade na bula do produto.	+2
Hepatotoxicidade publicada, porém não na bula do produto.	+1
Reação desconhecida.	0
7. Resposta a re-exposição não intencional	
Dobro do valor da FAL	+3
Dobro do valor da FAL já na primeira reação	+1
Aumento da FAL, porém menos que 2 vezes	-2
Outras situações	0
Total	

Score total: 0: excluído; 1-2: improvável; 3-5 possível; 6-8 provável; >9: altamente provável.

Total: 4 pontos

Evolução

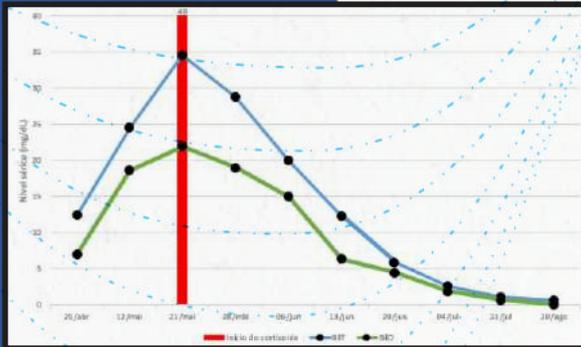
- Clinicamente:

Mais ictérico a cada consulta.

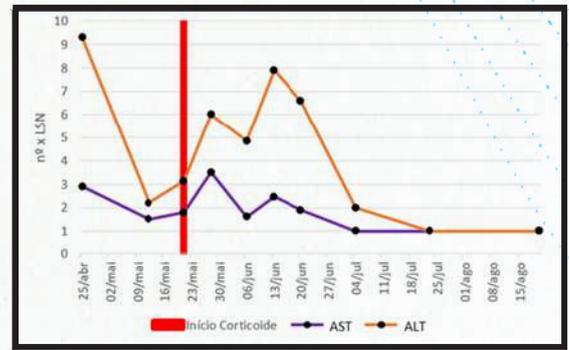
Perda ponderal importante.

Prurido não responsivo a colestiramina.

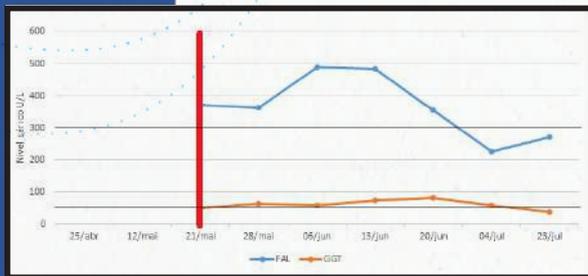
Evolução das bilirrubinas



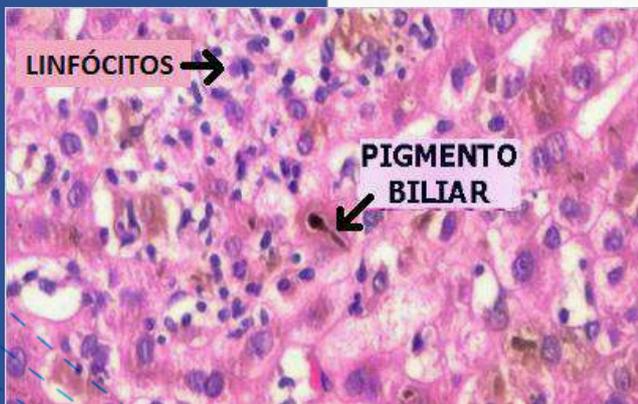
Evolução das transaminases



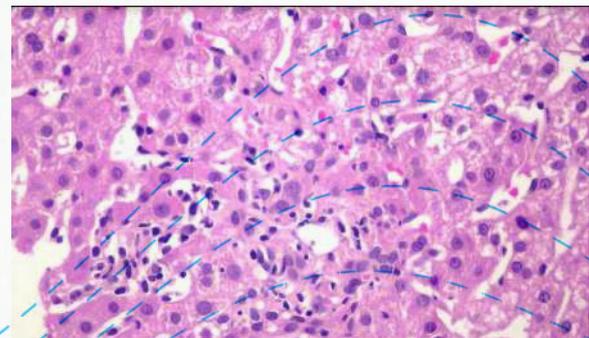
Evolução das canaliculares



Biópsia hepática (18/06)



Atividade inflamatória parenquimatosa



E o seguimento?

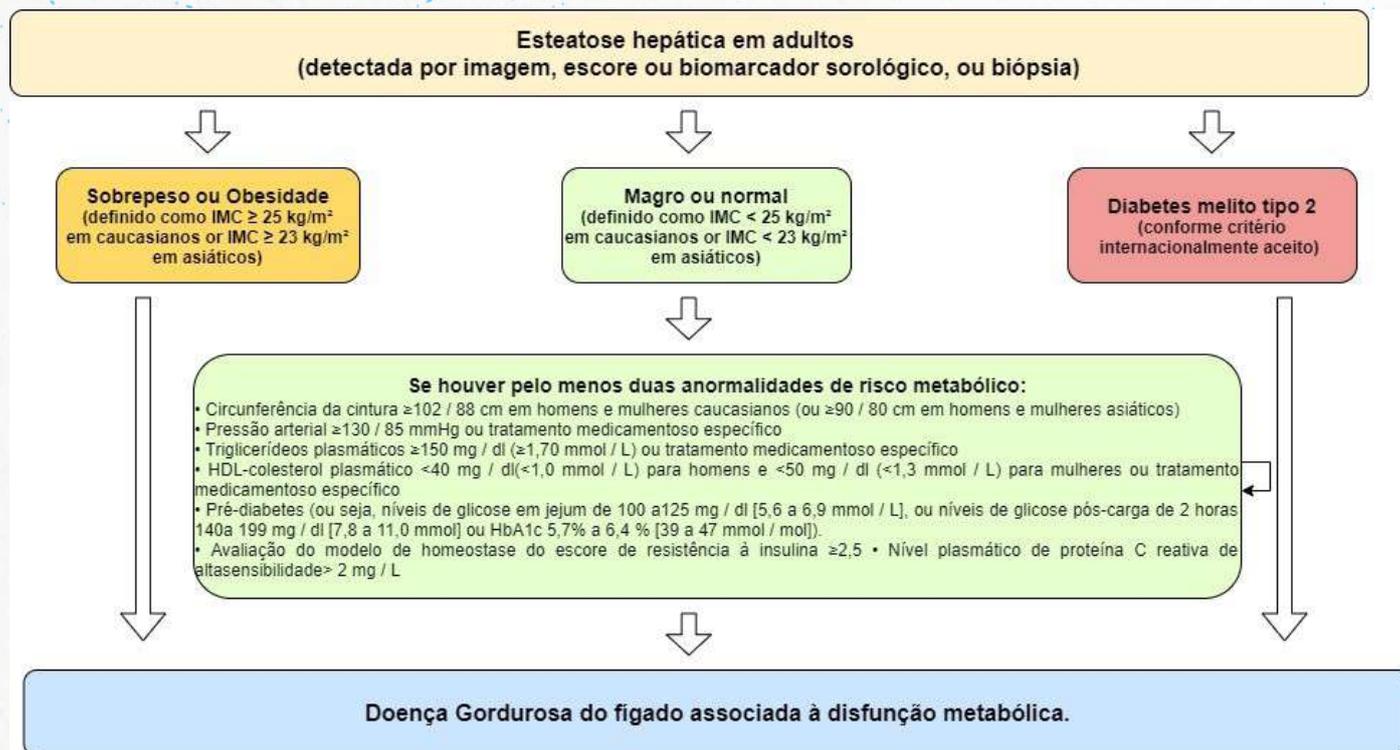
- Realizado o desmame progressivo do corticoide.
- Atualmente, 2 anos após, mantém-se assintomático, com exames laboratoriais normais.

Obrigada!



Doença Gordurosa Hepática associada a disfunção metabólica

A doença gordurosa hepática associada à disfunção metabólica (acróstico inglês MAFLD)¹ é um diagnóstico recomendado por consenso internacional para englobar duas condições clínicas distintas, a doença gordurosa hepática não-alcóolica (DHGNA, em inglês NAFLD) e a esteato-hepatite não-alcóolica (EHNA, em inglês NASH)². Este diagnóstico, agora afirmado positivo, é assim determinado para a reafirmação do aspecto espectral da enfermidade. Abaixo, o fluxo diagnóstico recomendado.



Adaptado de Eslam ET AL, 2020.¹

A abordagem é justificada também porque a doença é muito comum, estimada entre 20 e 30% da população mundial¹. Dada a sua prevalência está comumente associada a diversas outras hepatopatias crônicas, sendo fator prognóstico negativo.³⁻⁵

Na sua história natural, cerca de 90% dos doentes permanece em fase não inflamatória e apoptótica, tendo **esteatose** em variáveis graus. Este grupo tem doença estável e abriga chance de evolução para carcinoma hepatocelular discretamente aumentada em relação à população em geral. Entretanto, até 10% dos doentes podem evoluir para a fase inflamatória, conhecida como **esteato-hepatite**. Neste grupo, há evolução para fibrose em cerca de 38%, destes evoluem a cirrose em até 30%. Dos cirróticos, até 10% descompensam, e até 2% evoluem para carcinoma hepatocelular⁶.

Apesar de espectral, é necessário o discernimento entre os grupos posto que há diferentes prognósticos. O consenso brasileiro para doença hepática gordurosa não-alcóolica² recomenda a biópsia hepática nas seguintes situações clínicas:

- Pacientes com suspeita de esteatohepatite e diagnóstico diferencial de outras doenças hepáticas crônicas.

- Pacientes com DHGNA e alto risco de esteatohepatite e / ou fibrose avançada sugerida por marcadores sorológicos e / ou elastografia hepática.
- Pacientes com níveis elevados de enzimas hepáticas (ALT / AST) por mais de 3 meses.
- Pacientes com síndrome metabólica não controlada com alterações comportamentais após 6 meses.

Apesar da doença ser, como outras hepatopatias, inflamatória, fibrosante e apoptótica, recomenda-se a utilização de critérios de estadiamento desenhados e validados ⁷ para esta própria doença, devido a suas peculiaridades, destacadamente que os focos inflamatórios nas EHNA podem não ser necróticos, diversamente às demais hepatopatias necroinflamatórias ⁸⁻¹¹.

O critério a ser utilizado gradua a fibrose de 0 a 4, e cria um escore de atividade que combina a esteatose, a atividade inflamatória lobular, e a balonização de hepatócitos, sugerindo como ponto de corte o escore 4 para discernir entre DHGNA e EHNA. Este critério entretanto não é consensual, existindo abordagens algorítmicas ^{9,12}, e, portanto, o escore deve ser rigorosamente correlacionado a demais características clínicas e metabólicas do doente.

A seguir, os critérios recomendados e a abordagem algorítmica para a decisão diagnóstica.

Critérios histológicos para a doença gordurosa hepática associada a disfunção metabólica:

Escore NAS: soma E + I + B

Esteatose:

- 0 – menor que 5%.
- 1 – entre 5 e 33%.
- 2 – entre 33 e 66%.
- 3 – maior que 66%.

Inflamação Lobular:

- 0 – ausente.
- 1 – menor que 2 focos em objetiva de 20x.
- 2 – entre 2 e 4 focos em objetiva de 20x.
- 3 – mais que 4 focos em objetiva de 20x.

Balonização hepática:

- 0 – ausente.
- 1 – raros hepatócitos balonizados.
- 2 – vários hepatócitos balonizados.

Fibrose:

- 0 – nenhuma.
- 1a – fibrose perissinusoidal leve na zona 3.
- 1b – fibrose perissinusoidal moderada na zona 3.
- 1c – fibrose apenas portal ou periportal.
- 2 – fibrose portal, periportal e perissinusoidal em zona 3.
- 3 – fibrose em pontes (septos porta-portais)
- 4 – cirrose.

Adaptado de Kleiner ET al, 2005.

Algoritmo diagnóstico para doença gordurosa hepática associada a disfunção metabólica:

Esteatose	Inflamação lobular	Balonização	Diagnóstico
0	0, 1, 2, 3	0, 1, 2	Não é DGHNA
1,2 ou 3	0	0	DGHNA
		1	DGHNA
		2	DGHNA
	1	0	DGHNA
		1	EHNA
		2	EHNA
	2	0	DGHNA
		1	EHNA
			EHNA

Adaptado de Bedossa et al, 2012.

Referências:

1. Eslam, M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 73, 202–209 (2020).
2. COTRIM, H. P. et al. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY CONSENSUS. *Arq. Gastroenterol.* 53, 118–122 (2016).
3. Bugianesi, E. et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 44, 1648–1655 (2006).
4. Blonsky, J. J. & Harrison, S. A. Review article: nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus - partners in crime. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27, 855–865 (2008).
5. Rafiq, N. & Younossi, Z. M. Interaction of metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 207–215 (2008).

6. Buzzetti, E., Pinzani, M. & Tsochatzis, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 65, 1038–1048 (2016).
7. Kleiner, D. E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41, 1313–1321 (2005).
8. Cummings, O. W., Tonascia, J. & Chalasani, N. Generalizability of the NASH CRN Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 45, 55–58 (2011).
9. Kleiner, D. E. & Makhlouf, H. R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin. Liver Dis.* 20, 293–312 (2016).
10. Brunt, E. M. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 16, 5286 (2010).
11. Hashimoto, E., Taniai, M. & Tokushige, K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28, 64–70 (2013).
12. Bedossa, P. et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 56, 1751–1759 (2012).

CASO CLÍNICO

CASO CLÍNICO

1ª CONSULTA EM 29/01/21
36 ANOS ALT: 1,55 PESO 107KG IMC 44,5

VEIO POR ALTERAÇÃO DE AST E ALT.

EX TABAGISTA HÁ 6 ANOS (20 ANOS/MAÇO) POR 10 ANOS. NEGA ETILISMO.
NEO DE MAMA EM 2015 (MASTECTOMIA + QUIMIO+ RADIO) EM USO E TAMOXIFENO DESDE 2016.
EXAME FÍSICO: FÍGADO A 2 CM DO RCD COM BORDA ROMBA.

HB 15 g/dl Leuco: 5.040 Plaquetas 230.000 Glicose 244 Hb Glicada 12,3% Ferro135 Ferritina386 Sat. De Transferrina 14%
AST 380 (38) ALT 172(40) Gama GT 325 (38) BT: 0,65 BD: 0,21 BI: 0,44 Albumina4,6 Glob3,4 , Eletroferese Imunoglobulinas
& Proteínas NORMAIS

HBSAG - ANTI HBS- ANTI VHA - , ANTI HCV- Anti HIV- FAN- Anti LKM1 - , Anti Músculo Liso -
TSH 1,46 E T4 Livre 2,4, Alfa Feto Proteína 3,0 , CA125 3,7 CA 19-9 23 CA15.3 2,1

CASO CLÍNICO

RNM 09/02/2021

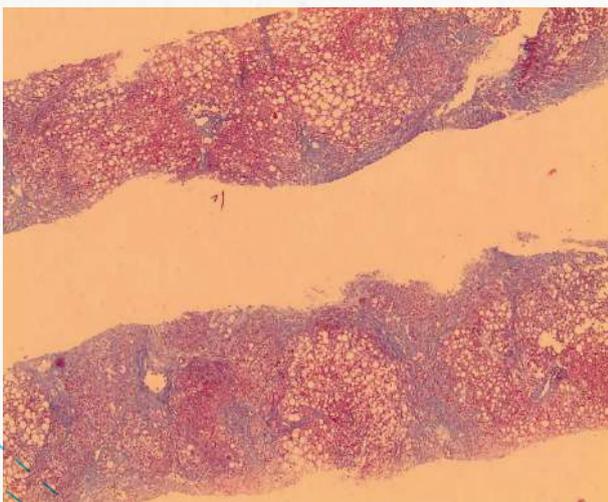
FÍGADO DE DIMENSÕES LEVEMENTE AUMENTADAS CONTORNO REGULAR, E **BORDAS ROMBAS COM ESTEATOSE DIFUSA**. RAROS FOCOS HIPERVASCULARIZADOS SUB CENTIMÉTRICOS INCARACTERÍSTICOS. VEIA PORTA E HEPÁTICA PÉRVIAS. SEM DILATAÇÃO DAS VIAS BILIARES INTRA OU EXTRA HEÁTICAS. PANCREÁS SEM ALTERAÇÕES.

ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA 08/2017
22 kPa E CAP 380

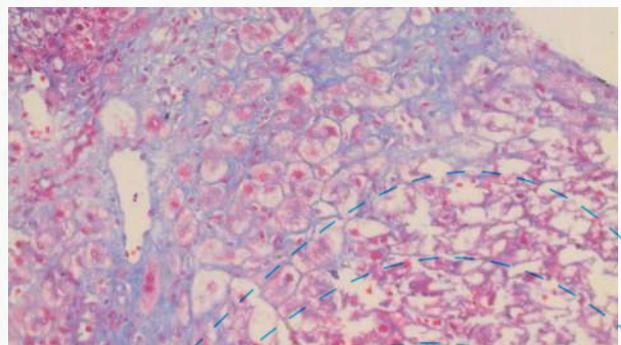
SOLICITADA BIÓPSIA HEPÁTICA.

DISCUTIDO COM MASTOLOGISTA SOBRE A 'POSSIBILIDADE DE SUSPENSÃO DO TAMOXIFENO.

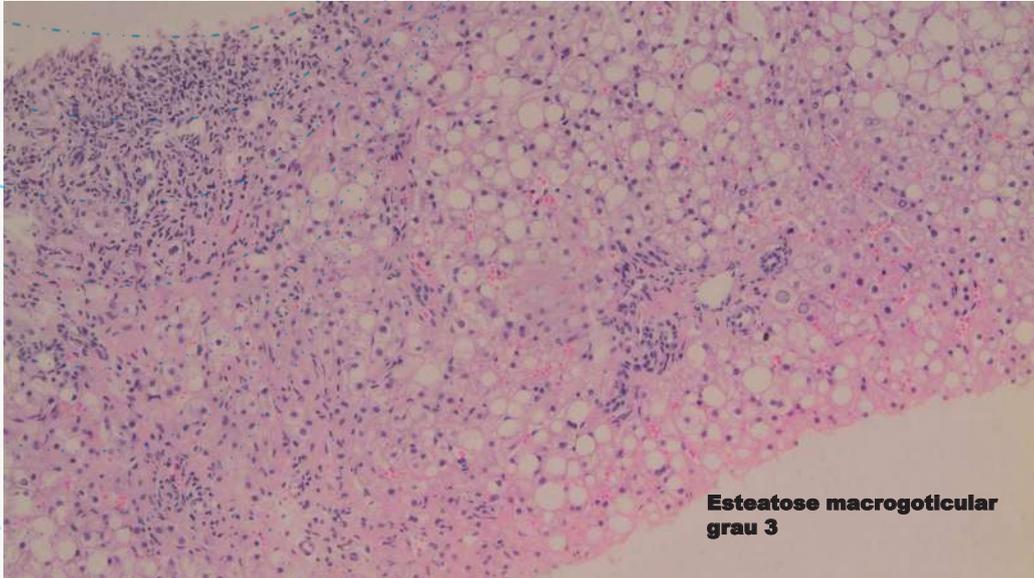
Fibrose portal, septos, por vezes delimitando nódulos



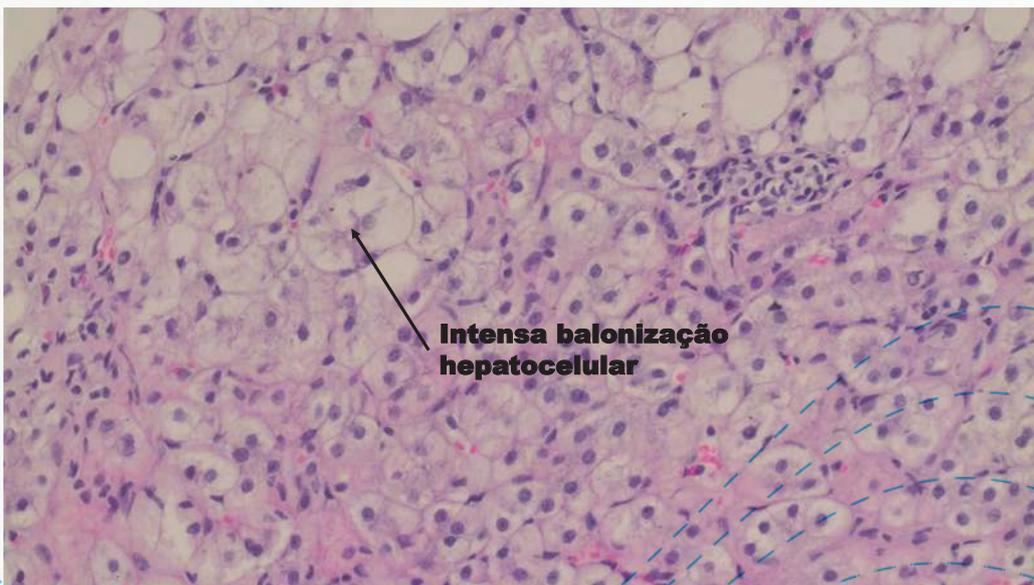
Fibrose perissinusoidal



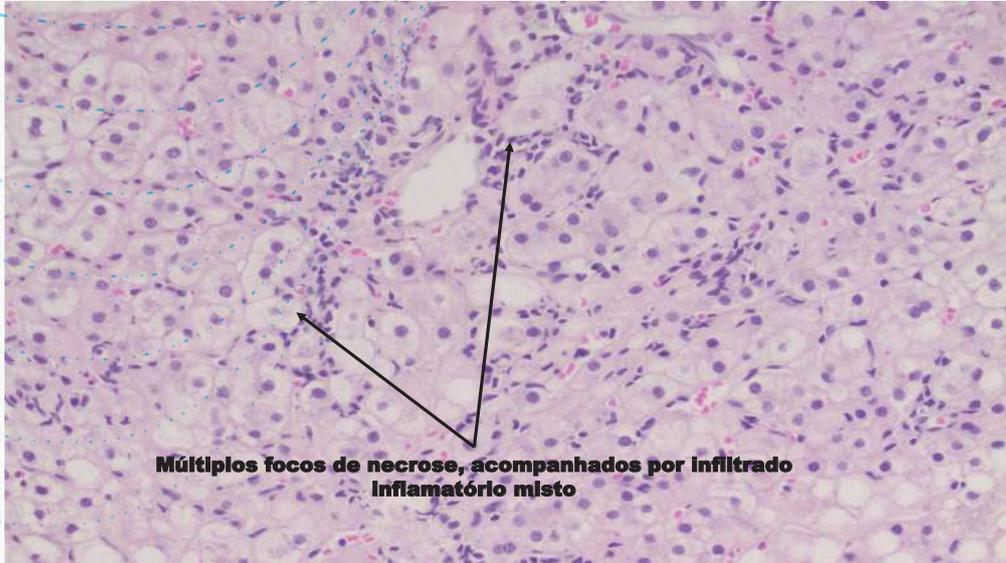
**Infiltrado inflamatório misto portal
Discreta reação ductular**



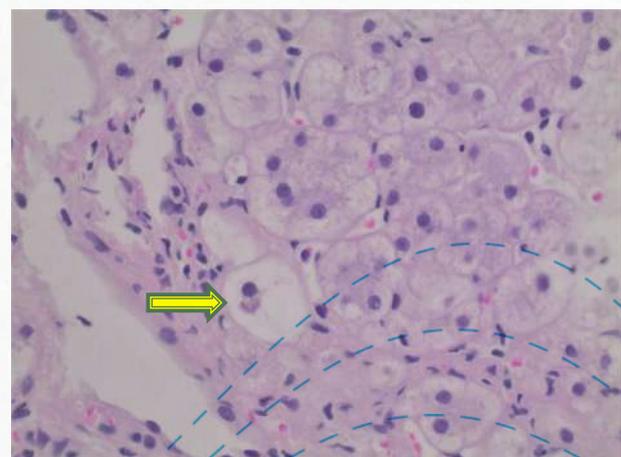
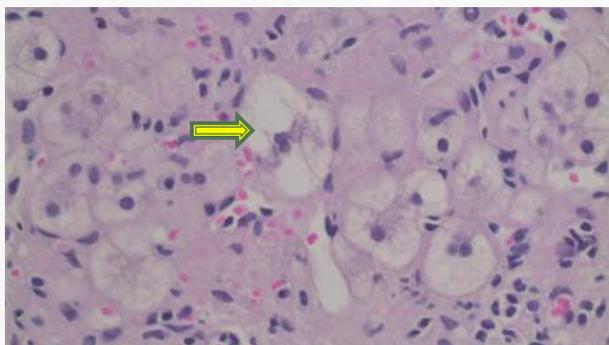
**Esteatose macrogoticular
grau 3**

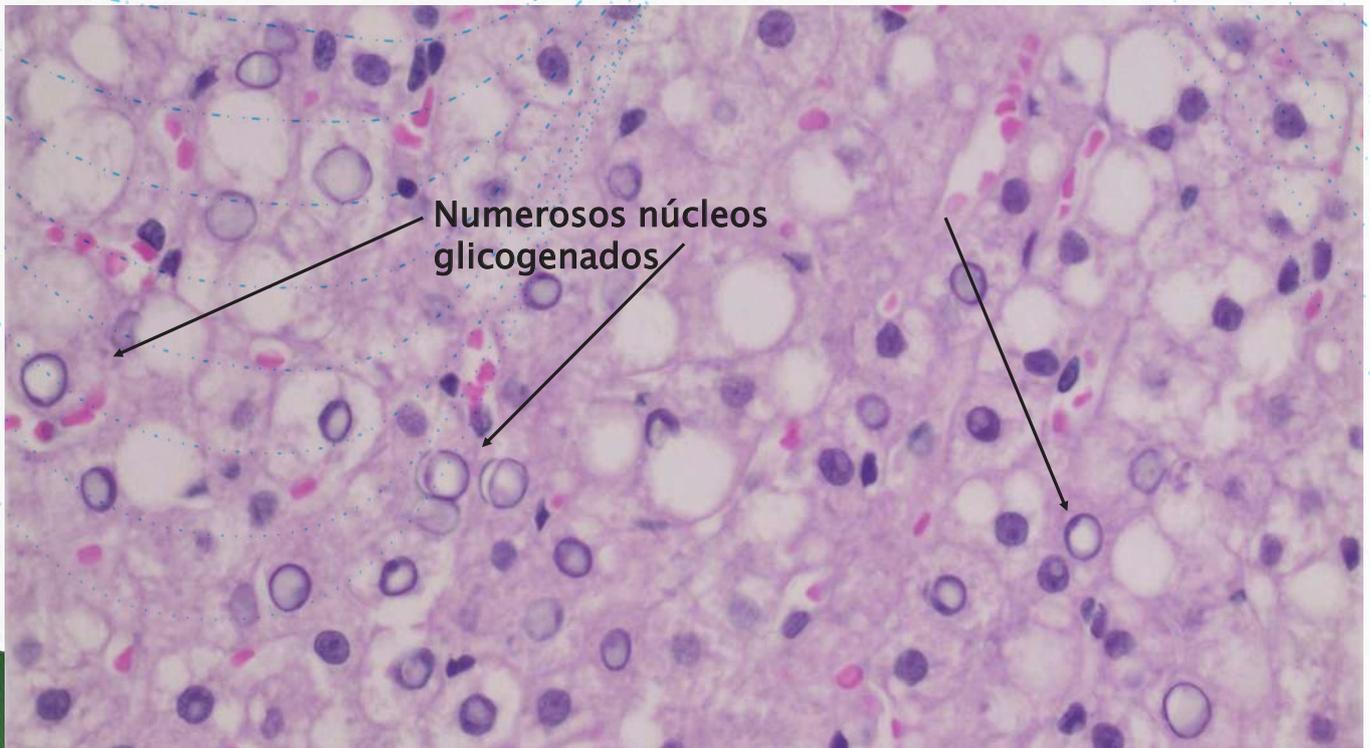


**Intensa balonização
hepatocelular**



Hialinos de Mallory-Denk





CASO CLÍNICO

ANATOMO PATOLÓGICO 04/2021

ARQUITETURA LOBULAR DISTORCIDA. ESCORE DE ATIVIDADE DE DOENÇA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA 7. DEVE SER CONSIDERADA A POSSIBILIDADE DE ETIOLOGIA TÓXICO METABÓLICA. ESTADIAMENTO 4 DE METAVIR

CONDUTA:

DIETA E ATIVIDADE FÍSICA. TAMOXIFENO JÁ SUSPENSO.
EDA SEM HIPERTENSÃO PORTAL.
ENCAMINHADA AO ENDOCRINO.

Uma publicação de 2016 intitulada *Comprehensive update of the Banff Working Group on liver Allograft Pathology: introduction on Antibody-Mediated Rejection* foi um marco no entendimento e padronização da rejeição hepática pós transplante ortotópico de fígado. A partir desta publicação, passamos a adotar uma nova nomenclatura. A rejeição células T mediada corresponde à antigamente denominada rejeição celular aguda. A rejeição imune mediada era chamada de rejeição humoral e a rejeição rica em plasmócitos equivale à hepatite rica em plasmócitos ou hepatite autoimune de novo. A rejeição crônica pode ser precoce ou tardia/ ductopênica.

REJEIÇÃO CÉLULAS T MEDIADA

A rejeição células T mediada (antiga nomenclatura: rejeição celular aguda) tem prevalência de 12-15%, é mais frequente no primeiro ano após o transplante, mas pode ocorrer a qualquer momento. Tem dois padrões distintos: a precoce (até 6 meses) e a tardia. Normalmente é assintomática e, quando apresenta sintomas, os mais comuns são febre e dor abdominal. A elevação de enzimas hepáticas não são específicas, mas frequentemente há aumento das enzimas colestáticas, fosfatase alcalina e GGT (gamaglutamil-transpeptidase). Na imensa maioria dos casos, responde à altas doses de corticoides; em casos leves, o aumento da dose dos imunossupressores pode ser suficiente. Em geral, não resulta em perda do enxerto, e tem pouco impacto significativo a longo prazo, exceto se o paciente apresentar episódios recorrentes no mesmo ano ou se a rejeição for grave. A biópsia hepática é o padrão áureo para o diagnóstico e a rejeição deve ser graduada como leve, moderada ou acentuada pelo índice de atividade da rejeição (RAI) que pontua cada componente (infiltrado portal, lesão de ducto e endotelite) de 1 a 3. A rejeição de células T mediada está relacionada à incompatibilidade enxerto versus hospedeiro, sobretudo ao MHC (complexo principal de histocompatibilidade) classes I e II; também está relacionada ao grau de injúria e reperfusão, portanto um dos fatores de risco é o tempo de isquemia fria prolongada. Outro fator de risco é a idade do doador acima de 30 anos. A apresentação de alo antígenos também está envolvida na fisiopatogenia. A inflamação portal é caracterizada por infiltrado misto composto por linfócitos ativados (CD4 e CD8), bem como eosinófilos, neutrófilos e macrófagos; não há apenas a lesão "direta", pode também ocorrer o aumento de citocinas pró inflamatórias. Essa rejeição pode potencialmente acontecer em todos os pacientes que tiverem a sua imunossupressão reduzida ou descontinuada. Histologicamente, a rejeição se caracteriza por infiltrado portal, lesão de ducto (infiltrado linfocítico intra ductal, lesão do epitélio biliar) e endotelite (inflamação venosa subepitelial, com perda/destruição do endotélio). Os graus de inflamação portal se subdividem em: 1-infiltrado por linfócitos na minoria dos espaços porta (EP), 2-expansão da maioria/todos os EP por infiltrado misto e 3- expansão acentuada da maioria/todos EP por infiltrado misto com blastos e eosinófilos e *spillover* para o parênquima. A inflamação ductal é classificada como grau 1 (infiltrado inflamatório ductal na minoria dos EP e alterações reativas do epitélio: > razão N/C), 2 (maioria dos ductos com infiltrado inflamatório e/ou lesões degenerativas como pleomorfismo nuclear e vacuolização citoplasmática) e 3 (item 2 associado à lesão degenerativa na maioria dos ductos/ com ruptura focal luminal). A endotelite tem grau 1 (infiltrado de linfócitos subendotelial em alguns EP e/ou VCL), 2 (infiltrado linfocítico subepitelial na maioria dos EP e/ou vênulas com/sem necrose confluyente na minoria das veias e 3-(item 2 associado com inflamação perivenular moderada a grave no parênquima perivenular com necrose na maioria das regiões venulares). Os principais diagnósticos diferenciais são: rejeição imune mediada, recidiva de hepatite viral e complicações biliares.

REJEIÇÃO IMUNE MEDIADA

A rejeição imune mediada, antigamente conhecida como rejeição humoral, é definida como uma disfunção do enxerto mediada por anticorpos específicos contra o doador (DSA). Estes anticorpos podem ser aferidos através de exame laboratorial. Em pacientes pré sensibilizados antes do transplante, pode haver

manifestação de rejeição imune mediada hiperaguda ou aguda. Se os anticorpos positivarem no acompanhamento ou de novo no pós-transplante, a manifestação de rejeição imune mediada pode ser aguda ou crônica, e pode ocorrer em 8-15% dos casos. O mecanismo de lesão ocorre através da ligação do DSA às células endoteliais (com ou sem a ativação do complemento) e, em seguida, ocorrem: a iniciação de cascata da coagulação e fibrinolítica, a diminuição de fluxo sanguíneo e lesão de tecido. Como diagnósticos diferenciais, destaca-se a obstrução biliar e a rejeição células T mediada. Na rejeição imune mediada hiperaguda, que leva em geral à perda de enxerto, a disfunção grave ocorre horas ou dias após a revascularização. Geralmente acontece no transplante ABO incompatível. Ocorre a elevação rápida de AST, ALT e de BT, trombocitopenia e diminuição do complemento. Frequentemente, há trombo de fibrina e arterite importante que leva à necrose hemorrágica hepática maciça. A rejeição imune mediada aguda acontece, em geral, em semanas ou meses após o transplante, existem vários graus de disfunção de enxerto, na maioria das vezes a perda de enxerto não é rápida. A disfunção é um pouco menos aguda e o aumento de BT/BD é mais comum. Há hipertrofia do epitélio endotelial e dilatação microvascular portal, com microvasculite portal, edema portal e reação ductular. A rejeição imune mediada crônica resulta em elevação discreta ou ausente de enzimas e esse diagnóstico, em geral, é realizado através de biópsia protocolar ou após a constatação de anticorpos positivos. O infiltrado mononuclear é leve e/ou perivenular; a atividade necroinflamatória ocorre na interface/perivenular. Podem também ser evidenciados: inflamação portal, periportal, sinusoidal ou fibrose perivenular. A positividade do anticorpo anti C4d por imunohistoquímica no endotélio da veia porta e capilares é importante para o diagnóstico e graduação da rejeição imune mediada. Uma revisão sistemática publicada em 2020 sugere a pesquisa de anticorpos contra o doador como biomarcador prognóstico no pós-transplante.

REJEIÇÃO RICA EM PLASMÓCITOS

A rejeição rica em plasmócitos (antiga nomenclatura: hepatite rica em plasmócitos/ hepatite autoimune *de novo*) é uma apresentação atípica de rejeição, podendo ocorrer em até 3 a 5% dos transplantes. Pode resultar em disfunção do enxerto (a partir de 6 m). Era mais frequente em portadores de hepatite pelo vírus C que usavam interferon. Pode ocorrer colangite linfocítica, elevação de IgG4, DAS +/C4d. Na apresentação, podem coexistir aspectos de características de rejeição crônica e de rejeição células T mediadas.

REJEIÇÃO CRÔNICA

A rejeição crônica, também conhecida como ductopênica, caracteriza-se por arteriopatia obliterativa (que acomete artérias de médio e grande calibre), mas este achado histológico só pode ser observado no explante (quando há perda do enxerto) e não em biópsias por agulha. Na microscopia, os padrões principais são o precoce: onde pode-se encontrar epitélio ductal atípico (semelhante à displasia), perda de hepatócitos (*drouppout*) em área perivenular, além de fibrose da veia centro-lobular e o padrão tardio, que apresenta uma arteriopatia com perda de ductos interlobares. O diagnóstico de ductopenia é definido na ausência de ducto em mais de 50%, em amostras com 20 EP representados, idealmente. Pode ser feita imuno-histoquímica para CK7/CK19 em casos de dúvida quanto à presença de ducto original. Os principais diagnósticos diferenciais são: a colangiopatia isquêmica, CBP recorrente, CEP recorrente, *Vanish bile duct syndrome* ou DILI. O aumento do risco acontece após episódios graves ou persistente de rejeição células T mediada.



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Rejeição Aguda

Caso Clínico

Natália de Carvalho Trevizoli
Hepatologista

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

07/03/2016: início do acompanhamento no serviço de transplante hepático

- S. J. G., masculino, 52 anos.
- Cirrose hepática alcoólica.
- Descompensações: icterícia, encefalopatia hepática, ascite grau I.
- Endoscopia com varizes de fino calibre.
- Em melhora clínica desde a interrupção do álcool (abstinência há 4 meses).
- Meld-Na = 18 > 10.

➤ **Conduta:** Paciente sem tempo de abstinência mínimo e em melhora, optado por manter seguimento clínico (não indicado transplante neste momento).

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Maio de 2020

- Nódulo de 15 mm hipervascular com washout e pseudocápsula em segmento II/III (LIRADS 5). Outros nódulos hipervasculares menores.
 - AFP = 2.1
 - Trombo parcial de veia porta: anticoagulação.
 - Episódios de encefalopatia hepática (inclusive com necessidade de internação).
 - Meld = 13.
- Conduta: inscrição em lista de transplante hepático.

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Transplante hepático (17/08/2020)

- TS A+, MELD-Na 12.
- Doador: sexo feminino, 45 anos, AVC-H, Goiânia, IGL.
- Tempo de isquemia: 7h25m.
Piggyback, anastomose arterial no tronco celíaco do enxerto na taça da AGD do receptor. Enxerto com artéria hepática esquerda acessória ramo da AGE.
- Via biliar do receptor > enxerto (coledocoplastia no enxerto + inclusão do ducto cístico na anastomose). Ligadura da veia mesentérica inferior.
- Sem hemoderivados.
- Admitido na UTI intubado, sem DVA.

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

28/08/20 (11º PO)

Reabordagem devido a evisceração.

04/09/20 (18º PO)

Reabordagem devido a fístula biliar: identificado ducto de Luschka em leito vesicular e lesão em ligadura de ducto cístico.

Realizada biópsia do enxerto: reação portal de padrão biliar moderada, sem fibrose significativa.

14/09/20 (28º PO)

Alta hospitalar.

IS: tacrolimus + prednisona. Sem micofenolato (intolerância: diarreia).

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Exame anatomopatológico (explante hepático)



- Cirrose hepática.
- Segmento de porta com trombo em organização, sem evidências de neoplasia.
- Carcinoma hepatocelular bem diferenciado, multifocal, sem invasão:
 - Segmento VIII: lesão de 0.8x0.8cm.
 - Segmento V/VI: lesões de 0.4cm e 0.5 cm.
 - Segmento IV: lesão de 0.8x0.7cm.

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

11/12/20 (3 meses e 25 dias de transplante)

- Inicialmente boa evolução clínica e laboratorial, exceto por reativação de citomegalovírus (efetivamente tratada com valganciclovir).
- Apresentou elevação de enzimas hepáticas em vigência de nível adequado de tacrolimus (FK = 8.4).

	TGO	TGP	GGT	FAL	BT	BD
Resultado	68	156	137	473	1,16	0,72
Referência	34	49	73	116	1,1	0,3

Caso Clínico

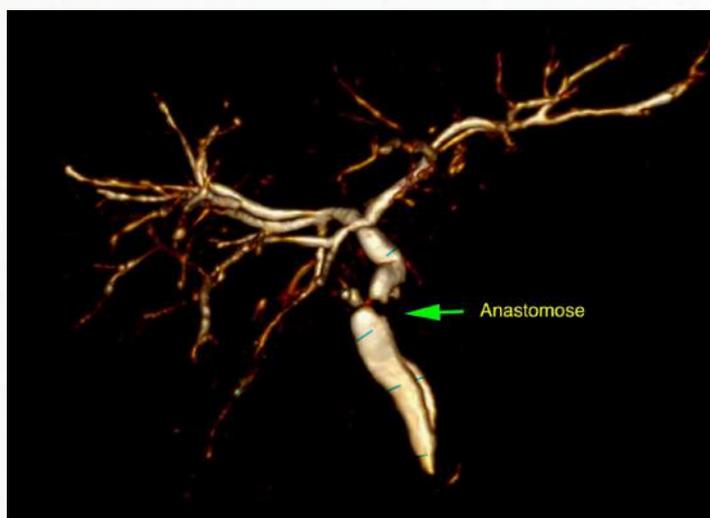
Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

ColangioRM / RM com contraste

- Transplante hepático com aspecto morfológico preservado.
- Vasos pÉrvios.
- Acentuado estreitamento do hepatocolédoco na anastomose, com leve dilatação a montante.



Caso Clínico

Rejeição Aguda



Tratamento endoscópico de estenose de anastomose biliar

CPRE (29/12/20): passagem de prótese plástica.

CPRE (16/03/21): passagem de nova prótese plástica.

Abril de 2021 (8 meses pós transplante)

Icterícia, febre, dor abdominal - suspeita de colangite.

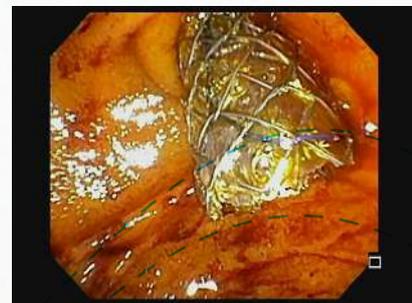
Internação para antibioticoterapia e investigação (laboratório e imagem).

Caso Clínico

Rejeição Aguda



CPRE 25/04/21



Colangite supurativa por migração e obstrução de próteses biliares plásticas.
Passagem de prótese metálica totalmente recoberta.

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Maio de 2021

- Evoluiu com ascensão importante de bilirrubina (BT 18.5, BD 17.1), sinais clínicos e laboratoriais de infecção grave.
- Ampliado esquema de antibiótico
- Reduzida imunossupressão
- Encaminhado ao centro de transplante



Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

CPRE 02/05/21



- Resíduos no interior da prótese.
- Vias biliares intra e extra hepáticas pouco dilatadas, com drenagem de secreção purulenta.
- Passagem de nova prótese metálica totalmente coberta.

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

06/05/21 (8 meses e 20 dias pós transplante)



- Sem novos episódios de febre.
- Exames laboratoriais em progressiva piora:

TGO	TGP	GGT	FAL	BT	BD	INR	
290	174	453	344	27,9	25,4	1,53	Res
34	49	73	116	1,1	0,3	1,2	Ref

- Indicado biópsia hepática.

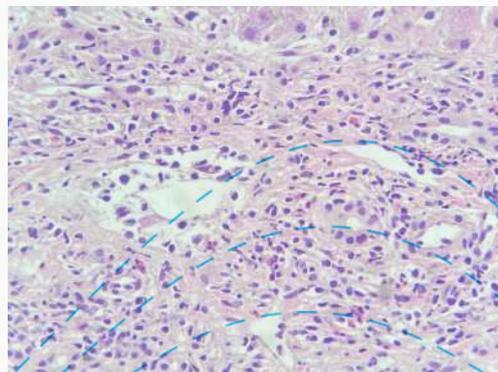
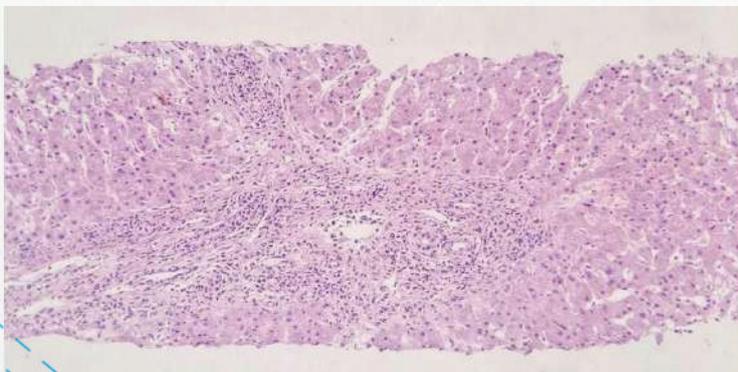
Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Biópsia hepática



Espaços-porta com moderado infiltrado inflamatório misto (linfócitos, neutrófilos, alguns eosinófilos)

Imagens: Dr Evandro Sobroza de Mello

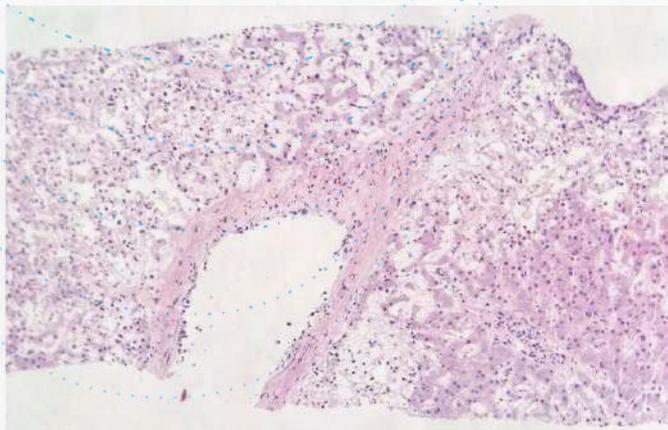
Caso Clínico

Rejeição Aguda

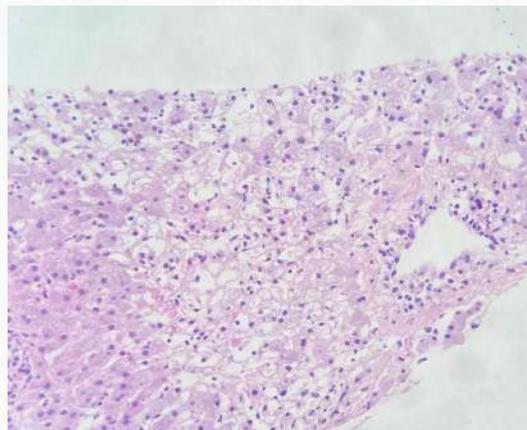


SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Biópsia hepática



Linfócitos agredindo endotélio vacular



Intensa lesão endotelial (veia centrolobular)
Necrose em zona 3 adjacente

Imagens: Dr Evandro Sobroza de Mello

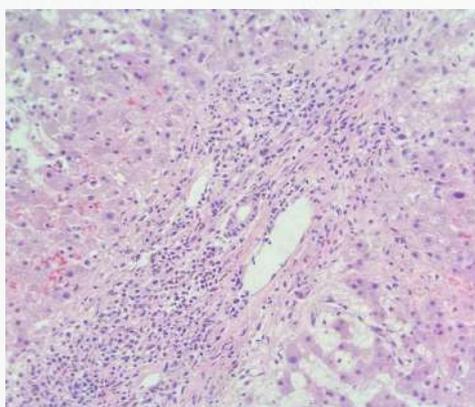
Caso Clínico

Rejeição Aguda

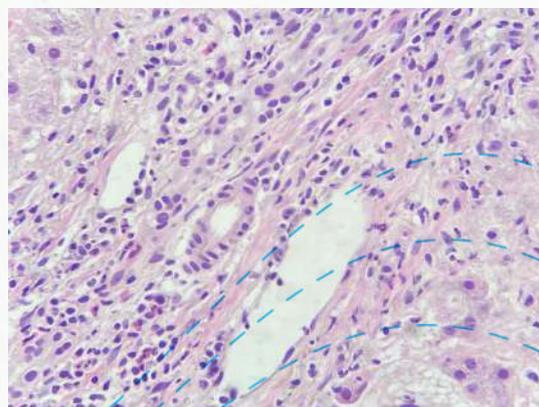


SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Biópsia hepática



Infiltrado inflamatório misto (linfócitos, neutrófilos e eosinófilos) e lesão do endotélio vascular



Imagens: Dr Evandro Sobroza de Mello

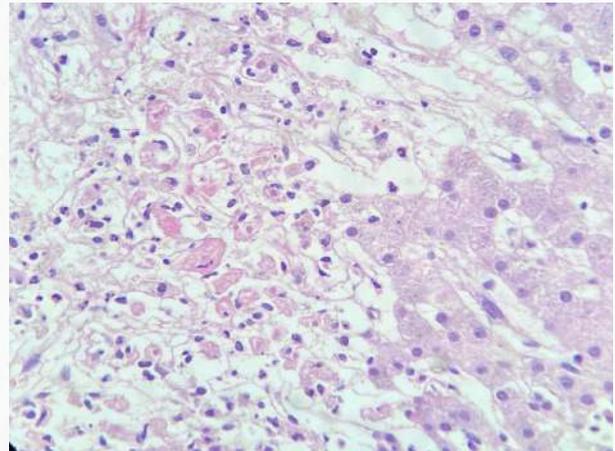
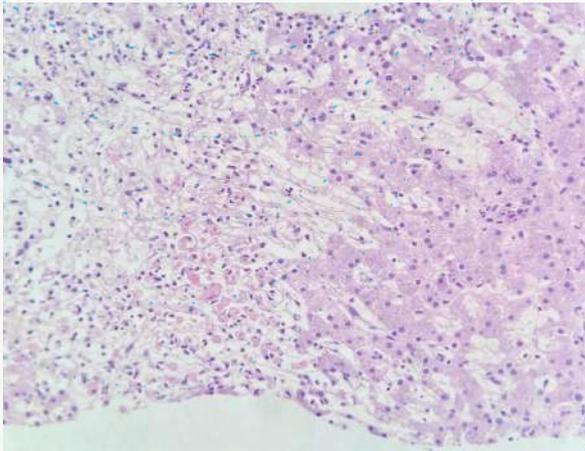
Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Biópsia hepática



Necrose coagulativa em zona 3

Imagens: Dr Evandro Sobroza de Mello

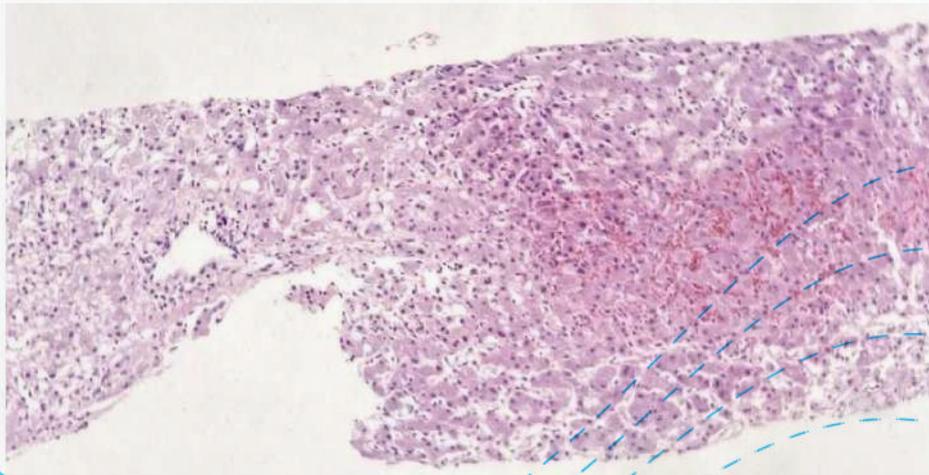
Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Biópsia hepática



Congestão sinusoidal

Imagens: Dr Evandro Sobroza de Mello

Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Biópsia hepática

1- REJEIÇÃO AGUDA ACENTUADA COM INTENSO COMPONENTE DE FLEBITE CENTROLOBULAR E EXTENSAS ÁREAS DE NECROSE EM ZONA 3, POR VEZES DE PADRÃO COAGULATIVO. CONGESTÃO SINUSOIDAL NAS ÁREAS NÃO NECRÓTICAS.

Fígado - Índices de Banff	
Inflamação portal	Grau 2
Lesão ductal	Grau 3
Lesão endotelial	Grau 3
Índice de atividade	Grau 8 (2+3+3)

NOTA: Dada a presença de necrose coagulativa, sugere-se afastar a possibilidade de lesão arterial associada. No entanto, tanto a necrose coagulativa quanto a congestão sinusoidal podem estar também associados a um componente humoral do quadro de rejeição, a ser considerado clinicamente. Está em andamento pesquisa imuno-histoquímica de C4d.

Solicitada pesquisa de anticorpos específicos contra o doador (DSA - donor specific antibody)

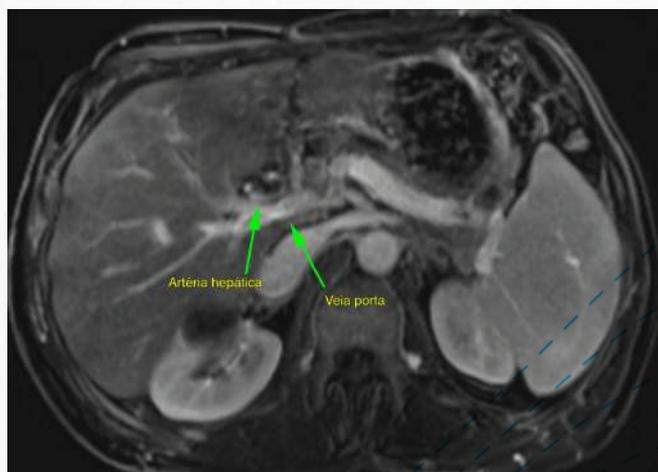
Caso Clínico

Rejeição Aguda



SIMPÓSIO
DE PATOLOGIA
HEPÁTICA

Exames de imagem



Vasos sempre pérvios

Caso Clínico

Rejeição Aguda



Maio de 2021

- **Tratamento:**
 - Pulso de metilprednisolona.
 - Aumento de tacrolimus.
- Boa resposta inicial, porém posterior piora de enzimas hepáticas e bilirrubina.

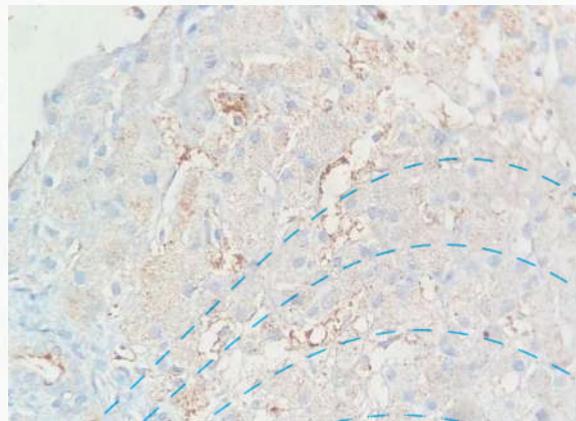
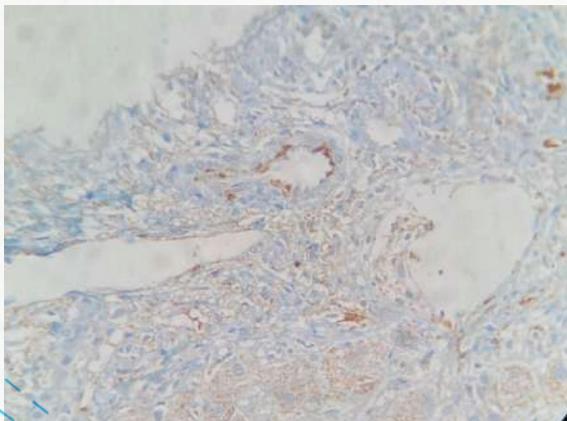


Caso Clínico

Rejeição Aguda



Imunohistoquímica



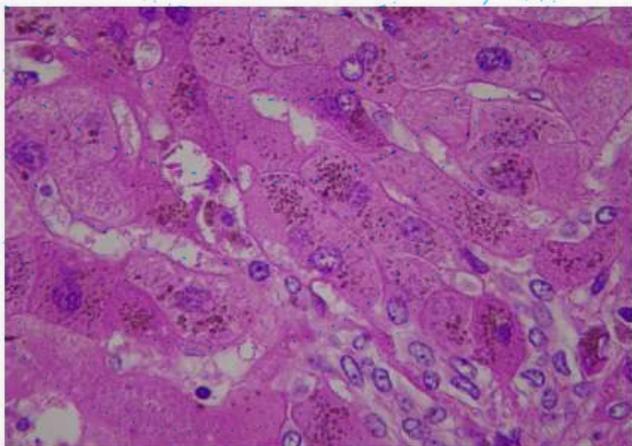
Positivo para C4d (escore 3, Banff 2016)
(>50% dos espaços porta com > 50% do endotélio e áreas de positividade em sinusóides)

Imagens: Dr Evandro Sobroza de Mello

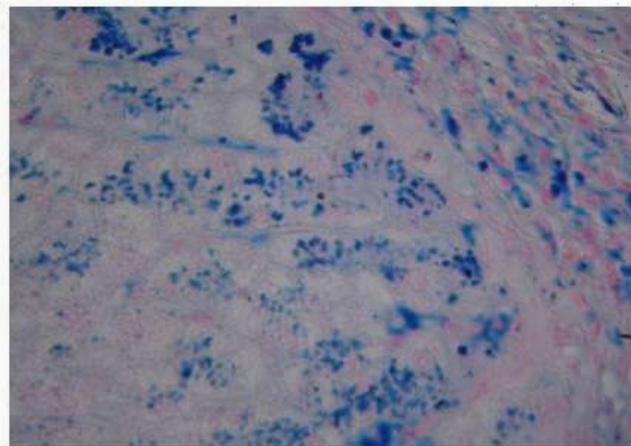


Obrigada
nataliatrevizoli@gmail.com

A hemocromatose hepática é decorrente da sobrecarga de ferro no órgão e se caracteriza histologicamente pela presença de grânulos citoplasmáticos castanho-dourados, pela coloração da Hematoxilina-eosina (HE) ou grânulos azuis pela coloração do Azul de Prússia de Perl's. Os grânulos de ferro são detectados em hepatócitos, epitélio biliar, células de Kupffer e endotélio vascular ou sinusoidal (figura 1).



HEMATOXILINA EOSINA



AZUL DA PRÚSSIA DE PERL'S

Etiologicamente a hemocromatose hepática pode ser classificada como hereditária ou secundária, sendo a última mais frequente e decorrente de uma série de situações clínicas (tabela 1).

CLASSIFICAÇÃO DA HEMOCROMATOSE HEPÁTICA (SOBRECARGA DE FERRO)

I – HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

II – HEMOCROMATOSE SECUNDÁRIA:

- Transfusão sanguínea:
 - Anemia aplástica
 - Anemia falciforme
 - Hemodiálise à longo prazo
 - Síndromes mielodisplásicas
- Eritropoese ineficaz com atividade eritróide aumentada:
 - Talassemia
 - Anemia sideroblástica
- Ingestão oral aumentada de ferro
- Atransferrinemia congênita
- Doença hepática crônica (Vírus, Nash, etc.)
- Doença hepática alcoólica crônica

A hemocromatose hereditária pode ser dividida em quatro tipos, dependendo do gene mutante, o que leva a distribuição celular do ferro diferentes. O gene HFE, genótipo C282Y e H63D, é o mais identificado no nosso meio (tabela 2).

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

TIPO	IDADE	GENE MUTANTE	GENÓTIPO	PADRÃO DO DEPÓSITO DE FERRO
1	Adulto	HFE	C282Y H63D	Hepatocelular zona 1
2A	Jovem	Hemojuvelin		Hepatocelular zona 1
2B	Jovem	Hepcidin		Hepatocelular zona 1
3	Adulto	Transferrin receptor 2		Células de Kupffer hepatócitos
4	Adulto	Ferroportin		Predominantem ente hepatocelular

Histologicamente observamos três padrões da hemocromatose primária e secundária, em função da distribuição celular dos grânulos de ferro: 1- Parenquimatoso; 2- Mesenquimatoso e 3- Misto. Estes padrões permitem sugerir, do ponto de vista histológico, uma possível causa do processo (tabela 3).

PADRÃO HISTOLÓGICO NA HEMOCROMATOSE

HEREDITÁRIA	PARENQUIMATOSO	MESENQUIMATOSO	MISTO
HH, Tipo 1	SIM		SIM/TARDIO
HH, Tipo 2 A	SIM		SIM/TARDIO
HH, Tipo 3	SIM		
HH, Tipo 4 (ferroportin)		SIM	SIM
SECUNDÁRIA	PARENQUIMATOSO	MESENQUIMATOSO	MISTO
Transfusão		SIM	SIM/TARDIO
Eritropoese ineficaz	SIM		SIM/TARDIO
Doença alcoólica			SIM
Esteatohepatite não alcoólica			SIM
Hepatite virais			SIM

Existem dois sistemas de graduação histológica de hemocromatose hepática. A primeira divide em graus de 0 à 4 de acordo com a intensidade e localização celular do ferro (tabela 4). A segunda classificação depende da detecção de ferro pela amplitude de ocular e gerando graus de 0-4 (tabela 5).

SISTEMA DE GRADUAÇÃO DA HEMOSSIDEROSE HEPÁTICA (SEMELHANTE AO LeSAGE, 1983)

GRAU	DESCRIÇÃO	HEPATÓCITOS	CÉLULAS DE KUPFFER
0	NENHUM	NENHUM	NENHUM
1	MÍNIMO	< 5%	< 5%
2	LEVE	5-30%	5-30%
3	MODERADO	31-60%	31-60%
4	INTENSO	> 60%	> 60%

SISTEMA DE GRADUAÇÃO DA HEMOSSIDEROSE HEPÁTICA (SCHEUER MODIFICADO, 1998)

GRAU	DESCRIÇÃO
0	Ausência de pigmento férrico no aumento de 400 x
1	Presença de pigmento férrico no aumento de 250x
2	Presença de pigmento férrico no aumento de 100x
3	Presença de pigmento férrico no aumento de 25x
4	Presença de pigmento férrico no aumento de 10x ou sem lente

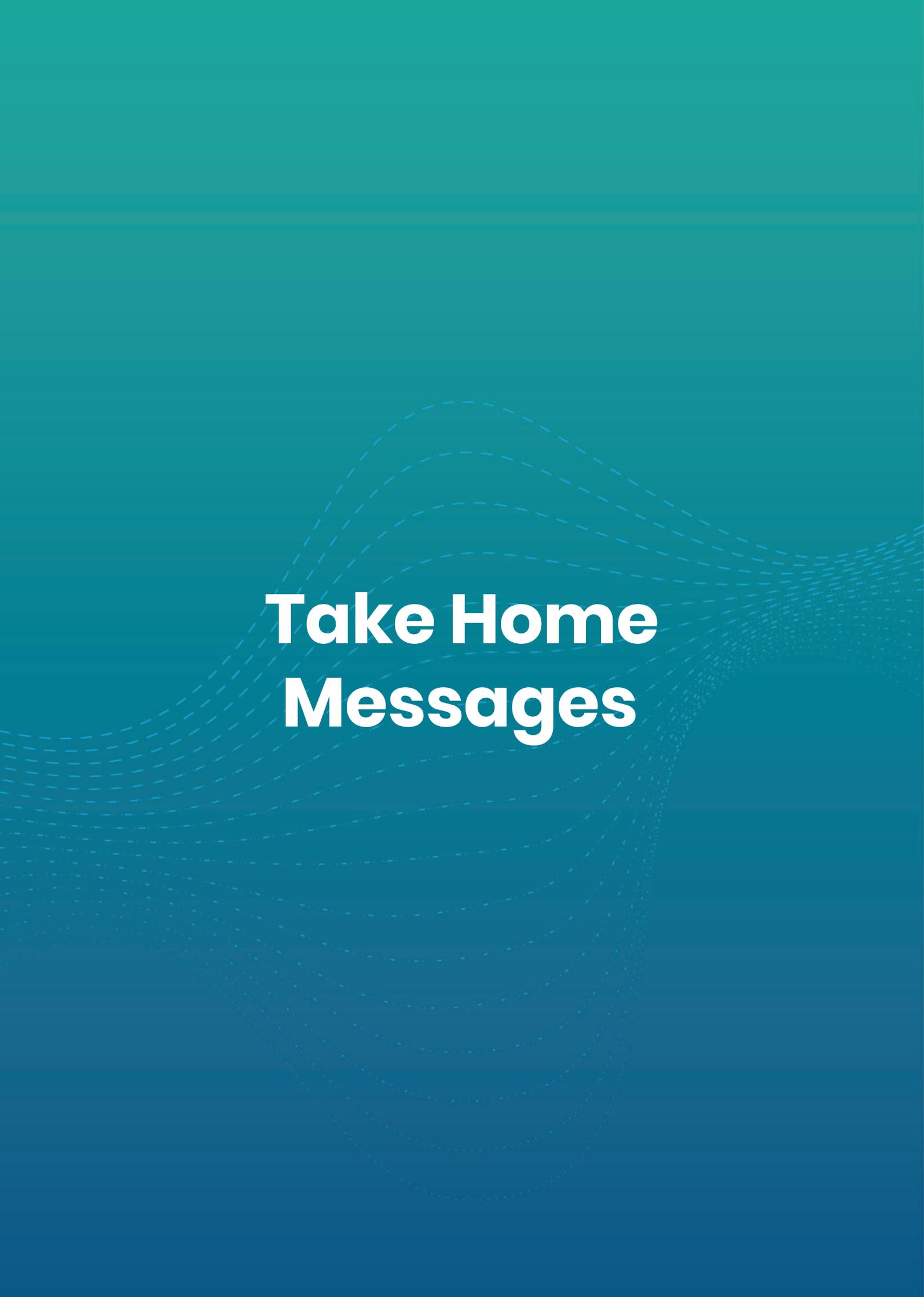
Na rotina do patologista é importante buscar pigmento férrico na amostra examinada através da coloração de Perl's, classificar a intensidade, padrão histológico e sugerir investigação genética em situações específicas (tabela 6).

QUANDO PEDIR OU SUGERIR O TESTE GENÉTICO?

GRAU DE FERRO	OUTROSACHADOS
INTENSO	Todas as idades Todos os estágios de fibrose
MODERADO	Todos os fígados não cirróticos de qualquer idade
LEVE	Somente em jovens, não cirróticos e sem doenças crônicas (Hepatites, NASH, etc).

REFERÊNCIAS:

- 1- Tobenson, MS. Iron overload and liver pathology cap 17, 313-333. Surgical pathology of liver, 2018.
- 2- Saxena, R. Haemochromatosis. Cap 14, 177-189. Practical Hepatic Pathology, 2011.
- 3- Ludwig J, Hashimoto E, Parayko MK, et al. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. Gastroenterology. 1997; 112(3):882-888.
- 4- Thorburn D, Curry G, Spooner R, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. Gut. 2002;50(2):248-252.
- 5- Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(2):448-457.

The background is a solid teal color. Overlaid on this are several white, dashed lines that form a series of overlapping, wavy patterns. These lines originate from the left side and curve towards the right, creating a sense of motion and depth. The lines are more densely packed on the right side, fading out towards the left.

Take Home Messages

Take Home Messges

- Hemocromatose e Sobrecarga Férrica
 - Rejeição Aguda e Crônica
 - Esteatohepatite Não Alcoólica



Dr. Carlos Eduardo Brandão

Hemocromatose e Patologia Hepática

- A Professora Norma Jucá nos trouxe uma excelente revisão sobre Hemocromatose, chamando atenção para as formas da doença geneticamente herdada (HFE) e as formas de sobrecarga férrica secundária a outras condições médicas.
- Pontuou que como forma de distinção entre as formas primárias e secundárias é fundamental a avaliação pelo patologista da distribuição dos grânulos de pigmento férrico, predominantemente parenquimatoso nas formas de HFE e, de modo distinto, misto (parenquimatoso e mesenquimal) nas formas de hemocromatose secundária.
- Além disso, chamou a atenção para os dois sistemas de graduação do depósito de ferro, de acordo com a intensidade e localização celular do ferro.

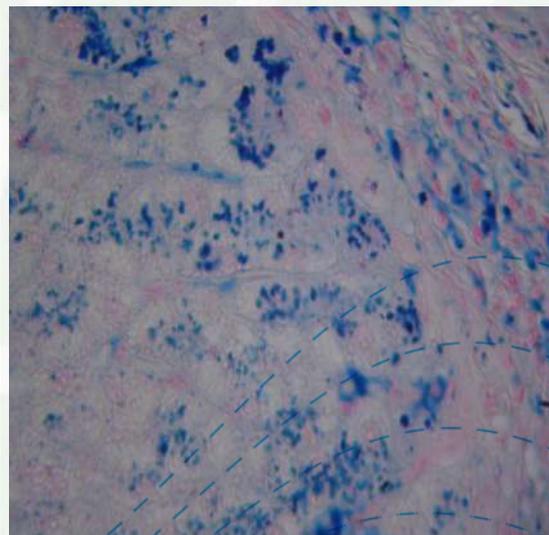
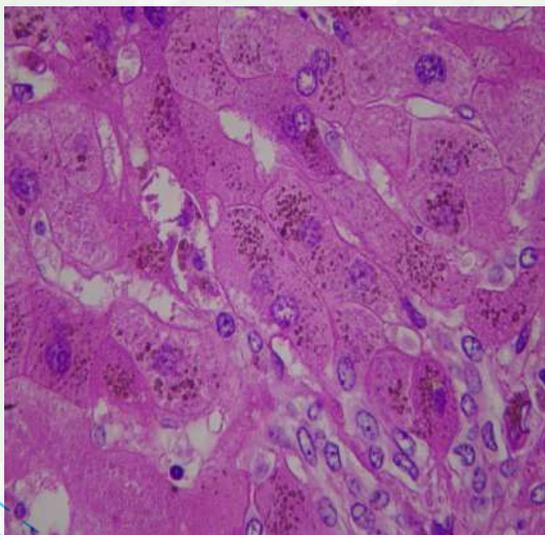


Hemocromatose e Sobrecarga Ferrica

HEREDITÁRIA	PARENQUIMATOSO	MESENQUIMATOSO	MISTO
HH TIPO 1 -3	SIM		SIM/TARDIO
HH TIPO 4		SIM	SIM
SECUNDÁRIA	PARENQUIMATOSO	MESENQUIMATOSO	MISTO
TRANSUSÃO		SIM	SIM/TARDIO
DOENÇA ALCOOLICA			SIM
NASH			SIM
HEPATITES VIRAIS			SIM
ERITROPOIESE INEFICAZ	SIM		SIM/TARDIO



ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DA HEMOSSIDEROSE NO FÍGADO



Rejeição Aguda e Crônica

- A Profa. Gabriela Coral apresentou os aspectos morfológicos dos diferentes tipos de rejeição aguda e crônica.
- Deu destaque ao achado da inflamação portal e ductal na rejeição celular aguda, além da importância da endotelite. Descreveu as formas de rejeição imune mediada (humoral) e crônica.
- Na rejeição crônica apresentou as duas variantes: rica em plasmócitos (hepatite autoimune de novo) e a forma de rejeição crônica (ductopenica), com a presença de ductopenia e arteriopatia obliterativa



Tipos de Rejeição

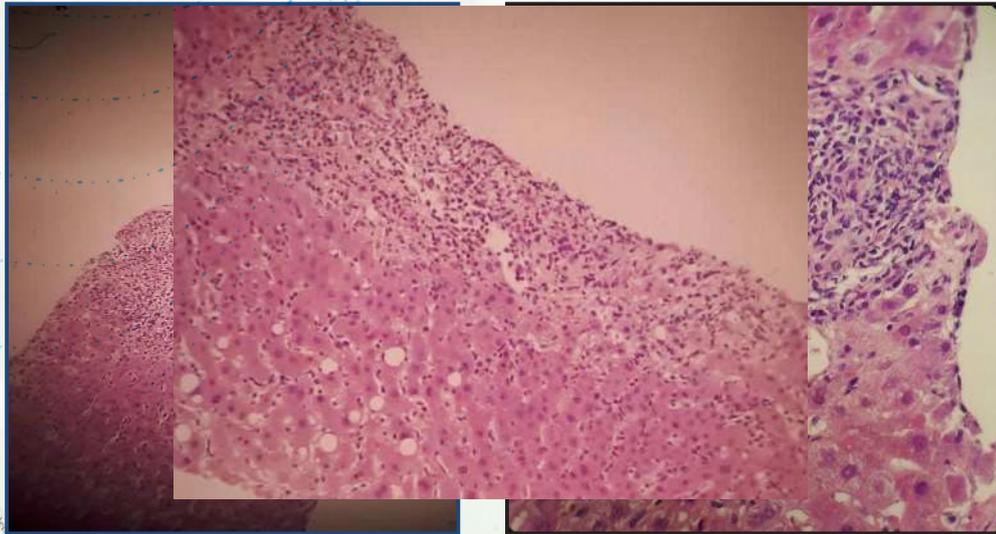
- Rejeição células T mediada (rejeição celular aguda)
- Rejeição imune mediada (rejeição humoral)
- Rejeição rica em plasmócitos (hepatite rica em plasmócitos)
- Rejeição crônica (ductopênica)



Rejeição Celular Aguda

Inflamação Portal

Inflamação Ductal



Endotelite

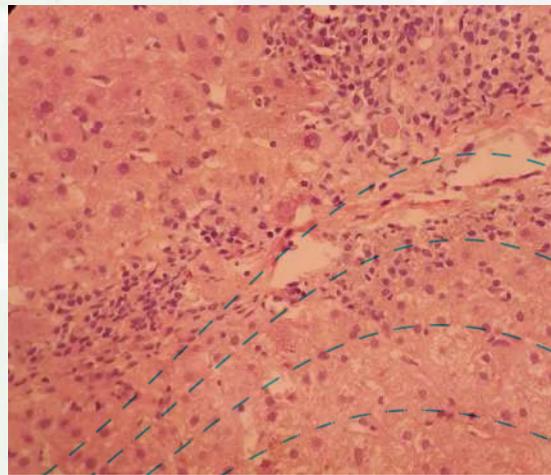
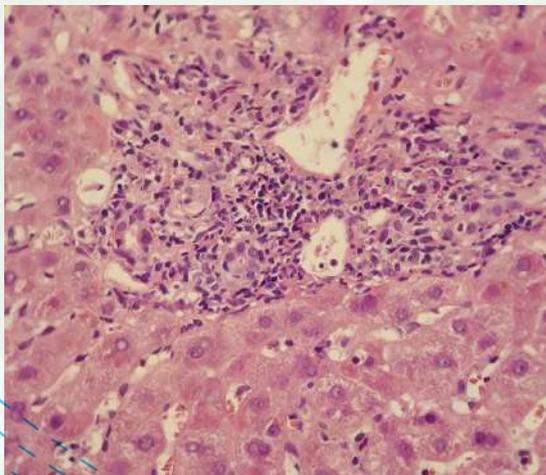
Incompatibilidade enxerto/hospedeiro



Rejeição Imune mediada

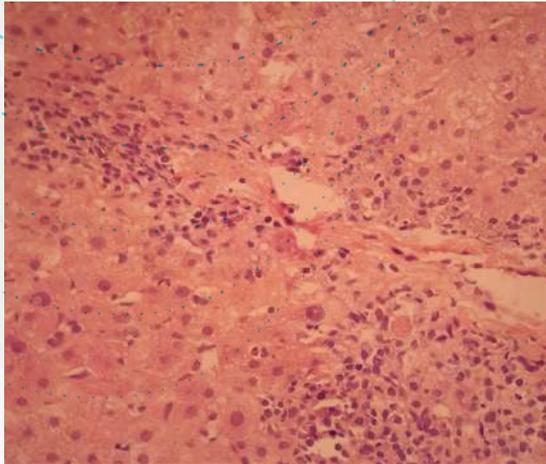
**Rejeição imune mediada
(rejeição humoral)**

Rejeição imune mediada crônica



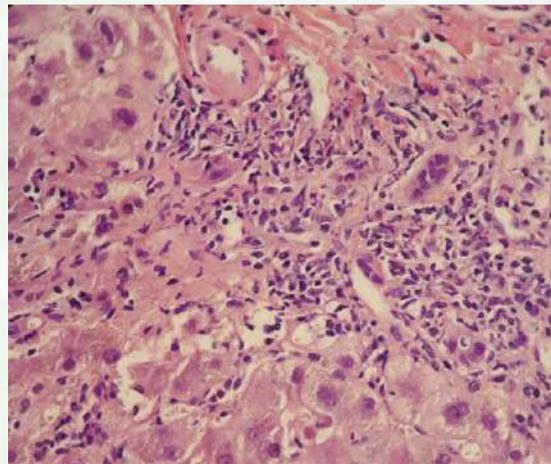
Rejeição rica em plasmócitos e Rejeição crônica

Rejeição rica em plasmócitos
(hepatite rica em plasmócitos)



Hepatite auto imune de novo

Rejeição crônica
(ductopênica)



Ductopênica e Arteriopatia Obliterativa

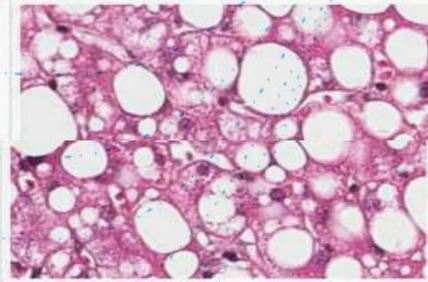
Esteatohepatite não alcoólica

- O Prof. Gustavo Takano nos mostrou a importância da doença gordurosa não alcoólica do fígado nos dias de hoje, como importante causa de doença hepática crônica, cirrose, CHC e de insuficiência hepática.
- Falou da elevada prevalência da esteatose e da esteatohepatite no Brasil e no Mundo (25% – 40%), sua etiopatogenia multifatorial e a importância dos escores de diagnóstico de atividade inflamatória e graus de fibrose.
- Frisou a importância para a definição do escore do grau de atividade inflamatória da presença da balonização hepatocitária e do infiltrado inflamatório pericelular e perisinusoidal, definindo o diagnóstico anatomopatológico de esteatohepatite quando houver atividade inflamatória ≥ 4 ($A \geq 4$; $F \geq 0$).

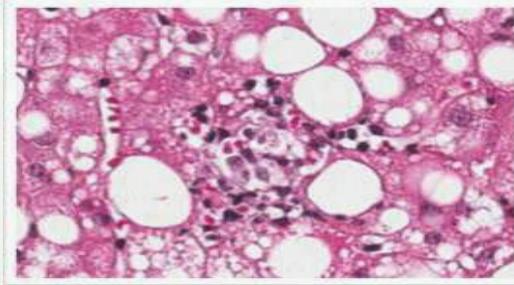
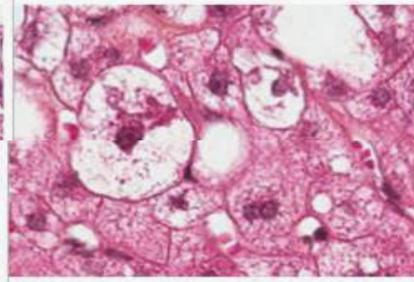


Esteatohepatite: Características Morfológicas

Esteatose



Balonização Hepatocitária



Inflamação



NAFLD x MAFLD

A Doença Gordurosa Hepática associada a disfunção metabólica é:

- Etiopatogenia multifatorial, muito prevalente.
- Diagnóstico positivo e de sobreposição.
- Espectral, e estádiável:
 - Fibrose (0 a 4).
 - Escore de atividade (0 a 8):
 - Esteatose.
 - Balonização.
 - Inflamação.
- Há esteato-hepatite se estadiamento estiver alterado:
 $A \geq 4$; $F > 0$.



Take home messages O FÍGADO NORMAL

- variações de acordo com a idade:

RN: eritropoiese extramedular em EP e sinusóides

Adolescentes núcleos glicogenados na zona PP

>60 anos: mais variação de hepatócitos

- O conceito de ácino (zonas 1, 2 e 3 de Rappaport) é funcional e incorpora suprimento sanguíneo
 - >90% dos EP: artérias se acompanham de ductos

- Espaço de Disse: Célula de Ito

Fibrogênese
Armazena vitamina A
Armazena Lipídios



CUIDADO AO INTERPRETAR FIBROSE EM BIÓPSIAS SUBCAPSULARES!!!

Take home messages MARCADORES E ESTADIAMENTO DE HEPATITES VIRAIS

- Hepatites Agudas: Predomínio de lesões parenquimatosas
Crônicas: Predomínio de lesões portais, PP/septais
- Nas hepatites agudas, hepatócitos morrem em grupos e sem alterações reticulares → Ki67 regeneração
- Na necrose maciça há colapso da trama de reticulina
- Classificações de HEPATITES CRÔNICAS:

SCHEUER/DESMET/LUDWIG/ METAVIR/SBH/SBP

Fibrose são equivalentes para F1-F4

ISHAK – F1-F6

- **Hepatite E crônica !!!**



Take home messages

MARCADORES E ESTADIAMENTO DE DOENÇA DE WILSON

- A DW pode se manifestar histologicamente como:
HAI, NASH, hepatite crônica ou necrose submaciça
- A DW pode ser classificada por classificações clássicas de hepatite crônica (ISHAK/SBP/SBH/METAVIR)
 - COLORAÇÃO PARA COBRE = RODANINA

MARCADORES E ESTADIAMENTO DE DEFICIÊNCIA DE A1AT

- Inclusões PAS + são mais vistas após 1 ano de idade
- Cirrose com padrão em “quebra-cabeça” com corpúsculos PAS+ e perda de árvore biliar em praticamente todos os explantes
- A1AT pode estar reduzida (como as outras proteínas) em condições de hipoproteinemia e pode estar falsamente elevada mesmo em deficientes de A1AT na vigência de inflamação (reagente de fase aguda)



TAKE-HOME MESSAGES

Hepatite autoimune
Hepatopatias colestáticas autoimunes
Hepatites medicamentosas



Dr. Sérgio Pessoa

- Nenhum achado histológico é específico da HAI, mas hepatite de interface, infiltrado portal linfoplasmocitário e rosetas podem caracterizar a doença
- Lesão fibro-obliterativa de DBMC em “casca de cebola”, inflamação linfocitária periductal e redução de DB interlobulares são alterações típicas de CEP



- Ausência de DB de médio e pequeno calibre, agregados linfocitários em áreas portais, coletostase, corpúsculos de Malory, cobre nos hepatócitos e fibrose biliar sugerem cirrose por CBP
- O padrão histopatológico da lesão hepática por drogas pode mimetizar lesões de diversas etiologias, mas o detalhamento da informação pelo patologista seria capaz de reduzir a extensão do diagnóstico diferencial



