



FIOCRUZ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia



UFBA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DE NOVENTA E
CINCO FÍGADOS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS
NO ESTADO DA BAHIA ENTRE 2001 E 2008.**

JULIANA RIBEIRO DE FREITAS

**Salvador - Bahia
2009**



004093

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

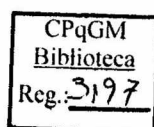
**ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DE NOVENTA E
CINCO FÍGADOS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS
NO ESTADO DA BAHIA ENTRE 2001 E 2008.**

JULIANA RIBEIRO DE FREITAS

Orientador: Dr. Zilton de Araújo Andrade

Dissertação apresentada para
obtenção do grau de Mestre
em Patologia Humana

Salvador – Bahia
2009



Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

F866e Freitas, Juliana Ribeiro de
Estudo anátomo-patológico de noventa e cinco fígados de pacientes transplantados no estado da Bahia entre 2001 e 2008. [manuscrito] / Juliana Ribeiro de Freitas. - 2009. 79 f. : il. ; 30 cm.

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz,

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Zilton de Araújo Andrade, Laboratório de Patologia Experimental.

1. Fígado. 2. Transplante. 3. Patologia. I. Título.

CDU 616.36(813.8)

PHL
UFV 3197
004093

616,36(813,8)
F866e

LILDBI

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Dr. Zilton de Araújo Andrade

Pesquisador Titular
CPqGM/ FIOCRUZ

Dr. Raymundo Paraná

Pesquisador

Universidade Federal da Bahia

Dr. Evandro Sobroza de Mello

Pesquisador

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Membro Suplente:

Dr. Eduardo Ramos

Pesquisador

CPqGM/ FIOCRUZ

Fontes de Financiamento:

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ
Ministério da Saúde – Programa Nacional de Transplantes

À memória dos doadores de órgãos.

AGRADECIMENTOS

A Dr. Zilton de Araújo Andrade pela orientação e constante disponibilidade para o trabalho.

A meu pai, pela amizade, incentivo e apoio em todos os momentos.

A minha mãe e a minha irmã, pela amizade e pela presença constante em minha vida, meu eterno muito obrigada.

A Yan, pelo companheirismo e paciência durante esta minha jornada.

A Aline Helenita Ramos, pelo grande auxílio para que este trabalho fosse concluído, pela amizade, bom humor e disposição, tornando o nosso dia-a-dia mais leve.

Aos funcionários da Histotecnologia, Mariella Pitombo, Paula França, Elmir Mateus Silva, Cláudia Stutz e Elisângela Dias, pela boa vontade e pelo trabalho na área técnica, de excelente qualidade.

A todos os funcionários do ImagePat, pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho e pela participação de forma direta e indireta no atendimento gentil aos pacientes transplantados.

A toda equipe de transplante hepático do Hospital Português pela confiança depositada no CPqGM, entregando em nossas mãos os explantes a serem estudados. Agradeço a Dr. Jorge Bastos, Dra. Liana Codes, Dra. Andréa Cavalcanti, Dr. Leonardo Canedo, Dr. André Gusmão, Dr. Bruno Almeida e agradeço especialmente a Dr. Paulo Lisboa Bittencourt pela presteza em discutir os casos clínicos e atenção e tempo dispensados durante o desenvolvimento desta dissertação e a Enf. Maria Auxiliadora Evangelista, pela grande ajuda na obtenção dos dados, sempre com boa vontade.

A Central de Transplantes de Órgãos da Bahia pela presteza no fornecimento de dados.

Aos colegas do Mestrado, em especial a Lidiane Gaban, José Geraldo Bonfim, Magda Seixas, Liliane Cunha, Glória Sweet, Luis Fábio Batista e Sírío Melo.

A todos do LPBI pelo convívio agradável, em especial a Tais Almeida, pela amizade e pela ajuda com a informática e a Cláudia Dias, também pela ajuda com a informática. Agradeço também a Flávia Paixão Santos pelo auxílio em diversos momentos.

Aos funcionários da pós-graduação do CPqGM.

A Geise Paiva, pelo ótimo convívio e pela boa vontade em assumir parte do meu trabalho para que eu pudesse desenvolver esta dissertação.

A Renée Amorim, Victor Correia, Rosella Santos, Carlos Alberto Silva, Dra. Tânia Correia, Dr. Paulo Athanázio, Rodrigo Andrade, Selma Matos, Talles de Brito e Dayana Reuters pela amizade, incentivo e convívio prazeroso diário no trabalho.

A Dra. Patrícia Veras, minha primeira orientadora, por me guiar nos primeiros passos dados na área de pesquisa.

A Dr. Washington Luis dos Santos, pelo incentivo e ajuda neste e em outros projetos.

A Dr. Ian Wanless que me mostrou um pouco mais de patologia hepática, com entusiasmo e paciência.

A Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, pelo incentivo constante.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	19
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	20
3.1. EXPLANTES HEPÁTICOS.....	20
3.2. AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA E CLÍNICO-PATOLÓGICA.....	21
3.3. CRITÉRIOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA.....	21
3.4. REAÇÕES DE IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	22
3.5. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA.....	23
3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
4. RESULTADOS.....	24
4.1. DADOS GERAIS.....	24
4.1.1. DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS.....	24
4.1.2. AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA.....	27
4.2. EXPLANTES DE PACIENTES COM ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA DE BASE NÃO DEFINIDA.....	28
4.3. EXPLANTES HEPÁTICOS COM ALTERAÇÕES DOS ESPAÇOS-PORTA/VEIA PORTA, SEM CIRROSE.....	32
4.3.1. CASO UM.....	33
4.3.2. CASO DOIS.....	34
4.3.3. CASO TRÊS.....	35
4.3.4. CASOS QUATRO E CINCO.....	35
4.4. EXPLANTES HEPÁTICOS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS COM DEMAIS ETIOLOGIAS.....	43
4.4.1. EXPLANTES DE PACIENTES INFECTADOS PELO VHC.....	43
4.4.2. EXPLANTES DE PACIENTES COM DOENÇA ALCOÓLICA DO FÍGADO.....	44
4.4.3. EXPLANTES DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VHC E DOENÇA ALCOÓLICA DO FÍGADO.....	47
4.4.4. EXPLANTES DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VHB.....	48
4.4.5. EXPLANTES DE PACIENTES COM OUTRAS ETIOLOGIAS DE DOENÇA HEPÁTICA.....	50
4.5. CARCINOMAS.....	51
5. DISCUSSÃO.....	60
6. CONCLUSÃO.....	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

LISTA DE ABREVIATURAS

CEA	Carcino Embryonic Antigen
CEP	Colangite esclerosante primária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CK-7	Citoqueratina 7
CK-19	Citoqueratina 19
CK-20	Citoqueratina 20
CPqGM	Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz
DAF	Doença alcoólica do fígado
EUA	Estados Unidos da América
Fem	Feminino
HE	Hematoxilina e Eosina
LPBI	Laboratório de Patologia e Bio-Intervenção
Masc	Masculino
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
PAS	Ácido Periódico de Shiff
SUS	Sistema Único de Saúde
VHC	Vírus da Hepatite C
VHB	Vírus da Hepatite B
VP	Veia porta

RESUMO

FREITAS, JR. Estudo anatomo-patológico de noventa e cinco fígados de pacientes transplantados no estado da Bahia entre 2001 e 2008. 2009, 79 f Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia/Fundação Oswaldo Cruz/Salvador/BA, 2009.

O primeiro transplante hepático feito na Bahia ocorreu em 2001 e foi realizado pela equipe da Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesesseis de Setembro (Hospital Português da Bahia). Entre 2001 e 2008, cento e vinte e cinco transplantes de fígado foram feitos no Estado, sendo que 95 deles foram feitos pela equipe do Hospital Português (76% de todos os transplantes realizados). O presente trabalho mostrou o estudo sistemático de 95 fígados provenientes de pacientes transplantados por esta equipe. Os aspectos anátomo-patológicos dos fígados explantados foram avaliados e foi feito um estudo mais aprofundado dos casos de pacientes transplantados sem doença de base definida pré-transplante. Nesta série, 81,91% dos transplantados foram do sexo masculino e 18,08% do sexo feminino. A média de idade dos transplantados foi de 50,65 anos. Em relação aos diagnósticos clínicos pré-transplante, 34,73% tinham infecção pelo VHC, 20% tinham doença alcoólica do fígado, 16,84% não tinham diagnóstico de primário de doença hepática pré-transplante definido, 5,26% tinham infecção crônica pelo VHB, dentre outros. O estudo anátomo-patológico dos explantes mostrou cirrose em 84 casos. Em 10 fígados não havia cirrose (10,63%) (um explante consistiu em um enxerto não funcionante, que foi excluído da análise). Carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em 22 fígados (23,40% da amostra), esteato-hepatite em 34 explantes (36,17% da amostra). Em 75% dos casos sem diagnóstico da hepatopatia definido pré-transplante, o estudo anátomo-patológico foi elucidativo, mostrando esteato-hepatite, cirrose de padrão biliar, doenças relacionadas com a veia porta e hepatite auto-imune dentre os principais diagnósticos primários de doença hepática. Em cinco casos de pacientes que tinham quadro clínico de insuficiência hepática e hipertensão porta antes do transplante não foi visto cirrose. Estes casos mostraram alterações relacionadas à veia porta, sendo diagnosticado em três deles esclerose hepatoportal e em dois deles fibrose de Symmers. Aspectos anátomo-patológicos detalhados e correlações clínicas destes casos foram apresentados e discutidos. Não há na literatura brasileira relatos de pacientes transplantados com este perfil e na literatura internacional os relatos são escassos.

1. Fígado. 2. Transplante. 3. Patologia. 4. Esclerose hepatoportal

ABSTRACT

FREITAS, JR. Pathological study of ninety five livers of transplanted patients in Bahia State/Brazil between 2001 and 2008. 2009, 79 f Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia/Fundação Oswaldo Cruz/Salvador, 2009.

The first liver transplant was done in Bahia in 2001. It was performed by the Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesseis de Setembro (Portuguese Hospital of Bahia). One hundred and twenty five liver transplants were done in Bahia between 2001 and 2008, 95 of which were done by the Portuguese Hospital's team (76% of all transplants done). The present work described the pathological findings of these 95 liver explants and analyzed in more detail cases of patients transplanted without a primary liver disease diagnosed before the transplant. In this series of cases, 81,91% of patients were male and 18,08% were female. The median age of the transplanted patients was 50,65. Clinical diagnosis before transplant included VHC infection in 34,73%, alcoholic liver disease in 20%, undefined liver disease before transplant in 16,84%, VHB infection in 5,26%, among others. Pathological study revealed cirrhosis in 84 cases and absence of cirrhosis in 10 explants (10,63%) (one explant consisted of a non-function graft, that was excluded from the analysis). Primary liver carcinoma was diagnosed in 22 explants (23,40%), steato-hepatitis was present in 34 explants (36,17%). Pathological study was conclusive regarding liver disease in 75% of cases without a hepatic disease known before transplant. Five cases, from patients with liver failure and portal hypertension before transplant whose explants did not show cirrhosis were deeper discussed; three of them were diagnosed with hepatoportal sclerosis and two were diagnosed with Symmers fibrosis. Pathological aspects with clinical data of these cases were discussed. In Brazilian literature there are no reports of liver-transplanted patients with this profile and there are few international reports as well.

1. Liver 2. Transplant. 3.Pathology. 4. Hepatoportal sclerosis

1. INTRODUÇÃO

O médico patologista tem papel importante na equipe de transplante hepático (Valente *et al.*, 2006) (Hertzler & Millikan, 1991). Sua atuação vai desde o diagnóstico da doença hepática básica pré-transplante por meio de avaliação de biópsia hepática, o diagnóstico de carcinomas hepatocelulares que são biopsiados em casos de pacientes com nódulos suspeitos aos exames de imagem pré-transplante, passando por avaliação pré-transplante do enxerto, avaliação da biópsia pós-reperfusão, estudo do fígado doente e acompanhamento prospectivo por meio de biópsias do fígado implantado. Além do diagnóstico, o estudo anátomo-patológico continua sendo o padrão-ouro de comparação da curva de aprendizagem em relação a métodos de imagem, por exemplo. (Bennett *et al.*, 2002), (Steingruber *et al.*, 2003), (Libbrecht *et al.*, 2002) (Maciel *et al.*, 2006). Em biópsias hepáticas de seguimento pós-transplante, alguns aspectos anátomo-patológicos são marcadores de prognóstico bem estabelecidos, como a presença de infiltrado inflamatório portal e de fibrose na recorrência de lesão hepática em pacientes transplantados com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC). (Valente *et al.*, 2006), (Brouard *et al.*, 2008). Outra importante atuação do patologista é no uso do material obtido nos transplantes para investigação científica, podendo, inclusive, utilizar-se do material para investigação de alterações patológicas peculiares e para a compreensão de mecanismos patogênicos. Informações importantes podem ser obtidas do estudo sistemático dos explantes hepáticos, inclusive da ocorrência de lesões desconhecidas.

O primeiro transplante hepático realizado no Brasil foi no Estado de São Paulo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 1968 (Bacchella & Machado, 2004). O receptor foi um paciente com cirrose e carcinoma hepatocelular avançado, que foi a óbito no sétimo dia pós-operatório. Cinco anos antes,

em 1963, Staltz e cols. realizaram o primeiro transplante hepático mundial na Universidade do Colorado, nos EUA. O paciente foi a óbito no intra-operatório. Quatro anos mais tarde, em 1967, a mesma equipe da Universidade do Colorado realizou o primeiro transplante hepático com sobrevida estendida do receptor.

No Brasil, foi em 1985 que o primeiro transplante hepático com sucesso foi realizado, pela mesma equipe da Universidade de São Paulo. Em 1991, a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo criou o primeiro departamento de busca ativa de órgãos para doação. A partir daí, outras equipes cirúrgicas iniciaram programas de transplante hepático em São Paulo e em outros Estados do Brasil (Mies *et al.*, 2006). Há atualmente no Brasil, 69 equipes habilitadas e reconhecidas pelo Ministério da Saúde para realização de transplante hepático e mais de oito mil procedimentos deste tipo já foram realizados. (<<http://portal.saude.gov.br/saude/>>).

Na Bahia, o primeiro transplante hepático foi feito em 2001. Existem duas equipes autorizadas para realização do procedimento no Estado. Entre 2001 e 2008, cento e vinte e cinco transplantes de fígado foram feitos na Bahia. Segundo dados da Central de Transplantes de Órgãos do Estado de janeiro de 2009, há trezentos e setenta e nove pacientes em lista de espera para transplante hepático. Dentre os outros Estados do país, São Paulo lidera o tamanho da lista, com 3415 pacientes, seguido do Rio de Janeiro com 1110 pacientes em lista, Paraná com 402, Rio Grande do Sul com 389, Pernambuco com 354 e Minas Gerais com 258 pacientes em lista, além de outros Estados. (<<http://portal.saude.gov.br/saude/>>).

O tempo médio de espera por fígado em lista de transplante no Brasil é de 18,8 meses, com mortalidade de 30% dos pacientes durante o período de espera. (Teixeira *et al.*, 2007). Em São Paulo o tempo médio de espera é de 51 meses. No período de 1984 a 2004, o número de transplantes de fígado no Estado de São Paulo aumentou 1,84

vezes, no entanto, a lista de espera para o órgão aumentou 2,71 vezes e o número de óbitos de pacientes na lista de espera aumentou 2,09 vezes. Conclui-se que, mantendo-se as condições atuais nas quais os transplantes hepáticos são feitos, a tendência é que não haja um equilíbrio entre o número de transplantes realizados e a inscrição de novos pacientes em lista (Chaib & Massad, 2005).

Os critérios de distribuição de fígados de doadores mortos para transplante no Brasil foram modificados pela Portaria GM nº 1160 de 29 de maio de 2006, que passou a considerar a gravidade do estado clínico do paciente como critério principal. Anteriormente, prevalecia o critério de cronologia de inscrição em lista de espera pelo órgão. O sistema MELD (Model for End-Stage Liver Disease) de pontuação foi adotado. Este sistema de pontuação leva em consideração os valores de creatinina, bilirrubina total e RNI. Por meio de uma fórmula matemática é calculada uma pontuação que, associada a outros fatores, como compatibilidade do sistema sanguíneo ABO, compatibilidade anatômica e de faixa etária e priorizações (pacientes com insuficiência hepática aguda, anepáticos por trauma ou por não funcionamento primário de enxerto transplantado anteriormente ou com trombose de artéria hepática até sete dias após transplante prévio são priorizados para alocação do órgão) definem a posição do candidato a transplante de fígado na lista de espera. O MELD prediz a mortalidade em três meses de pacientes em lista. O valor mínimo do MELD para inscrição em lista no Brasil é seis. A legislação também alterou os critérios em relação a pacientes com carcinoma hepatocelular irrissecável. Nestes pacientes, a gravidade da doença hepática em si não representa um alto risco de mortalidade em curto período de tempo, no entanto, se não transplantados, há progressão da neoplasia a um ponto não mais curável. (Richard B. Freeman Jr, 2006). No sistema MELD estes pacientes ganham vinte pontos automaticamente e ganham pontos progressivamente a partir do terceiro mês de espera

em lista, ganhando, desta forma, posições na lista. No Brasil foram adotados os critérios de Milão (tumor único de até 5,0cm ou até três nódulos tumorais de até 3,0cm, sem trombose neoplásica no sistema porta) para transplante de pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular. Desta forma, desde a mudança da legislação, houve um aumento do número de pacientes transplantados com carcinoma.

Apesar de ser o país mais populoso da América Latina e o quinto país que mais realiza transplantes em todo o mundo (Mario Abbud-Filho, 2008), o Brasil apresenta uma taxa de apenas 6,0 órgãos de doadores cadáveres por milhão de habitantes por ano, ficando atrás de outros países da América Latina com taxas mais expressivas, como o Uruguai (24,9), Argentina (11,7), Colômbia (9,9) e Chile (9,8). No Canadá, a taxa de doadores de órgão cadáveres por milhão de habitantes foi de 13,5 em 2001, na Austrália de 9,3, nos EUA de 22,6 e na Espanha de 32,5. (Mcalister &Badovinac, 2003). Comparando-se aspectos de doadores e não-doadores de órgãos entre usuários do Sistema Único de Saúde de uma cidade do Estado de São Paulo, mostrou-se que a intenção de doar órgãos está relacionada com maior o grau de escolaridade, menor grau de analfabetismo, maior grau de informação relacionado a transplantes em geral e com o maior conhecimento sobre o conceito de morte encefálica. (Sasso-Mendes *et al.*, 2008).

Na Bahia, segundo dados do Registro Brasileiro de Transplantes de 2003 a 2007 (Registro Brasileiro de Transplantes, 2007), a recusa familiar foi a maior causa da não doação de órgãos dentre os potenciais doadores, em média, de 40,66% dos casos, enquanto a contra-indicação médica foi a responsável pela não doação de órgãos em média, de 31,40% dos casos no mesmo período. Levando-se em consideração os dados de todo o país, diferente do que ocorreu na Bahia, a contra indicação médica para doação superou a recusa familiar.

Em países que iniciaram o programa de transplante hepático na década de 80, a sobrevida dos pacientes transplantados em 10 anos chega a 72% (Aberg *et al.*, 2009). Na Europa, a sobrevida dos transplantados de fígado em cinco anos é de 71% para pacientes transplantados entre 1995 e 2000. Nos EUA, os pacientes que receberam o primeiro transplante hepático entre 1997 e 2004 tiveram sobrevida de um ano de 87,7% e de cinco anos de 74,4% (Van Der Meulen *et al.*, 2007). Em relação à qualidade de vida, um inquérito demonstrou que pacientes transplantados, incluindo pacientes com até dez anos pós-transplante, apresentam qualidade de vida relacionada à saúde apenas discretamente inferior ao da população geral, quando ajustados por idade e sexo. Além disso, os pacientes se definiram como mais dispostos para o trabalho e nesta série, 43% dos transplantados estavam empregados após o transplante. Quanto mais jovem o paciente, mais precoce é a volta à atividade laboral. (Aberg *et al.*, 2009). No Brasil há poucos estudos publicados relacionados à sobrevida de pacientes transplantados do fígado. Em um estudo de uma série do Estado de São Paulo, a sobrevida pós transplante no primeiro ano foi de cerca de 67%. (Castro *et al.*, 2008).

Como já referido, o estudo dos fígados explantados de pacientes transplantados tem importância na confirmação e qualificação da doença hepática de base pré-transplante e influencia no segmento clínico dos pacientes, no tipo de imunossupressão a ser empregada e na vigilância quanto à recorrência de carcinoma hepatocelular ou da doença de base, por exemplo. Além disso, o estudo dos explantes hepáticos tem importância do ponto de vista epidemiológico na medida em que fornece dados referentes à etiologia das doenças hepáticas de base. Nos casos de pacientes transplantados sem etiologia conhecida da doença hepática básica (criptogênicos), o estudo do explante hepático pode ser elucidativo e contribuir também para a curva de aprendizagem da equipe médica.

Em séries brasileiras, a infecção pelo VHC e a doença alcoólica do fígado, isoladas ou em associação, são as principais causas de doença hepática de pacientes transplantados (Maciel *et al.*, 2006) (Castro *et al.*, 2008). Nos EUA, a infecção pelo VHC e a doença alcoólica também lideram as causas de doença hepática terminal (Ahmad *et al.*, 2007). Em outra série de casos americana, a infecção pelo VHB aparece como uma das causas principais de doença hepática em pacientes em lista. (Duffy *et al.*, 2007a) (Island *et al.*, 2005). No Reino Unido e Irlanda, além da infecção pelo VHC e a doença alcoólica do fígado, a cirrose biliar primária e a hepatite auto-imune também foram causas frequentes de doença hepática terminal (Van Der Meulen *et al.*, 2007).

O presente trabalho apresenta uma análise sistemática dos aspectos patológicos de fígados explantados de pacientes submetidos a transplante hepático na Bahia no período de 2001 a 2008. É interessante assinalar que nesta casuística inicial, cerca de 17% dos pacientes foram transplantados sem que a doença básica hepática tivesse sido esclarecida. Curiosamente, 5% dos pacientes, com hipertensão portal e insuficiência hepática, não mostraram cirrose aos exames macro e microscópico do fígado.

2. OBJETIVOS

O objetivo da presente dissertação é, a partir do estudo dos explantes hepáticos, avaliar as doenças básicas que levaram à indicação do transplante, com descrição das peculiaridades anátomo-patológicas e de co-morbidades. Espera-se contribuir na definição diagnóstica de casos considerados criptogênicos. Supõe-se que particularidades podem ocorrer em pacientes aqui transplantados e que possam contribuir para a compreensão do quadro nosológico regional. Será feito estudo detalhado de cinco fígados explantados, que ao exame anátomo-patológico não apresentaram cirrose. Esses cinco pacientes transplantados apresentavam hipertensão portal grave e quadro de insuficiência hepática antes do transplante.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 EXPLANTES HEPÁTICOS

Os fígados explantados foram todos provenientes de pacientes transplantados pela equipe de transplantes da Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesseis de Setembro (Hospital Português da Bahia). Os fígados retirados dos pacientes receptores de órgão foram imediatamente acondicionados em gelo, em recipientes térmicos e encaminhados ao Laboratório de Patologia e Bio-Intervenção (LPBI) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM).

Após registro rotineiro no Serviço de Histotecnologia do CPqGM, os fígados foram encaminhados para avaliação macroscópica, com os seguintes procedimentos:

- a) Pesagem em balança eletrônica de precisão.
- b) Tomada de três medidas, nos três maiores eixos.
- c) Avaliação da superfície externa.
- d) Avaliação da patência de vasos do hilo hepático e vasos supra-hepáticos e das vias biliares.
- e) Retirada de vesícula biliar, quando presente.
- f) Seccionamento no sentido súpero-inferior, com fatias medindo 0,5cm e observação da superfície de corte, com descrição de aspectos da superfície, cor, tamanho de nódulos, presença de tumorações, avaliação de macronódulos.
- g) Caracterização e medida de tumorações e/ou macronódulos, quando encontrados.
- h) Fixação das fatias de fígado em formol a 10% durante 18-24h.
- i) Documentação fotográfica do fígado e de lesões, quando encontradas.

- j) Representação do parênquima, com amostras de áreas do fígado centrais, intermediárias e periféricas e de lesões encontradas e encaminhamento para processamento histológico.

Após o processamento histológico, por meio de desidratação etílica progressiva, substituição por xilol, impregnação e inclusão em parafina. Os cortes histológicos com 3-5µm de espessura em lâminas de vidro foram corados por hematoxilina e eosina, pela técnica de Perls do azul da Prússia para demonstração de ferro, pela impregnação pela prata segundo Gomori para fibras reticulínicas, pelo sítius vermelho contra-corado com hematoxilina para fibras colágenas, pelo ácido periódico de Schiff (PAS) sem ou com diastase (PAS-D) conforme os protocolos do Laboratório de Histotecnologia do CPqGM.

3.2 AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA E CLÍNICO-PATOLÓGICA

A avaliação das lâminas histológicas foi feita por dois patologistas, um deles experiente em patologia hepática, em microscópio óptico para múltiplos observadores. Quando houve discordância, o caso foi avaliado por um terceiro patologista também experiente em patologia hepática. Os dados clínicos foram obtidos por revisão dos prontuários dos pacientes e discussão dos casos com a equipe clínico-cirúrgica de transplantes hepáticos.

3.3 CRITÉRIOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA

Os critérios utilizados para a avaliação das hepatites crônicas virais foram os critérios definidos pela Sociedade Brasileira de Patologia (Gayotto, 2000). Esses incluem grau de fibrose, graduação de infiltrado inflamatório portal, graduação da

atividade necro-inflamatória de interface e atividade necro-inflamatória no parênquima. Os critérios adotados para a caracterização das esteato-hepatites foram os critérios de Brunt e cols. (Brunt, 2001) (Brunt *et al.*, 1999) associados aos critérios da Sociedade Brasileira de Patologia (Clube de Patologia Hepática SBP, dado não publicado), que consistem em graduar grau de fibrose, grau de esteatose, grau de balonização hepatocelular e inflamação. A classificação e nomenclatura dos carcinomas hepatocelulares e dos nódulos displásicos foram baseadas na classificação de Kojiro e cols. (Kojiro, 2005).

3.4 REAÇÕES DE IMUNO-HISTOQUÍMICA

Em dois casos, que apresentavam carcinoma primário do fígado foi feito estudo imuno-histoquímico para confirmação do tipo histológico da neoplasia. As lâminas com cortes selecionados foram desparafinizadas por banhos em xilol, e hidratadas progressivamente em concentrações decrescentes de álcool e submetidas a calor úmido (temperatura entre 80-90°C) em vaporizador por 30 minutos para recuperação antigênica. Em seguida, foi feito o bloqueio da peroxidase endógena com uma solução de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 3,0%, por 10 minutos. Em seguida, foi realizado o bloqueio de ligações inespecíficas, utilizando leite desnatado 10% em água destilada por 30 minutos e foram adicionados os anticorpos primários (Tabela 1): CK-7, clone OV-TL 12/30, DAKO (concentração de 1:300); CK-20, clone KS20.8, DAKO (concentração de 1:250); CK-19, clone RCK108, DAKO (concentração de 1:15); CA19.9, clone TA888, ZYMED (concentração de 1:50); CEA poli, policlonal, DAKO (concentração de 1:2500); Hep-Par1, clone OCH1E5, DAKO (concentração de 1:150); por, no mínimo, 2 horas à temperatura ambiente ou 18 horas à 4°C. Após a incubação, foram feitas lavagens com PBS/Tween 0,1% (2X de 5 minutos) e as lâminas foram incubadas com o polímero conjugado HRP ZYMED por 30 minutos à temperatura

ambiente. As lâminas foram novamente lavadas com PBS/Tween 0,1% (2X de 5 minutos). Em seguida, as lâminas foram submetidas à revelação, utilizando a solução reveladora DAB Cromogen, DAKO. Após a revelação, as lâminas foram lavadas em água corrente e em água destilada, contra-coradas com hematoxilina de Harris e montadas com bálsamo do Canadá.

Anticorpo	Fabricante	Clone	Diluição
CK-7	DAKO	OV-TL 12/30	1:300
CK-19	DAKO	RCK108	1:15
CK-20	DAKO	KS20.8	1:250
CA19.9	ZYMED	TA888	1:50
CEA poli	DAKO	policlonal	1:2500
Hep-Par1	DAKO	OCH1E5	1:150

Tabela 1 – Anticorpos utilizados para estudo imuno-histoquímico de duas neplasias.

3.5 DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

A documentação fotográfica macroscópica dos casos foi feita com uma câmera fotográfica marca SONY, modelo DSCH9. A documentação fotográfica da microscopia foi feita utilizando microscópio Olympus BX41 acoplado à câmera fotográfica Media Cybernetics PL-A662 Evolution LC, utilizando o sistema de captura de imagens ImagePro Plus 6.0.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística (estatística descritiva – cálculo de média, mediana) foi feita utilizando o programa BioEstat 4.0.

4. RESULTADOS

4.1 - DADOS GERAIS

Dos noventa e cinco fígados explantados na Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesseis de Setembro, um explante consistiu em um enxerto não funcionante de um paciente previamente transplantado. Desta forma, no período de 2001 a 2008, noventa e cinco explantes de noventa e quatro pacientes transplantados pela equipe da Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesseis de Setembro foram estudados no CPqGM. A figura 1 mostra a distribuição anual do número de casos em relação ao total de transplantes no período de 2001 a 2008. Observa-se que houve um aumento significativo do número de transplantes realizados nos anos de 2007 e 2008. Em 2001 foram recebidos dois explantes (2,10%), em 2002, cinco (5,26%), em 2003, quatro (4,21%), em 2004, onze (11,58%), em 2005, dez (10,52%), em 2006, nove (9,47%), em 2007, vinte e nove (30,52%) e em 2008, vinte e cinco (26,31%) (Figura 1).

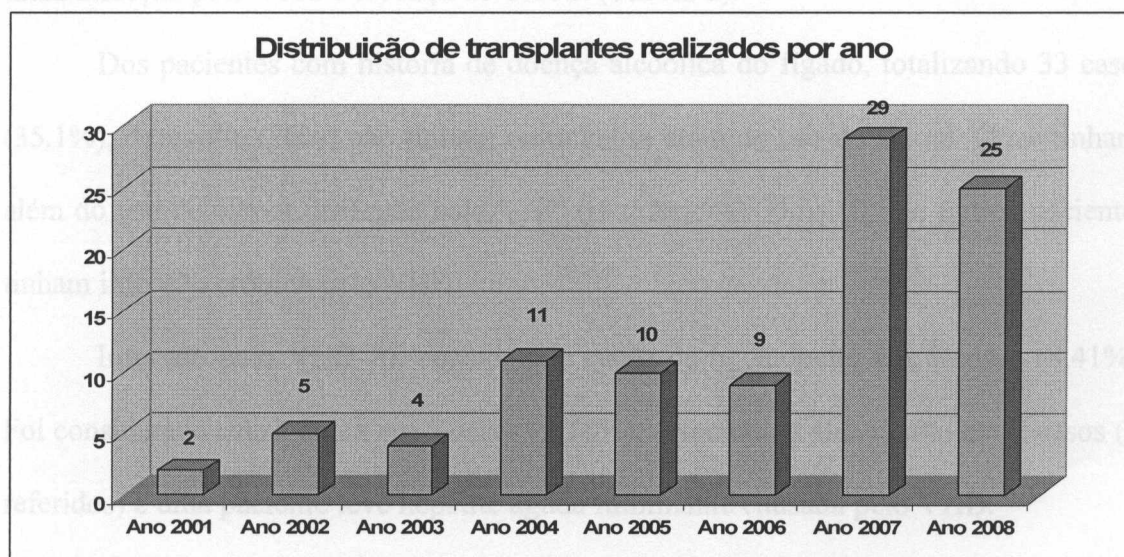


Figura 1 – Distribuição do número de transplantes hepáticos realizados por ano. Nota-se que mais da metade dos transplantes realizados pela equipe ocorreram nos anos de 2007 e 2008.

Em relação ao gênero, a maioria dos pacientes era do sexo masculino. Setenta e sete explantes foram de pacientes do sexo masculino (81,91%) e dezessete de pacientes

do sexo feminino (18,08%). A média de idade dos transplantados foi de $50,65 \pm 11,45$ anos e a mediana foi de 52 anos (idade mínima de 23 anos e idade máxima de 70 anos). Entre os transplantados masculinos, a média de idade foi de $51,38 \pm 9,8$ anos e a mediana foi de 52 anos (idade mínima de 26 anos e idade máxima de 67 anos). Entre os transplantados do sexo feminino, a média de idade foi de $47,35 \pm 17,03$ anos e a mediana foi de 55 anos (idade mínima de 23 anos e idade máxima de 70 anos).

4.1.1- Diagnósticos Clínicos

A principal causa de doença hepática foi a infecção crônica pelo VHC, correspondendo a 47,87% de todos os casos. Em seguida, foi a doença alcoólica do fígado, presente em 33 casos, equivalendo a 35,10% do total de casos.

Em detalhe, 33 (34,73%) pacientes tinham diagnóstico de hepatopatia relacionada apenas à infecção crônica pelo VHC; outros 11 (11,57%) tinham referência de infecção crônica pelo VHC associado a alcoolismo e um outro paciente (1,05%) tinha infecção pelo VHC e Doença de Caroli. (Tabela 2).

Dos pacientes com história de doença alcoólica do fígado, totalizando 33 casos (35,1%), dezenove (20%) não tinham outra causa além do uso de álcool. Onze tinham, além do uso de álcool, infecção pelo VHC (já referidos). Dois (2,1%) outros pacientes tinham infecção crônica pelo VHB.

Infecção pelo VHB foi considerada causa de hepatopatia em 8 casos (8,41%). Foi considerada causa única em 5 casos (5,26%), associado a alcoolismo em 2 casos (já referidos) e uma paciente teve hepatite aguda fulminante causada pelo VHB.

Dois casos tinham hepatite auto-imune (2,1%), um paciente (1,05%) tinha colangite esclerosante primária (CEP), um caso (1,05%) tinha doença de Budd-Chiari, um caso (1,05%) tinha hemocromatose e outro caso tinha Doença de Caroli (já

referido). Hepatite fulminante tóxica foi a causa de transplante em um caso (1,05%), associado ao uso de chá.

Informação interessante nesta série é que 16 pacientes (16,84%) não tinham uma etiologia estabelecida para sua doença hepática. A tabela 3 mostra a distribuição de pacientes em relação a sexo e idade entre as principais etiologias de doença hepática.

Etiologia da doença hepática pré-transplante	Número de Explantes	Percentual
VHC	33	34,73%
Doença alcoólica	19	20%
Etiologia não definida	16	16,84%
VHC e Doença alcoólica	11	11,57%
VHB	5	5,26%
VHB e Doença alcoólica	2	2,1%
Auto-imune	2	2,1%
VHC e Doença de Caroli	1	1,05%
VHB fulminante	1	1,05%
Hemocromatose	1	1,05%
Colangite esclerosante primária	1	1,05%
Budd-Chiari	1	1,05%
Hepatite fulminante por uso de chá	1	1,05%
Enxerto não funcionante	1	1,05%
Total	95	100%

Tabela 2 – Etiologia da doença hepática pré-transplante.

Etiologia	Masculino (%)	Feminino (%)	Mediana de Idade
VHC	28 (84,84)	5 (15,15)	53
Doença alcoólica	19 (100)	---	55
Etiologia não definida	9 (56,25)	7 (43,75)	54
VHC e Doença alcoólica	11 (100)	---	51
VHB crônico	5 (100)	---	46
VHB e Doença alcoólica	2 (100)	---	43,5
Auto-imune	---	2 (100)	32
VHC e Doença de Caroli	1 (100)	---	33
VHB fulminante	---	1 (100)	55

Tabela 3 – Principais etiologias de doença hepática, distribuição em relação ao sexo e idade (mediana).

4.1.2 - Avaliação anátomo-patológica:

Dos 94 explantes avaliados nesta série (o enxerto não funcionante foi excluído da análise), o estudo anátomo-patológico mostrou cirrose em 84 casos. Em 10 fígados não havia cirrose (10,63% da amostra). (Quadro 1). Carcinoma foi diagnosticado em 22 fígados (23,40% da amostra). Sobrecarga de ferro foi um achado freqüente, presente em 40 explantes (42,55% da amostra). Outros achados freqüentes foram balonização hepatocelular, corpúsculos de Mallory, associados ou não a esteatose e fibrose peri-sinusoidal, que levaram ao diagnóstico de esteato-hepatite em 34 explantes (36,17% da amostra). Excluindo-se a história de consumo de álcool, este diagnóstico foi dado em 13 explantes (13,82% da amostra). Trombose de veia porta foi identificada em onze explantes (11,7% da amostra). Nos itens que se seguem os grupos serão mais bem caracterizados de acordo com aspectos anátomo-patológicos, com correlações clínicas quando necessário.

Explantes com cirrose	84 (89,37%)	32 (38,09%)-VHC 19 (22,61%)- DAF 12 (14,28%)- Etiologia não definida 11 (13,09%)- VHC + DAF 5 (5,95%)- VHB 2 (2,38%)- Autoimune 1 (1,19%)- VHB +DAF 1 (1,19%)- Hemocromatose 1(1,19%)- Budd-Chiari
Explantes sem cirrose	10 (10,63%)	4 (40%)- Etiologia não definida 1 (10%)- VHB+DAF 1 (10%)- VHC+Caroli 1 (10%)-VHC 1 (10%)- CEP 1 (10%)- Hepatite fulminante VHB 1 (10%)- Hepatite fulminante tóxica
Enxerto não funcionante	1	-----

Quadro 1. Explantes com e sem cirrose. Distribuição quanto a etiologia.

4.2 – EXPLANTES HEPÁTICOS DE PACIENTES COM ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA DE BASE NÃO DEFINIDA.

Dezesseis fígados (17,02%) foram provenientes de pacientes com doença hepática de etiologia não definida antes do transplante. Destes, nove (56,25%) eram do sexo masculino e sete (43,75%) do sexo feminino. A média de idade de todos os pacientes deste grupo foi de $48,25 \pm 14,83$ anos, com mediana de 54 anos (idade mínima de 25 anos e idade máxima de 65 anos). Entre os homens a média de idade foi de $49 \pm 13,82$ anos e a mediana foi de 52 anos (idade mínima de 26 anos e idade máxima de 65 anos). Entre as mulheres a média de idade foi de $47,35 \pm 17,03$ anos, com mediana de 55 anos (idade mínima de 25 anos e idade máxima de 64 anos).

Foi possível conclusão diagnóstica com estudo anátomo-patológico do enxerto, em 12 casos desta série (75%). (Tabela 4). Não havia cirrose em quatro fígados dos pacientes deste grupo, todos com lesões de espaço porta/veia porta. (Quadro 2).

Casos sem hepatopatia definida pré-transplante - 16 casos	Com cirrose – 12 casos	Doença biliar	CEP	1 caso
			Cirrose biliar ductopênica	2 casos
			Esteato-hepatite	3 casos
			Hepatite autoimune	1 caso
			Doença de Wilson	1 caso
			Sem diagnóstico definido após estudo anátomo-patológico	4 casos
	Sem cirrose – 4 casos	Alterações da veia porta/ espaço porta	4 casos	

Quadro 2 – Casos sem etiologia definida pré-transplante. Distribuição dos casos pós estudo anátomo-patológico. Correlação com presença ou não de cirrose

Esteato-hepatite foi o diagnóstico dado em três fígados (18,75%) deste grupo após o estudo anátomo-patológico. Um fígado foi de uma paciente de 64 anos, com esteatose macrovacuolar e microvacuolar moderadas, balonização hepatocelular moderada, corpúsculos de Mallory e megamitocôndrias. Havia ainda discreto infiltrado inflamatório mononuclear septal, sem atividade de interface. A paciente tinha história de *diabetes mellitus* insulino-dependente e hipertensão arterial desde cinco anos antes do transplante. O índice de massa corporal era de 29,8 kg/m². O outro fígado foi de um paciente masculino de 65 anos, também com cirrose, com moderada esteatose macrovacuolar e microvacuolar, com discreta balonização, corpúsculos de Mallory, megamitocôndrias e pseudo-inclusões nucleares de glicogênio, com critérios, portanto, de esteato-hepatite. O paciente também era diabético e hipertenso antes do transplante, com índice de massa corporal normal, de 18,9 kg/m². O terceiro paciente com diagnóstico de esteato-hepatite no explante foi um paciente de 65 anos. O fígado apresentava cirrose, com moderada esteatose macrovacuolar, moderada balonização hepatocelular e corpúsculos de Mallory. Havia também neste fígado duas lesões de carcinoma hepatocelular. Este paciente também era diabético e hipertenso antes do transplante, além de apresentar obesidade, com índice de massa corporal de 33,0 kg/m². Portanto, esses três casos são típicos de esteato-hepatite com evolução para cirrose em pacientes com *diabetes mellitus*.

Cirrose de padrão biliar foi o diagnóstico anátomo-patológico em três dos dezesseis fígados de pacientes deste grupo. Colangite esclerosante primária foi o diagnóstico dado em um fígado de um paciente masculino de 57 anos. Havia ductos biliares com fibrose concêntrica em torno, alguns ductos dilatados com epitélio atrófico e cicatrizes fibrosas correspondentes a ductos biliares destruídos e cicatrizados. Os

septos fibrosos apresentaram moderado infiltrado inflamatório mononuclear. Este paciente não tinha história de doença inflamatória intestinal.

Cirrose de padrão biliar ductopênica foi diagnosticada em dois casos. Estes fígados tinham redução de mais de 50% dos ductos biliares originais. Uma paciente era do sexo feminino de 25 anos e um paciente era do sexo masculino de 35 anos. No seguimento clínico anterior ao transplante, ambos apresentavam enzimas colestáticas elevadas. No caso do paciente masculino, havia intensa bilirrubinostase intra-hepatocitária, sem proliferação ductular associada. Este paciente tinha uma irmã transplantada em São Paulo, cujo laudo anátomo-patológico do explante hepático foi cirrose de padrão biliar. No caso da paciente feminina, o explante apresentava intensa bilirrubinostase intra-hepatocitária e canalicular, com proliferação ductular associada.

Cirrose sugestiva de etiologia auto-imune foi diagnosticada em um fígado de um paciente deste grupo. Este fígado mostrou cirrose estabelecida, com intenso infiltrado inflamatório mononuclear septal, com moderada atividade de interface, com grande quantidade de plasmócitos, por vezes formando “lençóis de plasmócitos”. Havia também neste caso, dúctulos biliares permeados por células inflamatórias, com alterações degenerativas do epitélio, além de discreta sobrecarga de ferro em hepatócitos e em células de Kupffer. O paciente era masculino, com 56 anos. Este paciente não apresentou auto-anticorpos em exames prévios ao transplante, trata-se possivelmente de um caso de hepatite auto-imune com auto-anticorpos negativos.

Em um dos casos deste grupo, de um paciente masculino de 26 anos, foi evidenciada cirrose, com numerosos hepatócitos, sobretudo nas áreas peri-septais, com intensa balonização e com numerosos corpúsculos de Mallory, sugestivo de Doença de Wilson. Na investigação clínica foi feito exame oftalmológico na procura de anéis de Kayser-Fleischer, que foi negativo. Não foi feita pesquisa de cobre urinário. Os demais

marcadores clínico-laboratoriais deste paciente não foram elucidativos quanto à doença hepática de base.

Em quatro casos de pacientes deste grupo não foi possível, pelo estudo anátomo-patológico do explante, definir a causa da doença hepática de base pré-transplante. Os quatro fígados foram de pacientes do sexo feminino, todos com cirrose. Dois fígados mostraram cirrose macronodular, um deles, de uma paciente de 30 anos, apresentava mínimo infiltrado inflamatório mononuclear septal sem atividade de interface. O outro fígado, de uma paciente de 33 anos, mostrou discreto infiltrado inflamatório mononuclear septal, com discreta atividade de interface. Este fígado ainda apresentou áreas de necrose de hepatócitos em zonas 3. As duas pacientes tinham investigação clínica pré-transplante não definidoras de diagnóstico. Um outro fígado deste grupo foi de uma paciente de 56 anos, que mostrou cirrose micronodular, com discreto infiltrado inflamatório mononuclear septal, sem atividade de interface. O outro fígado deste grupo foi de uma paciente de 62 anos, que mostrou cirrose mista, com moderado infiltrado inflamatório mononuclear septal, com moderada atividade de interface. Carcinoma hepatocelular multifocal foi ainda diagnosticado neste fígado.

Em quatro fígados de pacientes transplantados com etiologia não definida da doença hepática de base antes do transplante não foi evidenciada cirrose. Estes casos mostraram alterações da veia porta e dos espaços-porta e serão mais bem caracterizados no item 4.3.

Sexo	Idade (anos)	Presença de cirrose	Anátomo - patológico de explante elucidativo	MELD	Diagnóstico anátomo-patológico do explante
Masc	65	Sim	Sim	16	Esteato-hepatite
Masc	65	Sim	Sim	13	Esteato-hepatite
Fem	64	Sim	Sim	17	Esteato-hepatite
Masc	57	Sim	Sim	13	Cirrose de padrão biliar, consistente com CEP
Fem	25	Sim	Sim	20	Cirrose de padrão biliar, ductopênica
Masc	35	Sim	Sim	15	Cirrose de padrão biliar, ductopênica
Masc	56	Sim	Sim	15	Cirrose de etiologia auto-imune
Masc	26	Sim	Sim	21	Cirrose por Doença de Wilson
Fem	61	Não	Sim	17	Alteração em veia porta
Masc	36	Não	Sim	07	Alteração em veia porta
Masc	49	Não	Sim	16	Alteração em veia porta
Masc	52	Não	Sim	12	Alteração em veia porta
Fem	30	Sim, macronodular	Não	11	-----
Fem	62	Sim, mista	Não	14	-----
Fem	56	Sim, micronodular	Não	08	-----
Fem	33	Sim, macronodular	Não	24	-----

Tabela 4 – Pacientes com diagnóstico de doença hepática de base não definido antes do transplante - correlação com estudo anátomo-patológico.

4.3 - EXPLANTES HEPÁTICOS COM ALTERAÇÕES DOS ESPAÇOS PORTA/VEIA PORTA, SEM CIRROSE

Em cinco dos dez casos sem cirrose desta série foram observadas lesões de veia porta. Quatro fígados eram de pacientes que foram transplantados sem diagnóstico

definido da doença hepática de base e um fígado foi de um paciente com história de infecção pelo VHB e consumo de álcool. Estes fígados apresentaram alterações do espaço-porta/veia porta. Todos os pacientes transplantados neste grupo tinham evolução clínica de pacientes com doença crônica hepática avançada, apresentando, além da hipertensão portal, evidências de insuficiência hepática (Tabela 5).

Caso	Child-Pugh Score	MELD	Ascite	Varizes de esôfago	Encefalopatia Hepática
1* (Fem, 61 a)	C	17	Sim	Sim	Sim
2** (Masc, 50 a)	B	7	Sim	Sim	Sim
3# (Masc, 36 a)	B	7	Sim	Sim	Não
4 ^f (Masc, 49 a)	C	16	Sim	Sim	Não
5 ^Δ (Masc, 52 a)	B	12	Sim	Sim	Sim

Tabela 5 – Dados clínicos de pacientes transplantados com alterações de veia porta/ espaço porta, sem cirrose. *Paciente com eritema palmar e aranhas vasculares ao exame clínico. ** Paciente com sete episódios de hemorragia digestiva alta e três episódios de encefalopatia hepática. # Paciente com dois episódios de hemorragia digestiva alta. ^f Paciente com ascite de difícil controle. ^Δ Paciente com ascite refratária e um episódio de encefalopatia hepática grave.

4.3.1- Caso um:

O fígado do caso um, de uma paciente de 61 anos, mostrou espaços-porta de grande e médio calibres alargados por fibrose, por vezes com septos fibrosos finos que terminavam abruptamente no parênquima, incompletos. Nestes espaços-porta, havia obliteração do ramo da veia porta, com camada muscular dissociada por fibrose. Havia ainda proliferação de pequenos vasos. Em alguns destes espaços porta de maior calibre havia acentuado espessamento fibroso da camada íntima das veias porta. Nos espaços porta de pequeno e médio calibre, frequentemente não se observou ramo da veia porta, ou quando este era presente, tinha calibre muito reduzido em relação à artéria. O parênquima da região subcapsular deste fígado mostrou atrofia de hepatócitos, com aproximação de estruturas vasculares. Outro achado neste fígado foram algumas

estruturas calcificadas, refringentes em espaços-porta, sugestivas de restos de ovos de *Schistosoma mansoni*. Não havia granulomas. Havia no parênquima várias áreas de hiperplasia nodular regenerativa de hepatócitos, congestão e dilatação sinusoidal, com atrofia das traves hepáticas. Neste caso foi dado o diagnóstico de esclerose hepatoportal (venopatia portal obliterativa). (Figura 2). Esta paciente tinha história de infecção pelo *S. mansoni*, tendo sido tratada 35 anos antes do transplante, além de ter sido esplenectomizada 31 anos antes do transplante. No entanto, o estudo anátomo-patológico não mostrou fibrose de Symmers. Clinicamente, ela apresentava varizes de esôfago, ascite, edema de membros inferiores, icterícia, episódios de encefalopatia hepática, eritema palmar e aranhas vasculares.

4.3.2 - Caso dois:

O segundo caso foi de um paciente de 50 anos, que tinha o diagnóstico de infecção pelo VHB, além de consumo de álcool e apresentava quadro clínico de doença hepática avançada, com ascite, edema de membros inferiores, esplenomegalia, vários episódios de hemorragia digestiva alta e três episódios de encefalopatia. No entanto, o estudo anátomo-patológico deste fígado não apresentou cirrose, nem hepatite crônica, nem evidências de esteato-hepatite. Os espaços-porta apresentaram discreto a moderado alargamento fibroso. Foi identificado ramo de médio calibre da veia porta com acentuado espessamento fibroso da camada íntima, com dissociação da camada muscular da veia por fibrose. Já nos espaços-porta de pequeno e médio calibre, chamava atenção a ausência de ramo de veia porta, ou quando esta estava presente tinha calibre muito reduzido em relação à artéria hepática. Neste fígado havia alguns septos intralobulares, atrofia de hepatócitos na região subcapsular com aproximação de estruturas vasculares e hiperplasia nodular de hepatócitos no parênquima. Neste caso

também foi dado o diagnóstico de esclerose hepatoportal (venopatia portal obliterativa). (Figura 3).

4.3.3- Caso três:

O terceiro caso foi de um paciente masculino de 36 anos, cujo explante também não apresentou cirrose. Clinicamente, este paciente apresentava ascite, edema de membros inferiores, esplenomegalia, varizes de esôfago, com episódios de hemorragia digestiva alta e icterícia. Os espaços-porta de médio calibre apresentaram discreto alargamento fibroso e frequentemente apresentavam veia porta de calibre reduzido em relação à artéria, com espessamento fibroso da camada íntima e dissociação da camada muscular por fibrose. Havia também proliferação angiomatóide de pequenos vasos. Nos espaços-porta de médio e pequeno calibre frequentemente não havia ramo da veia porta, ou quando presente, este apresentava calibre reduzido em relação ao ramo da artéria hepática. No parênquima, havia numerosos focos de hiperplasia nodular de hepatócitos, com atrofia do parênquima interveniente. Havia ainda múltiplos focos de dilatação e congestão de sinusóides, com atrofia das traves hepáticas e atrofia de hepatócitos na região subcapsular, com aproximação de estruturas vasculares e presença de septos intralobulares. Neste caso foi dado o diagnóstico de esclerose hepatoportal (venopatia portal obliterativa não esquistossomótica). (Figura 4).

4.3.4 - Casos quatro e cinco:

Os fígados dos quarto e quinto casos mostraram aspectos morfológicos consistentes com fibrose de Symmers com granulomas contendo restos de ovos de *S. mansoni*. Os explantes dos dois pacientes mostraram alargamento fibroso dos espaços-porta, com formação de septos incompletos que partiam dos espaços porta. Em muitos

espaços porta não se identificou ramo da veia porta. Em outros, a veia porta apresentou intensa redução do calibre em relação à artéria hepática, com dissociação da parede muscular por fibrose. As paredes da artéria hepática mostraram hipertrofia. Havia também proliferação angiomatóide de pequenos vasos. No fígado do paciente cinco também foi evidenciada trombose parietal organizada de ramo de veia porta (evidenciada também em exame de imagem pré-transplante) e áreas de dilatação e congestão sinusoidal, com atrofia das traves hepáticas. Nos dois fígados havia atrofia do parênquima subcapsular hepático, com aproximação de estruturas vasculares. Em ambos os casos foi dado o diagnóstico de fibrose de Symmers. (Figuras 5 e 6 e Tabelas 6,7 e 8). Clinicamente, o paciente 4 apresentava ascite de difícil controle, com peritonite bacteriana espontânea, varizes de esôfago com hemorragia digestiva alta e esplenomegalia. Um ano antes do transplante, este paciente foi submetido a procedimento para realização de um shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular (TIPPS), na tentativa de atenuar os sintomas relacionados à hipertensão portal. O paciente 5 apresentou antes do transplante ascite refratária, necessitando de paracentese quinzenalmente, varizes de esôfago, com hemorragia digestiva alta. Este paciente tinha história de encefalopatia hepática, entrando em coma hepático em uma ocasião.

Caso	Child-Pugh Score	MELD	Diagnóstico anátomo-patológico do explante
1 (Fem, 61 a)	C	17	Esclerose hepato-portal
2 (Masc, 50 a)	B	7	Esclerose hepato-portal
3 (Masc, 36 a)	B	7	Esclerose hepato-portal
4 (Masc, 49 a)	C	16	Fibrose de Symmers
5 (Masc, 52 a)	B	12	Fibrose de Symmers

Tabela 6 – Dados clínicos de pacientes transplantados com alterações de veia porta/ espaço porta, sem cirrose e diagnóstico anátomo-patológico do explante.

Alteração	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Fibrose portal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Septos incompletos a partir do espaço porta	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Fibrose de Symmers	Não	Não	Não	Sim	Sim
Espaços porta hipoplásicos, sem veia porta (espaços porta menores)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Septos fibrosos intralobulares	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hiperplasia nodular do parênquima	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Atrofia do parênquima subcapsular com alteração nodular/aproximação de estruturas portais	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Granulomas com restos ovulares de <i>S.mansoni</i>	Não	Não	Não	Sim	Sim
Inflamação portal	Discreta	Não	Não	Não	Não

Tabela 7 – Resumo de aspectos anátomo-patológicos – alterações nos espaços-porta e no parênquima.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Espessamento fibroso da íntima de veias porta de médio/grande calibre	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Dissociação da camada muscular das veias porta de médio/grande calibre por fibrose	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Proliferação angiomatóide de pequenos vasos em espaços porta de grande calibre	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Obliteração/estenose das veias porta de calibre menor	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hiperplasia da camada muscular da VP (médio e grande calibre)	Não	Não	Não	Não	Não
Trombose VP	Não	Não	Não	Sim	Não
Hipertrofia de ramos da artéria hepática	Não	Não	Não	Sim	Sim
Vasos anômalos peri-portais	Não	Não	Não	Não	Não
Vasos anormais no parênquima	Não	Não	Não	Não	Não

Tabela 8 – Resumo de aspectos anátomo-patológicos – alterações vasculares.

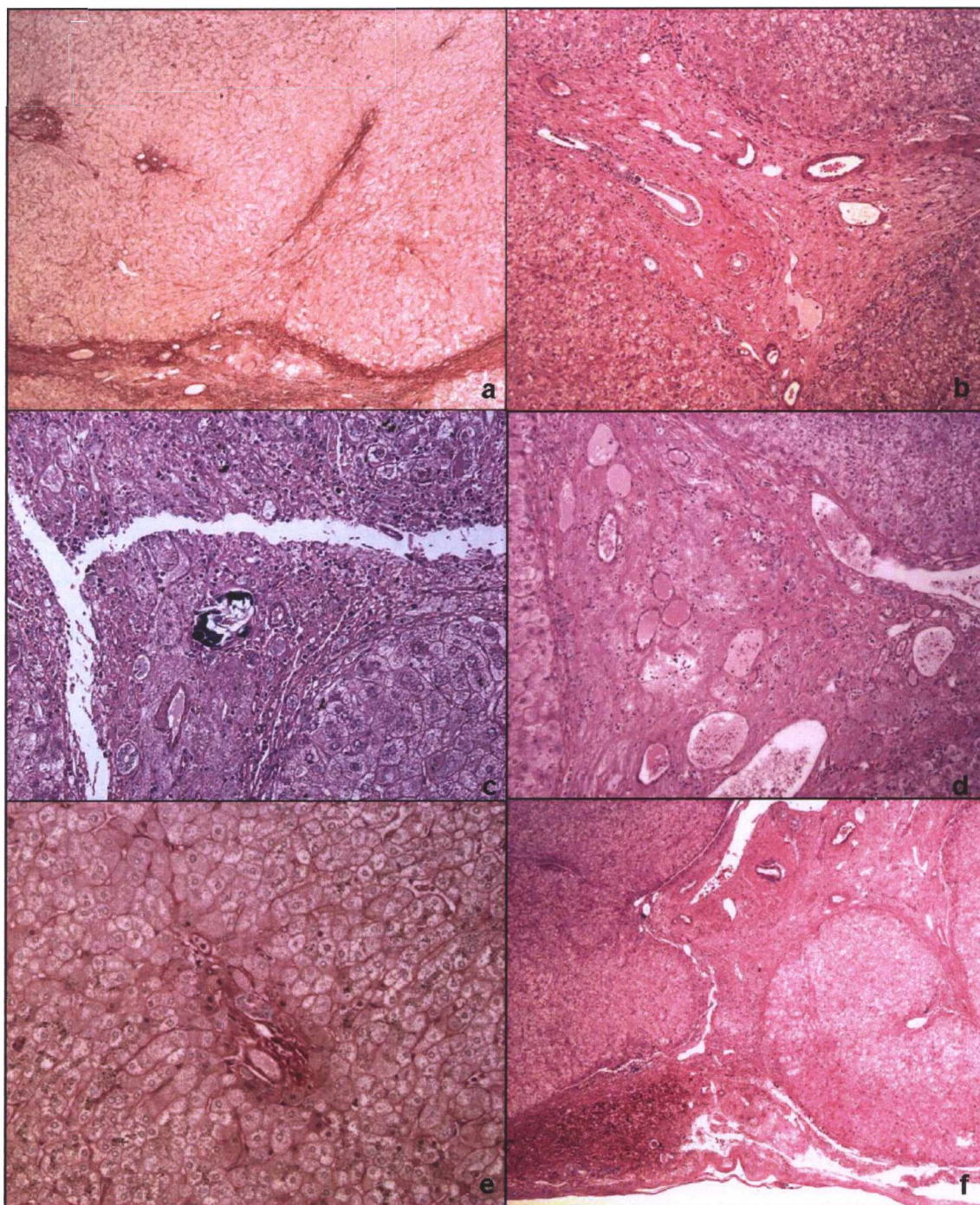


Figura 2 – Caso 1. a- Septos incompletos, Picro 4x. b- Espaço-porta com VP obstruída, HE 4x. c- Estruturas refringentes em espaços-porta, HE 20x. d- Proliferação angiomatóide de pequenos vasos em espaço porta, HE 10x. e- Espaço porta de aspecto hipoplásico, Picro 4x. f. Região subcapsular com retração da cápsula e aproximação de estruturas vasculares, HE 4x.

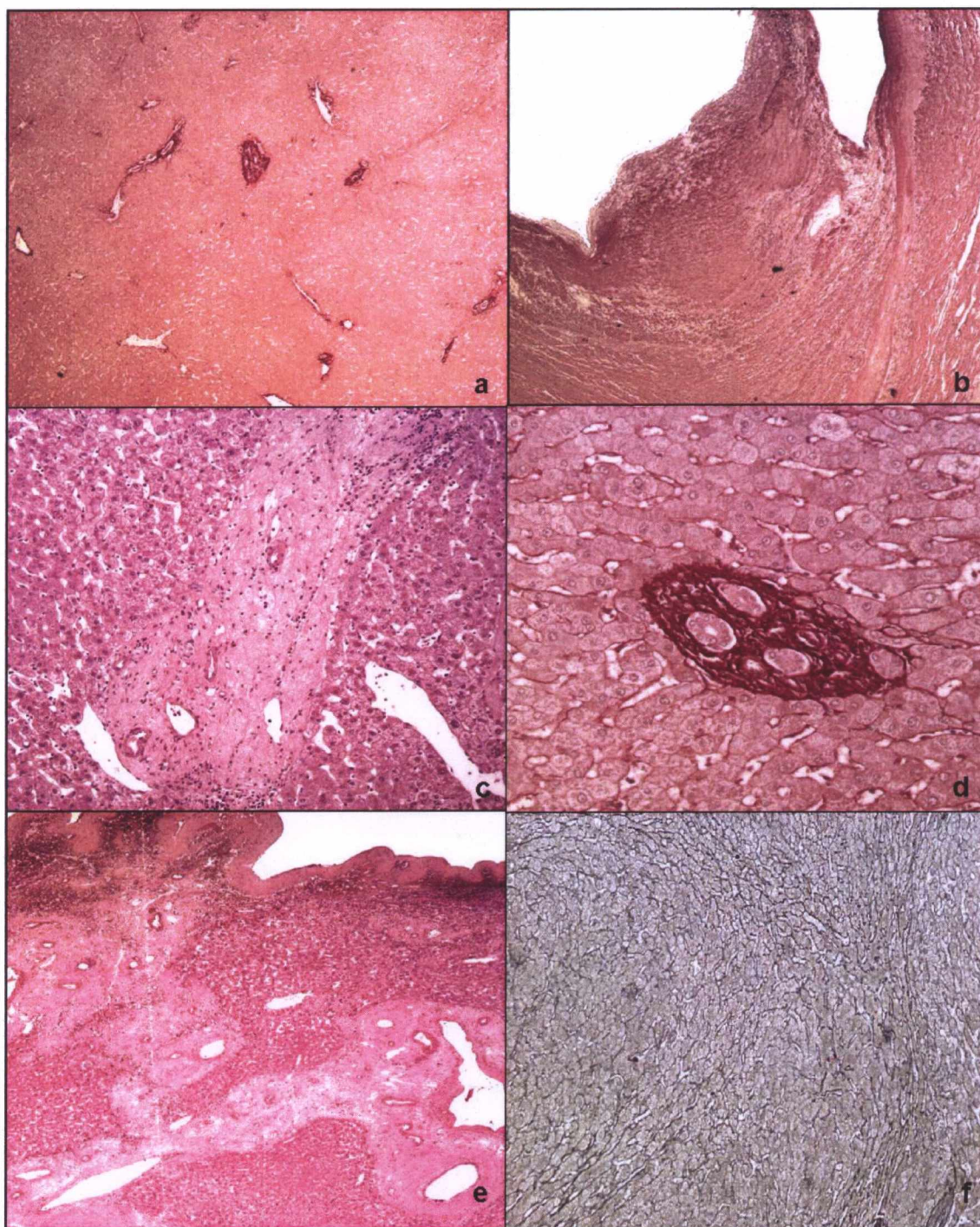


Figura 3 – Caso 2. a- Parênquima sem cirrose, Picro 4x. b- VP com espessamento da íntima, HE 20x. c- Espaço porta com VP obliterada, HE 20x. d - Espaço porta de aspecto hipoplásico, Picro 20x. e- Região subcapsular com retração da cápsula e aproximação de estruturas vasculares, HE 4x. f- Hiperplasia nodular de hepatócitos, Reticulina 10x.

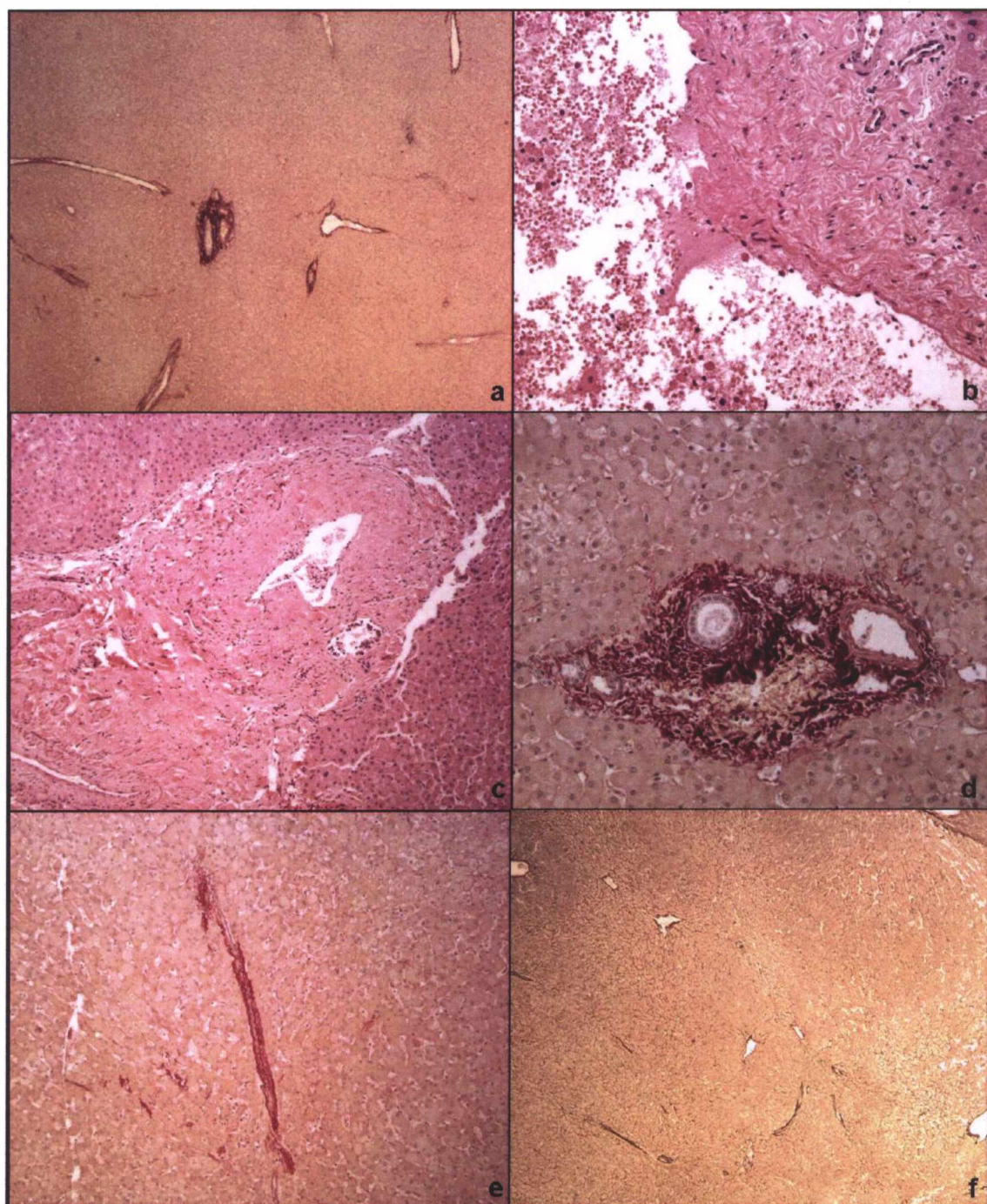


Figura 4 - Caso 3. a- Parênquima sem cirrose, Picro 4x. b- VP com espessamento da íntima, HE 20x. c- Espaço porta com VP obliterada, HE 20x. d - Espaço porta de aspecto hipoplásico, Picro 20x. e- Septo intralobular, HE 4x. f- Hiperplasia nodular de hepatócitos, Reticulina, 4x

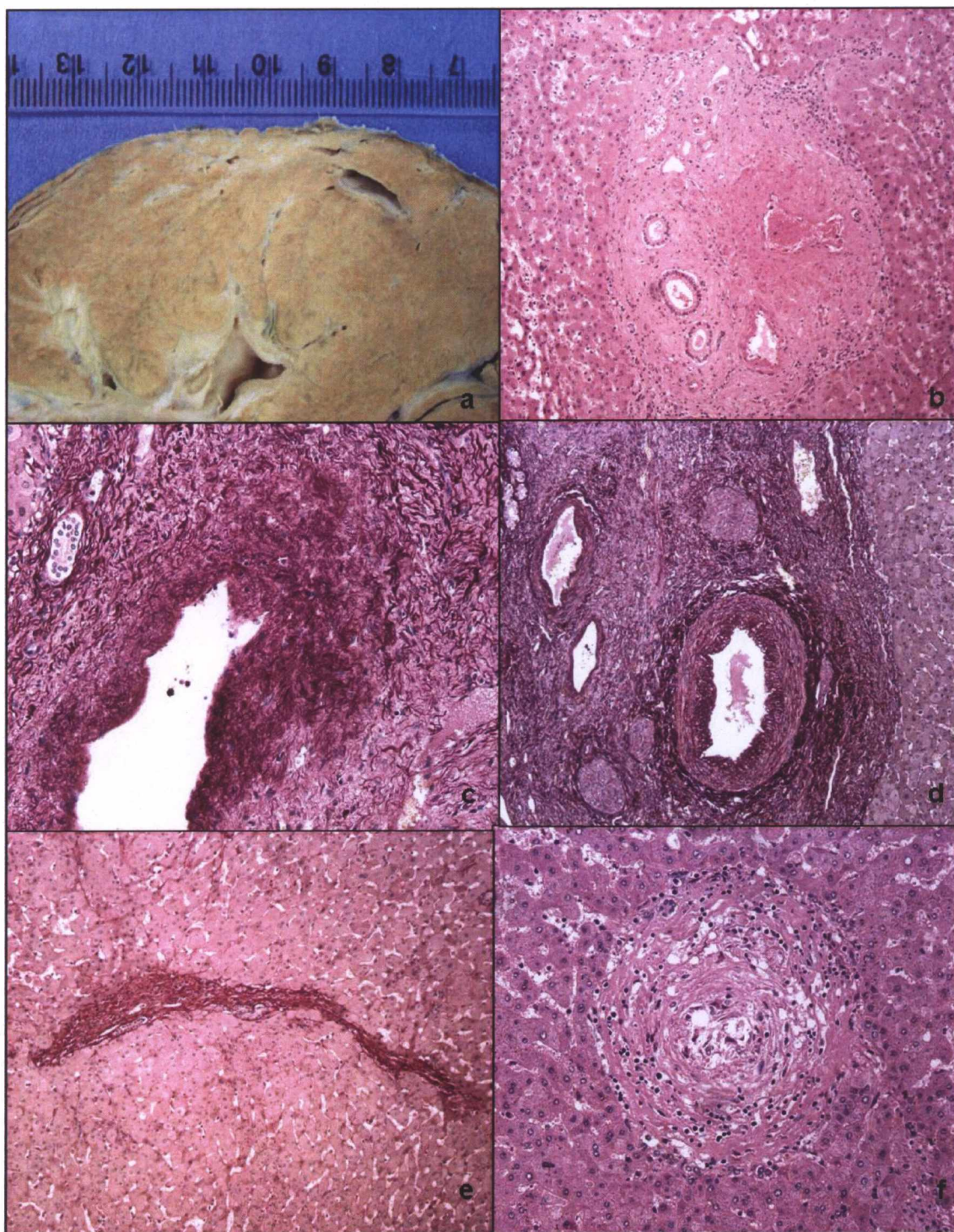


Figura 5 - Caso 4- a- Aproximações de estruturas vasculares subcapsulares. b- Espaço porta com VP obliterada, HE 4x. c- Dissociação da parede da VP por fibrose, Picro, 20x. d- Artéria hepática com parede hipertrofiada, Picro 20x. e- Septo intralobular, Picro 10x. f- Granuloma com restos de ovos de *S.mansoni*. HE, 20x.

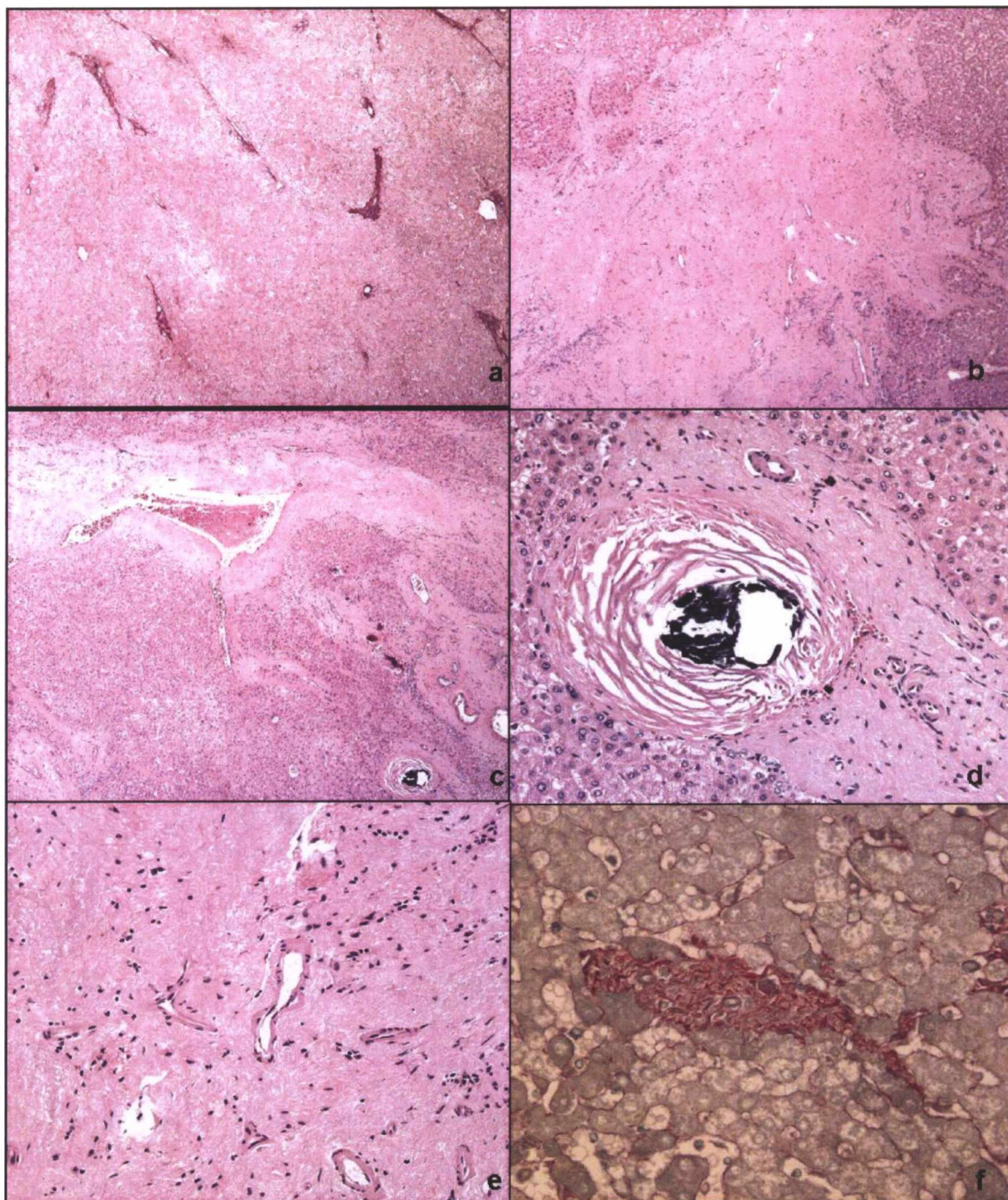


Figura 6 - Caso 5- a- Parênquima sem cirrose, Picro 4x. b- Espaço porta com VP obliterada, HE 4x. c- Alargamento fibroso dos espaços-porta, HE 4x. d- Granuloma com restos de ovos de *S.mansoni*. HE, 20x. e- Proliferação angiomatóide de pequenos vasos em espaço porta, HE 20x. f- Espaço porta de aspecto hipoplásico, Picro, 20x.

4.4 – EXPLANTES HEPÁTICOS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS COM DEMAIS ETIOLOGIAS

4.4.1 – Explantes hepáticos de pacientes infectados pelo VHC

A maior parte dos pacientes transplantados infectados pelo VHC foi do sexo masculino. Dos 33 casos, vinte e oito (84,84%) eram do gênero masculino e cinco (15,15%) eram do gênero feminino. A média geral de idade foi de $53,33 \pm 8,54$ anos e a mediana foi de 53 anos (idade mínima de 33 anos e idade máxima de 70 anos). Entre os pacientes masculinos, a média de idade foi de $52 \pm 7,81$ anos e a mediana foi de 52,5 anos (idade mínima de 33 anos e idade máxima de 66 anos). Entre as pacientes femininas, a média de idade foi de $61 \pm 9,24$ anos e a mediana foi de 65 anos (idade mínima de 46 anos e idade máxima de 70 anos).

Cirrose foi diagnosticada em 32 casos. O fígado que não tinha cirrose foi de um paciente transplantado por carcinoma hepatocelular.

A avaliação microscópica mostrou, além da cirrose, hepatite crônica com atividade necro-inflamatória moderada em dezesseis (48,48%) dos explantes com cirrose. Hepatite crônica com atividade de interface discreta foi vista em doze explantes (36,36%) e hepatite crônica com atividade de interface intensa foi vista em três (9,09%) explantes. Dois (6,06%) explantes apresentaram discreto infiltrado inflamatório septal sem atividade de interface.

Esteato-hepatite foi diagnosticada em oito explantes (24,24%) de pacientes infectados pelo VHC, além da hepatite crônica viral. Atividade moderada ocorreu em cinco casos (62,5%) e atividade discreta em três casos (37,5%). Nenhum paciente tinha história de consumo de álcool.

Carcinoma hepático foi encontrado em onze explantes (33,33%) de pacientes infectados pelo VHC, todos em fígados cirróticos. O carcinoma hepatocelular foi o tipo histológico mais comum, presente em nove fígados. Hepatocolângio-carcinoma foi diagnosticado em dois casos. Nódulo displásico de alto grau foi diagnosticado em dois explantes (6,06%) de pacientes infectados pelo VHC, além do carcinoma. Estes tumores serão mais bem detalhados no item 4.5 - carcinomas.

No fígado do paciente transplantado por carcinoma, cujo explante não apresentou cirrose, não se encontrou a neoplasia no exame anátomo-patológico. Este paciente foi tratado com quimioembolização para o carcinoma antes do transplante.

Trombose de veia porta foi vista em dois explantes de pacientes (6,06%) com infecção pelo VHC. Em ambos, os trombos eram antigos, organizados e de ramo de grosso calibre intra-hepático da veia. Um deles era em trombo oclusivo e outro, um trombo parietal organizado.

Sobrecarga de ferro ocorreu em quinze (45,45%) dos trinta e três explantes de pacientes infectados pelo VHC. A sobrecarga de ferro ocorreu exclusivamente em hepatócitos em onze casos. Foi vista sobrecarga de ferro em hepatócitos e em células de Kupffer em três fígados e em um explante a sobrecarga de ferro ocorreu exclusivamente em células de Kupffer.

Em relação à sobrecarga de ferro em hepatócitos (quatorze casos), esta foi moderada em sete explantes (50%), intensa em cinco explantes (35,72%) e discreta em dois explantes (14,28%).

4.4.2 – Explantes hepáticos de pacientes com doença alcoólica do fígado

Dezenove (20,21%) dos noventa e quatro explantes estudados eram provenientes de pacientes com doença alcoólica do fígado. Todos os pacientes eram do sexo

masculino, com média de idade de 54,47 anos \pm 8,21 e mediana de idade de 55 anos (idade mínima de 38 anos e idade máxima de 67 anos). Havia cirrose em todos os fígados.

Evidência histológica de esteato-hepatite foi observada em quatorze (73,68%) dos dezoito explantes. Esteatose foi vista em seis explantes (42,86%) dos quatorze explantes com esteato-hepatite. Esta foi discreta em um caso, moderada em quatro casos e intensa em um caso. Balonização hepatocelular foi encontrada em todos os explantes com esteato-hepatite, sendo moderada em nove fígados, discreta em quatro e intensa em um fígado. Corpúsculos de Mallory estavam presentes em treze (92,85%) dos quatorze explantes com esteato-hepatite. Foram vistas megamitocôndrias em um destes explantes. Evidências de estresse oxidativo, traduzido pela presença de corpúsculos de Mallory e inflamação lobular com polimorfonucleares, mas sem esteatose, nem balonização hepatocelular foi encontrada em um fígado (5,26%). Neste caso não foi diagnosticado esteato-hepatite.

Em relação à atividade, a esteato-hepatite foi classificada como discreta em cinco casos (35,71%), moderada em sete casos (50%) e intensa em dois casos (14,29%).

Inflamação septal foi vista em todos os explantes de pacientes com história de doença alcoólica do fígado, constituída predominantemente por células mononucleares. O infiltrado inflamatório septal foi moderado em quinze explantes (78,94%) e discreto em quatro explantes (21,05%). Em relação à atividade de interface, esta estava presente em quinze fígados deste grupo (78,94%). Graduando-se a atividade de interface, esta foi discreta em sete casos (36,84% de todos os casos com infiltrado inflamatório septal), moderada em sete casos (36,84% de todos os casos com infiltrado inflamatório septal) e intensa em um caso (5,26% de todos os casos com infiltrado inflamatório septal). Dentre os quatro casos sem esteato-hepatite, dois apresentaram infiltrado inflamatório

mononuclear moderado com atividade de interface discreta. Um caso apresentou infiltrado inflamatório mononuclear septal moderado e atividade de interface moderada e um caso apresentou discreto infiltrado inflamatório mononuclear septal sem atividade de interface. O caso sem esteato-hepatite, mas com aspectos morfológicos consistentes com lesão induzida por estresse oxidativo, apresentou moderado infiltrado inflamatório mononuclear septal com moderada atividade de interface.

Foi vista reorganização lobular da cirrose, com septos fibrosos finos incompletos que terminavam abruptamente no parênquima e com aspectos de transformação de cirrose micronodular em cirrose macronodular em um dos casos sem esteato-hepatite.

Trombose organizada de veia porta foi observada em três explantes de pacientes com doença alcoólica do fígado. Um fígado apresentou trombo parietal organizado, um fígado apresentou trombo semi-oclusivo e outro apresentou trombo oclusivo.

Carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em quatro explantes (21,05%) dos dezoito de pacientes com doença alcoólica do fígado. Estes casos serão mais bem caracterizados no item 4.5- carcinoma.

Sobrecarga de ferro foi detectada em dez explantes (52,63%) dentre os dezoito com doença alcoólica do fígado. A sobrecarga discreta de ferro em células de Kupffer ocorreu em três fígados (30% dos que tinham sobrecarga de ferro). Sobrecarga de ferro em hepatócitos também foi detectada e foi moderada em três fígados (30%), discreta em dois fígados (20%) e intensa em um fígado (10%). Sobrecarga de ferro moderada em macrófagos septais foi vista em um explante (10%).

4.4.3 – Explantes hepáticos de pacientes com infecção pelo VHC e com doença alcoólica do fígado

Pacientes com diagnóstico de infecção pelo VHC e doença alcoólica do fígado corresponderam a onze explantes (11,70%) da casuística, dentre os noventa e quatro estudados. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com média de idade de 53,36 anos \pm 7,82 e mediana de idade de 51 anos (idade mínima de 44 anos e idade máxima de 67 anos).

Inflamação mononuclear septal com atividade de interface foi detectada em todos os fígados dos pacientes transplantados com VHC e doença alcoólica. O infiltrado inflamatório septal foi moderado em nove casos (81,81%) e discreto em dois casos (18,18%). A atividade necro-inflamatória de interface foi discreta em quatro explantes (36,36%), moderada em seis (54,54%) e intensa em um explante (9,09%).

Esteato-hepatite foi diagnosticada em seis (54,54%) dos onze fígados dos pacientes transplantados com VHC e doença alcoólica do fígado. Esteatose moderada foi vista em dois explantes (18,18% dos casos com VHC e DAF) e os demais não apresentaram esteatose. Balonização hepatocelular foi vista em todos os casos com esteato-hepatite, e foi discreta em quatro casos (36,36% dos casos com VHC e DAF) e moderada em dois casos (18,18% dos casos com VHC e DAF). Corpúsculos de Mallory foram detectados em todos os fígados com esteato-hepatite neste grupo. A esteato-hepatite foi classificada como discreta em quatro casos e como moderada em dois casos. Dois fígados deste grupo apresentaram reorganização lobular da cirrose, com septos fibrosos finos incompletos terminando abruptamente no parênquima, com aspectos de transformação de cirrose micronodular em cirrose macronodular.

Carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em dois explantes (18,18%) dentre os onze oriundos de pacientes com VHC e DAF. Em um destes explantes, além do CHC havia também nódulo displásico de baixo grau.

Sobrecarga de ferro ocorreu em seis (54,54%) dos onze explantes neste grupo. Dentre os explantes com sobrecarga de ferro, esta foi moderada ou moderada a intensa em hepatócitos em cinco casos (83,83%) e foi intensa em hepatócitos em um caso (16,66%). Em três casos com sobrecarga de ferro moderada ou moderada a intensa em hepatócitos houve também intensa sobrecarga de ferro em células de Kupffer.

4.4.4 – Explantes hepáticos de pacientes com infecção pelo VHB

Oito explantes (8,51%) foram provenientes de pacientes com infecção pelo VHB. Cinco explantes foram de pacientes com infecção pelo VHB, dois explantes foram de pacientes com infecção pelo VHB e doença alcoólica do fígado e um explante foi proveniente de uma paciente com hepatite fulminante pelo VHB. Todos os pacientes transplantados neste grupo eram do sexo masculino, exceto a paciente com hepatite fulminante. A média de idade entre os homens foi de 44,28 anos \pm 9,63, com mediana de 46 anos (idade mínima de 32 e idade máxima de 56 anos). A paciente com hepatite fulminante tinha 55 anos.

A paciente com hepatite fulminante e um fígado de um paciente com infecção pelo VHB e doença alcoólica não apresentaram cirrose. Os demais seis fígados deste grupo eram fígados com cirrose. Os seis explantes com cirrose apresentaram infiltrado inflamatório mononuclear septal, com atividade necro-inflamatória de interface. Destes, cinco apresentaram atividade de interface moderada e um apresentou atividade de interface discreta. O explante do paciente com infecção pelo VHB e doença alcoólica do fígado sem cirrose não apresentou infiltrado inflamatório septal significativo.

Esteato-hepatite com atividade moderada foi diagnosticada em um fígado dos cinco explantes de pacientes com infecção pelo VHB sem história de doença alcoólica do fígado. Dentre os dois casos de explantes de pacientes com infecção pelo VHB e doença alcoólica do fígado, apenas um, com cirrose, apresentou esteato-hepatite, com moderada esteatose, moderada balonização hepatocelular e corpúsculos de Mallory.

Carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em dois (33,33% dos fígados com cirrose) dos seis fígados com cirrose. Em um dos fígados com carcinoma hepatocelular havia também um nódulo displásico de alto grau.

O fígado da paciente com hepatite fulminante pelo VHB apresentou áreas extensas de necrose multi-acinar, com colapso de parênquima e aproximação das estruturas vasculares portais. Nas áreas preservadas, os hepatócitos apresentaram balonização, arranjo pseudo-acinar e intensa bilirrubinostase canalicular.

O explante do paciente com história de infecção pelo VHB e doença alcoólica, (que não tinha cirrose), apresentou alterações na placa portal e de veia porta, com espessamento da camada íntima de ramo da veia porta e já foi caracterizado no item 4.2 -“explantes com alterações do espaço porta/veia porta, sem cirrose”.

Trombo oclusivo de ramo de veia porta intra-hepático foi visto em um, dentre os seis explantes com cirrose deste grupo.

Sobrecarga de ferro ocorreu em dois (28,57%) dos sete fígados com infecção crônica pelo VHB. Esta foi moderada em hepatócitos e em células de Kupffer em um fígado e foi discreta em células de Kupffer em um explante. O fígado da paciente com hepatite fulminante apresentou moderada sobrecarga de ferro em hepatócitos.

4.4.5 - Explantes hepáticos de pacientes com outras etiologias de doença hepática

Cirrose por hepatite auto-imune foi o diagnóstico clínico em dois explantes de pacientes do sexo feminino, uma de 26 anos e outra de 38 anos. Ambos os explantes apresentaram cirrose macronodular. O explante da paciente mais velha apresentou hepatite crônica discreta, sem atividade de interface e trombo parietal organizado em ramo de veia porta intra-hepático de grosso calibre. O explante da paciente mais jovem mostrou hepatite crônica com atividade de interface moderada. Em nenhum dos casos havia quantidade significativa de plasmócitos.

VHC e Doença de Caroli foram os diagnósticos clínicos de um paciente de 33 anos, masculino, já referido. A indicação de transplante neste caso foi a ocorrência de colangite de repetição. O fígado não apresentava cirrose; era um fígado em transformação nodular (grau 3 de fibrose). Havia hepatite crônica com moderada atividade de interface e dilatação de vias biliares intra-hepáticas, com litíase biliar intra-hepática. Foi ainda evidenciado um nódulo displásico de baixo grau com 1,0cm neste caso.

Colangite esclerosante primária foi o diagnóstico pré transplante de um paciente masculino de 28 anos. A indicação de transplante neste caso foi prurido incontrolável. O estudo do explante mostrou alargamento dos espaços-porta, sem cirrose, com fibrose concêntrica em torno de ductos biliares, associado a moderado infiltrado inflamatório mononuclear septal, rico em plasmócitos.

Hemocromatose hereditária foi a causa de doença hepática terminal de um paciente masculino de 67 anos. O exame anátomo-patológico mostrou cirrose hepática com intensa sobrecarga de ferro em hepatócitos. Este fígado apresentou ainda moderada

esteatose macrovacuolar e microvacuolar, com moderada balonização hepatocelular, tendo sido feito também o diagnóstico de esteato-hepatite, atividade moderada.

Doença de Budd-Chiari foi o diagnóstico de uma paciente de 27 anos. O estudo do explante mostrou cirrose micronodular e trombo parietal organizado em camada íntima de veia supra-hepática, com acentuada redução da luz vascular. Havia ainda displasia de pequenas células.

Hepatite aguda fulminante por uso de chá, popularmente conhecido como “Mãe Boa” (*Vitis sulcaulis/ Vitis nili/ Cissus alata*) foi a causa da insuficiência hepática que levou uma paciente de 23 anos ao transplante hepático. O explante desta paciente era bastante reduzido de tamanho. À microscopia havia necrose hepática maciça. Os poucos hepatócitos remanescentes mostravam intensa balonização e bilirrubinostase.

Um explante foi proveniente de um paciente masculino de 43 anos, transplantado primariamente por doença hepática terminal pelo VHC, cujo enxerto apresentou disfunção primária. O estudo deste fígado mostrou necrose maciça de hepatócitos e trombose recente de ramos de veia porta intra-hepáticos.

4.5 – CARCINOMAS

Carcinoma foi diagnosticado em vinte e dois (23,40%) dos noventa e quatro transplantados.

Três pacientes com carcinoma eram do sexo feminino (13,63%) e dezenove pacientes (86,36%) eram do sexo masculino. A média de idade dentre todos os pacientes com carcinoma foi de 58,45 anos \pm 5,98, com mediana de 58,50 anos (mínimo de idade de 46 anos e máximo de idade de 67 anos). Dentre os homens com carcinoma a média de idade foi de 57,57 anos \pm 5,96, com mediana de 57 anos (mínimo de idade de 46 anos e máximo de idade de 67 anos) e entre as mulheres com carcinoma, a média de

idade foi de 64 anos \pm 1,73, com mediana de 65 anos (mínimo de idade de 62 anos e máximo de idade de 65 anos).

Quatorze casos (63,63%) ocorreram em pacientes infectados pelo VHC, quatro casos (18,18%) ocorreram em pacientes com doença alcoólica do fígado, dois casos (9,09%) em pacientes com infecção pelo VHB e dois casos (9,09%) em pacientes com doença hepática não definida antes do transplante (em um caso a etiologia da doença hepática foi definida como esteato-hepatite e em outro caso o estudo anátomo-patológico não foi elucidativo). (Tabela 9).

Etiologia	Número de explantes com carcinoma (%)
VHC	14 (63,63%)*
Doença alcoólica	4 (18,18%)
VHB	2 (9,09%)
Etiologia da doença hepática básica não definida antes do transplante**	2 (9,09%)
Total	22 (100%)

Tabela 9 – Explantes com carcinoma, distribuição segundo etiologia da doença hepática. * Dois casos foram diagnosticados como hepatocolângio-carcinomas. ** Um caso foi concluído como esteato-hepatite após estudo anátomo patológico do explante. O outro caso permaneceu como não definido após o estudo anátomo-patológico

Dentre todos os explantes de paciente infectados por VHC, com ou sem outra etiologia associada, quarenta e cinco casos, quatorze (31,11%) apresentaram carcinoma hepatocelular no explante. Dentre todos os explantes de paciente infectados por VHB, com ou sem outras etiologia associada, excluindo o caso de hepatite fulminante, sete casos, dois (29%) apresentaram carcinoma hepatocelular no explante. Dentre os casos que tiveram o diagnóstico isolado de esteato-hepatite ou de evidências de stress oxidativo ao estudo anátomo-patológico, dezoito casos, quatro (22,22%) apresentaram carcinoma.

O diagnóstico de carcinoma por métodos de imagem antes do transplante tinha sido dado em dezoito casos (81,81%). Em um caso (4,54%) havia suspeição de carcinoma por método de imagem (nódulo de 1,5cm) e em três casos (13,63%) não

havia suspeição de carcinoma por este método antes do transplante (nódulos de 1,2cm em um caso, de 2,5cm em outro caso e dois nódulos, um de 1,5cm e um de 1,0cm em um terceiro caso).

Não foi evidenciado carcinoma hepatocelular ao estudo anátomo-patológico em cinco transplantados que tinham diagnóstico de carcinoma por método de imagem antes do transplante. Em dois destes casos, os pacientes haviam sido submetidos à quimioembolização intra-arterial como tratamento do carcinoma antes do transplante. Um caso foi de um paciente com infecção pelo VHC, sem cirrose, que apresentava aos exames de imagem pré-transplante um nódulo com 2,6cm. No explante deste paciente foram detectadas partículas inertes em lumens vasculares, com reação gigantocelular do tipo corpo estranho em torno, compatíveis com partículas de quimioembolização, sem carcinoma residual. A outra paciente foi uma paciente feminina, com diagnóstico não definido de doença hepática pré-transplante, que também foi tratada com quimioembolização intra-arterial, quatro anos antes do transplante. Esta paciente apresentava duas lesões nodulares aos métodos de imagem pré-transplante (com 1,9cm e 1,5cm), que não foram mais detectadas pelos métodos de imagem após a quimioembolização. Não foram detectadas partículas inertes no explante desta paciente.

Quatro pacientes (18,18%) dentre os que tinham carcinoma ao exame anátomo-patológico do explante haviam sido submetidos previamente a quimioembolização. Em todos estes explantes foram detectadas partículas inertes em lumens vasculares, com reação gigantocelular em torno, consistentes com partículas de quimioembolização.

Em relação ao tipo histológico, carcinoma hepatocelular foi o tipo histológico de vinte neoplasias e hepatocolângio-carcinoma foi o diagnóstico de duas neoplasias, ambas em pacientes com infecção pelo VHC. Dentre os carcinomas hepatocelulares, a maior parte foi classificada como moderadamente diferenciada (treze casos - 65%),

quatro (20%) como pouco diferenciados e três (15%) como bem diferenciados. Foi detectada embolização vascular sanguínea em três casos (15%). (Figura 7).

Dentre os vinte carcinomas hepatocelulares da série, doze (60%) foram unifocais e oito (40%) foram multifocais (duas lesões ou mais). Dentre os carcinomas unifocais, o menor carcinoma hepatocelular mediu 1,2cm e o maior mediu 4,0cm no maior eixo. A média de tamanho destas lesões foi de $2,5\text{cm} \pm 0,9$ e a mediana de 2,0cm. Dentre os carcinomas multifocais, quatro casos (50%) apresentaram duas lesões tumorais, dois casos (25%) apresentaram três lesões tumorais, um caso (12,5%) apresentou quatro lesões tumorais e um caso (12,5%) apresentou carcinoma hepatocelular multifocal. (Figura 8). A menor lesão dentre os carcinomas hepatocelulares multifocais mediu 0,6cm e a maior lesão mediu 6,0cm. (Tabela 10).

Os dois casos de hepatocarcinomas ocorreram em pacientes masculinos. Um paciente tinha 59 anos. A lesão neoplásica mediu 4,0cm e era constituída em parte por hepatócitos com moderadas a intensas atipias, com disposição em trabéculas espessas e em arranjos pseudo-acinares e em parte por células neoplásicas que se arranjavam formando estruturas glandulares angulosas, com moderadas atipias e com fibrose do estroma em torno. Neste caso havia embolização vascular sanguínea macroscópica e microscópica. O outro caso foi de um paciente masculino de 61 anos, que apresentou três focos de neoplasia medindo cada um 7,0cm, 1,0cm e 0,6cm. À microscopia, a neoplasia apresentava características semelhantes ao caso descrito anteriormente, no entanto as células neoplásicas com diferenciação hepatocitária eram mais pleomórficas. Havia também embolização vascular sanguínea. O estudo imunohistoquímico dos dois casos mostrou marcação positiva para Hep-Par1 e CEA policlonal na parte na neoplasia com diferenciação hepatocelular, positividade para CK-

19, CK-7 e CA19.9 na parte da neoplasia com diferenciação colangiolar e negatividade para CK-20 nos dois componentes. (Figura 9).

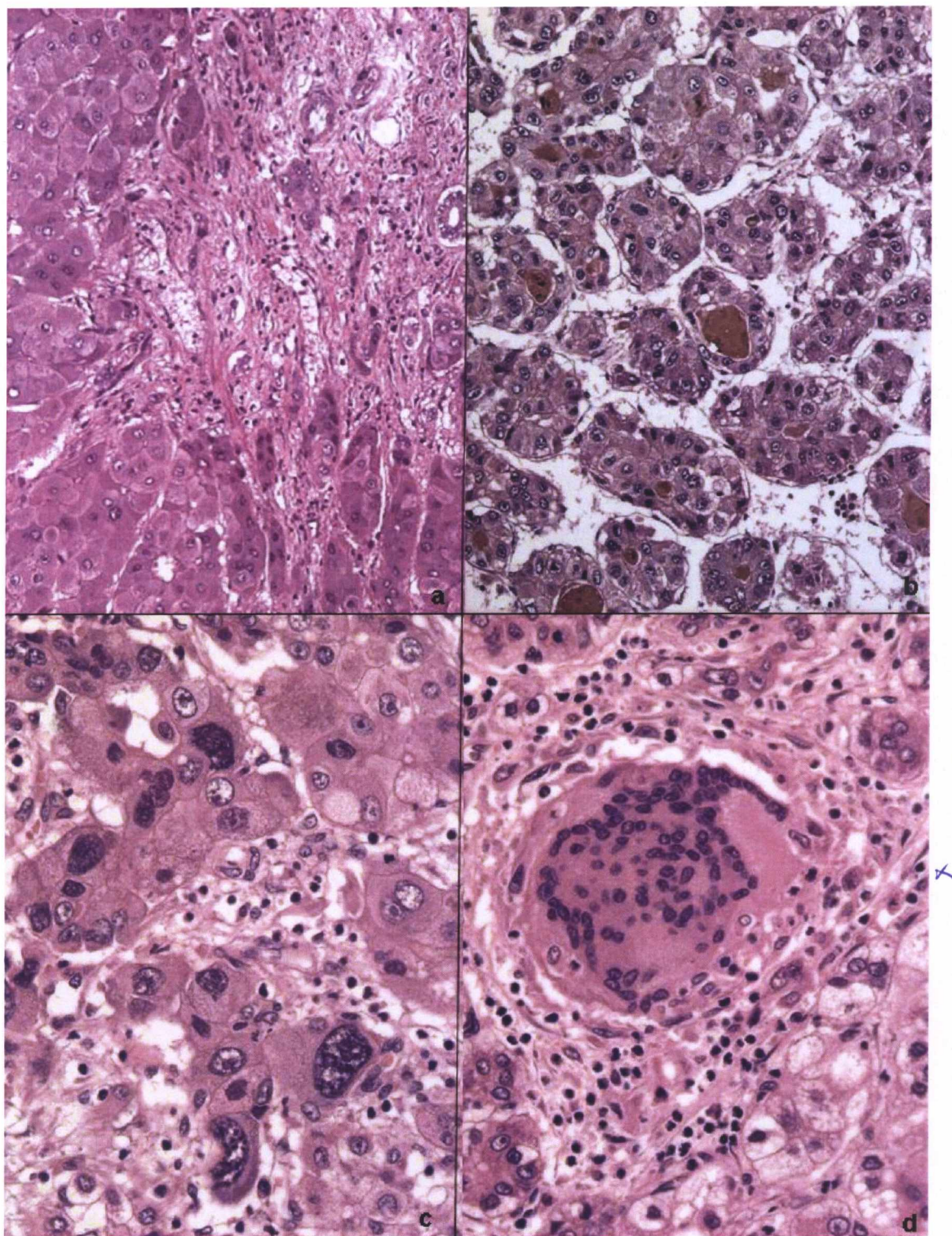


Figura 7 - a- CHC bem diferenciado, HE 20x. b- CHC moderadamente diferenciado, HE 20x. c e d- CHC pouco diferenciado, HE 40x.



Figura 8 – a e b- CHC multifocal. c e d- CHC unifocal (dois casos distintos).

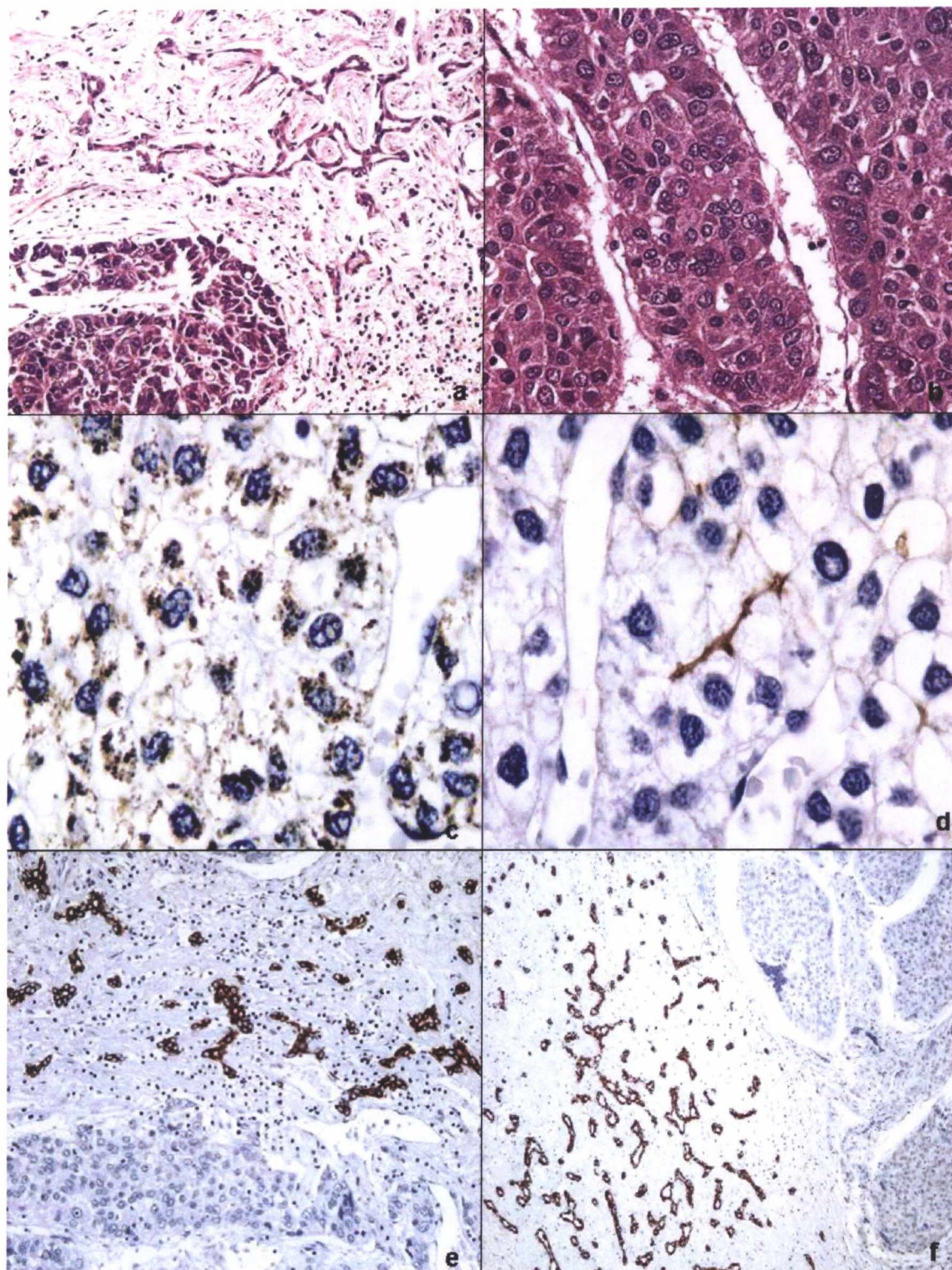


Figura 9 - Hepatocolângio carcinoma. a- Componentes hepatocitário e biliar, com fibrose do estroma. HE 20x. b- Componente hepatocitário. HE 40x. c- IMH para Hep-Par 1, positivo no componente hepatocitário. 40x. d- IMH para CEAPoli, positivo no componente hepatocitário. 40x. e- IMH para CK-19, positivo no componente biliar. 10x. f- IMH para CK-7, positivo no componente biliar. 10x.

Caso	Sexo	Idade	Etiologia da doença hepática	Número de lesões	Tamanho das lesões	Classificação da neoplasia
1	Fem	65	VHC	1	1,2cm	BD
2	Masc	51	VHC e DAF	1	2,5cm	MD
3	Masc	55	VHC	1	3,8cm	MD
4	Masc	64	VHC	1	2,0cm	MD
5	Masc	53	VHC	1	2,0cm	MD
6	Fem	62	Não definida* 1.	3	1,5cm; 1,5cm e 1,0cm	MD
7	Fem	65	VHC	1	3,0cm	MD
8	Masc	59	VHC	1	4,0cm	HC
9	Masc	61	VHC	3	7,0cm; 1,0cm e 0,6cm	HC
10	Masc	65	Não definida** 1.	2	6,0cm e 1,0cm	PD
11	Masc	67	DAF	1	3,0cm	MD
12	Masc	57	DAF	2	1,5cm e 1,0cm	PD
13	Masc	66	DAF	3	3,0cm; 1,0cm e 0,5cm	MD
14	Masc	46	VHB	2	1,9cm e 1,5cm	MD
15	Masc	52	VHC	4	5,5cm; 3,0cm; 2,0cm; 1,0cm	PD
16	Masc	59	VHC	1	2,5cm	BD
17	Masc	54	VHB	1	2,5cm	MD
18	Masc	58	DAF	1	4,0cm	MD
19	Masc	55	VHC	1	2,5cm	PD
20	Masc	65	VHC	3 (1 lesão necrótica)	1,0cm; 0,6cm; 1,2cm (lesão necrótica)	BD
21	Masc	50	VHC	1	4,0cm	MD
22	Masc	57	VHC	Multifocal	3,5cm (maior)	MD

Tabela 10 – Carcinomas em explantes hepáticos. BD- Bem diferenciado. MD- Moderadamente diferenciado. PD- Pouco diferenciado. HC- Hepatocolângio carcinoma.

7

5. DISCUSSÃO

A série de transplantados de fígado aqui apresentada é uma amostra de conveniência, que representa pacientes transplantados na Bahia pela equipe mais ativa na realização deste tipo de procedimento no Estado (76% de todos os transplantes de fígado realizados). Dados estatísticos mostram que a recusa familiar é a principal causa de não doação de órgãos no Estado. No entanto, os dados também mostram que, com o passar dos anos, a recusa familiar para doação vem sendo cada vez menor na Bahia. Em 2007 houve um grande aumento do número de transplantes de fígado realizados pela equipe. O motivo principal para este aumento foi o aumento da doação de órgãos, impulsionada por um fato público local. Um membro da Igreja Católica foi violentamente agredido em um local público em Salvador, cursando com morte encefálica. Os familiares doaram os órgãos do parente, havendo grande repercussão na mídia local. Membros da equipe de transplante relatam que este foi um fato marcante para o aumento da oferta de órgãos para transplante a partir de meados de 2007.

Os pacientes transplantados sem diagnóstico prévio da doença hepática de base nesta série corresponderam a 17% da casuística. Este dado é comparável à outra série brasileira, que mostrou que 13% dos pacientes transplantados não tinham diagnóstico primário da doença hepática antes do transplante. (Castro *et al.*, 2008). No entanto, comparando-se com séries internacionais dos EUA e Europa, nas quais estes pacientes perfazem cerca de 5% dos transplantados, o percentual da série aqui apresentada é muito alto. (Ayata *et al.*, 2002). O motivo principal relacionado a este fator provavelmente é a impossibilidade de uma investigação clínica completa destes pacientes antes do transplante pelas limitações do Sistema Único de Saúde. Este foi o motivo de ter sido adotada a nomenclatura de “pacientes com diagnóstico não definido antes do transplante” nos casos aqui apresentados no lugar de “doença hepática

criptogênica”, uma vez que o termo “criptogênico” deve ser adotado apenas quando esgotadas as possibilidades diagnósticas nestes casos.

Em séries internacionais de pacientes transplantados com doença hepática criptogênica, mostrou-se que o estudo do explante pode ser esclarecedor quanto ao diagnóstico primário de doença hepática. Em uma série americana, o estudo anátomo-patológico de 27 explantes de pacientes com hepatopatia criptogênica foi conclusivo em 85% dos casos. Esteato-hepatite, doença de origem biliar e doença auto-imune lideraram as causas de doença hepática primária nesta série após o estudo anátomo-patológico (Ayata *et al.*, 2002), semelhante em alguns aspectos ao encontrado nos casos apresentados nesta dissertação.

Em relação aos pacientes com diagnóstico de cirrose de padrão biliar dentre os pacientes com diagnóstico não definido antes do transplante, um paciente apresentou lesões características de colangite esclerosante primária. A história negativa para doença inflamatória intestinal neste paciente põe em xeque, de certa forma, a conclusão do estudo anátomo-patológico do explante. Doença inflamatória intestinal ocorre em associação com CEP em cerca de 67 a 73% dos casos. (Weismuller *et al.*, 2008). O paciente não foi submetido a colangiografia antes do transplante. No entanto, os aspectos morfológicos são bastante característicos de colangite esclerosante primária. Os outros dois casos de cirrose de padrão biliar deste grupo tinham padrão ductopênico. A ductopenia idiopática do adulto é uma entidade reconhecida, que pode levar a doença hepática terminal (Ludwig, 1998). Alguns casos parecem ter distribuição familiar. (Burak *et al.*, 2000)

Os achados anátomo-patológicos dos casos identificados como 1, 2 e 3 do grupo de pacientes com alterações do espaço-porta/veia porta sem cirrose são compatíveis com os achados encontrados na entidade clínico-patológica denominada nos EUA e

Europa de esclerose hepatoportal. Foi em 1956 que pela primeira vez na Índia, médicos chamaram atenção para existência de uma entidade clínico-patológica que consistia em hipertensão portal sem cirrose, anemia e esplenomegalia, cuja causa não era identificada. As autópsias de pacientes da região Norte da Índia mostraram esplenomegalia com alterações hepáticas distintas da cirrose (Sarin, 1989). Posteriormente, outros médicos indianos descreveram separadamente casos semelhantes e em 1969, após uma reunião de consenso naquele país, esta entidade clínico-patológica foi nomeada de “fibrose portal não cirrótica”. Outros autores ainda nomearam esta entidade de hipertensão portal idiopática (nomenclatura usada no Japão), hipertensão portal intra-hepática benigna (Nakanuma *et al.*, 1996), cirrose septal incompleta e hiperplasia nodular regenerativa. (Hillaire *et al.*, 2002).

O maior número de casos de esclerose hepatoportal descritos na literatura é da Índia. Cerca de 25 a 30% dos pacientes que são tratados para esclerose de varizes esofágicas naquele país apresentam esta condição. A maior parte dos afetados é do sexo masculino, com idade entre 25 e 35 anos. Os homens são mais afetados que as mulheres em uma proporção de 2:1 ou 4:1. Diferentemente do que ocorre no Japão e nos EUA, onde as mulheres são afetadas mais que os homens, em uma proporção de 3:1. (Sarin & Kapoor, 2002).

Clinicamente, a maior parte dos casos descritos no Japão e na Índia apresenta curso semelhante. (Okuda, 2002). Os pacientes são tratados com medidas que controlam o sangramento digestivo alto e a sobrevida em cinco e dez anos é satisfatória, sem encefalopatia, com ascite discreta e raramente ocorrendo insuficiência hepática (Dhiman *et al.*, 2002), (Tandon *et al.*, 1970). Há um relato na literatura (Bernard *et al.*, 1995) de um paciente que cursou com deterioração progressiva da função hepática, requerendo

transplante. Na série de transplantes apresentada nesta dissertação, os três pacientes com esclerose hepatoportal cursaram com sinais de insuficiência hepática.

Em relação ao quadro histológico, sugere-se atualmente que haja um espectro de alterações morfológicas nesta entidade (Nakanuma *et al.*, 1996),(Dhiman *et al.*, 2002), (Ibarrola & Colina, 2003). Os achados de fibrose portal, obliteração da veia porta, espessamento fibroso irregular da camada íntima da veia porta, desaparecimento de pequenos ramos da veia porta, com aspecto de hipoplasia dos espaços-porta menores e de septos intralobulares parecem ser constantes e estavam também presentes na casuística aqui apresentada. Discute-se se a presença de hiperplasia nodular regenerativa e de septos fibrosos que terminam abruptamente no parênquima (aspecto morfológico descrito na cirrose septal incompleta) decorre de alterações hemodinâmicas mais graves que levariam ao remodelamento estrutural e parenquimatoso do fígado. Nos casos descritos na literatura de pacientes com esclerose hepatoportal que evoluíram para insuficiência hepática, os aspectos morfológicos encontrados no fígado foram semelhantes aos encontrados na cirrose septal incompleta. Sugeriu-se então uma evolução espectral desta entidade, correlacionando piora da função hepática com agravamento da arquitetura hepática (Ibarrola & Colina, 2003), (Dhiman *et al.*, 2002). Na série aqui apresentada, todos os três pacientes tinham quadro clínico de doença hepática avançada, apresentando inclusive encefalopatia hepática. O fígado do paciente 1 apresentou características semelhantes às encontradas na cirrose septal incompleta. No entanto, os dois outros fígados dos pacientes com esclerose hepatoportal não apresentaram esta alteração e os pacientes cursaram com descompensação da função hepática de forma semelhante, um deles também com encefalopatia. Este achado sugere que outros fatores além do agravamento da fibrose podem estar relacionados com a deterioração da função hepática nestes pacientes e contraria a idéia espectral de

alterações, de um curso mais benigno para um curso mais grave baseado em agravamento da fibrose. Nos três casos aqui apresentados foi evidenciada hiperplasia nodular regenerativa de hepatócitos. Evidências na literatura mostram que a obstrução da veia porta está implicada no aparecimento de hiperplasia nodular regenerativa. Ocorre atrofia de hepatócitos em ácinos irrigados por veias porta obliteradas. Numa condição de obliteração de vários ramos da veia porta, os ácinos que são irrigados por ramos de veia porta intactas tendem a sobressair, dando o aspecto de nodularidade visto na hiperplasia nodular regenerativa, com hepatócitos atróficos na periferia (Wanless, 1990). É possível que a presença de hiperplasia nodular esteja correlacionada com pior função hepática em pacientes com esclerose hepatoportal, uma vez que este achado morfológico traduz maior obliteração de veias porta e conseqüentemente maiores alterações hemodinâmicas na vascularização intra-hepática.

Um outro achado descrito na literatura em fígados de pacientes com esclerose hepatoportal é a presença de vasos anômalos adjacentes aos espaços porta com veia porta obstruída, algumas vezes descritos como “herniações da veia porta”. (Nakanuma *et al.*, 1996), (Ohbu *et al.*, 1994), (Hillaire *et al.*, 2002). Sugere-se que estes vasos tenham origem no “vasa septalis” ou “inlet venules” (Ohbu *et al.*, 1994), (Harmanci & Bayraktar, 2007) que no fígado normal são inaparentes. Com a obstrução portal e aumento da pressão, há dilatação destas estruturas, que passam a servir como canais do sangue portal para os sinusóides, suprimindo os hepatócitos, atuando como “shunts” intra-hepáticos. Nos fígados dos três casos de esclerose hepatoportal apresentados nesta série não foram evidenciados vasos aberrantes adjacentes aos espaços porta. Talvez este seja um fator relacionado com a disfunção hepatocitária, uma vez que menos sangue está chegando aos sinusóides e suprimindo os hepatócitos. Estudos ultra-estruturais (Tandon *et al.*, 1970) e de imuno-histoquímica (Tsuneyama *et al.*, 2002) mostraram que na

esclerose hepatoportal há acentuada deposição de colágeno nos espaços de Disse e uma tendência a capilarização dos sinusóides. Há também um aumento das microvilosidades das membranas dos hepatócitos no pólo sinusoidal, aumentando desta forma a superfície de contato da membrana hepatocitária com o sangue sinusoidal, compensado de certa forma a deposição de colágeno nos espaços de Disse. Este achado explica o aumento do gradiente de pressão da pressão hepática em cunha para a pressão da polpa esplênica detectado em pacientes com esclerose hepatoportal, apontando para um bloqueio intra-hepático sinusoidal além do pré-sinusoidal (a pressão da polpa esplênica também é elevada nestes pacientes) (Sarin & Kapoor, 2002). A ausência de vasos anômalos que atuariam como “shunts” intra-hepático nos três casos apresentados nesta série pode também estar contribuindo para menor irrigação hepatocitária e disfunção do hepatócito aliado ao achado de deposição de matriz nos espaços de Disse.

Na Índia, a maior parte dos pacientes com esclerose hepatoportal é de origem sócio-econômica desfavorecida. Em relação à etiologia da esclerose hepatoportal, vários fatores já foram aventados, como exposição a agentes químicos (exposição crônica a arsênio, hipervitaminose A, cloreto de vinil), infecções de repetição (relação com infecções na infância, como infecção/sepsis do coto umbilical com tromboembolização para a veia porta), fatores imunológicos (relação com HLA-DR3, ocorrência maior na Japão em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, tireoidite e outras doenças autoimunes) e de alterações relacionadas à hipercoagulabilidade sanguínea, como mutação no Fator V de Leiden, eritrocitose, etc. (Ibarrola & Colina, 2003), (Sarin & Kapoor, 2002). Sugere-se que nos pacientes com alterações de coagulabilidade sanguínea haja microtromboes de repetição em ramos de veia porta de médio calibre intra-hepáticos. Infecções e endotoxemia também podem estar envolvidos no processo, uma vez que são fatores iniciadores conhecidos de geração de microtrombos. A hipótese

é que inicialmente haja formação de trombo em um ramo ou alguns ramos de médio calibre da veia porta. Em seguida, há propagação do trombo para ramos menores da veia porta, seguido de recanalização do ramo maior. Isto é evidenciado na distribuição uniforme das lesões por trombose em veias porta em continuidade, de ramos maiores para menores e no achado que geralmente há lesão trombótica contínua entre a veia porta, veia esplênica e mesentérica (Wanless *et al.*, 1995). Sugere-se que o espessamento fibroso em camadas descrito em alguns casos de esclerose hepatoportal represente trombos antigos murais organizados nestes vasos (Hillaire *et al.*, 2002). Os pacientes da série aqui apresentada não foram investigados quanto a alterações de coagulação por limitações do Sistema Único de Saúde.

Os casos 4 e 5 do grupo de pacientes com alterações dos espaços porta/veia porta, cujos estudos anátomo-patológicos dos explantes mostraram fibrose de Symmers, possivelmente representam uma minoria de pacientes infectados pelo *S. mansoni* que desenvolvem a forma hepato-esplênica e insuficiência hepática. Há uma correlação positiva entre a carga parasitária e a gravidade da lesão hepática na esquistossomose (Cheever & Andrade, 1967). Nestes pacientes, há elevação da pressão sinusoidal a níveis comparáveis a fígados com cirrose, diferente do que ocorre na esquistossomose hepato-esplênica sem insuficiência hepática (maioria dos casos), na qual as pressões pré-sinusoidal e sinusoidal são normais. (Andrade, 2004). É possível que alterações hemodinâmicas mais intensas nos fígados de pacientes com esquistossomose hepato-esplênica com insuficiência hepática levem a alterações no parênquima e na microcirculação hepática (relação entre os sinusóides e os hepatócitos, como capilarização de sinusóides e deposição de matriz do espaço de Disse), contribuindo para a disfunção hepática (Wang *et al.*, 2002). Em humanos este fenômeno ainda não foi demonstrado.

Na esquistossomose há acúmulo de ovos de *S. mansoni* em ramos terminais da veia porta, havendo tromboflebite (Lichtenberg, 1955), reação inflamatória granulomatosa e posteriormente deposição e colágeno (Andrade & Bina, 1983), causando obstrução dos ramos da veia porta. Ocorre também hipertrofia dos ramos da artéria hepática, ficando o parênquima dependente do suprimento sanguíneo arterial (Andrade & Cheever, 1971). Clinicamente, os pacientes apresentam hipertensão portal, podendo apresentar hemorragia digestiva alta, que é a morbidade principal na maior parte dos casos. Em fígados muito dependentes da circulação arterial, episódios de hemorragia digestiva podem causar queda abrupta da pressão arterial, com necrose subsequente de porções de hepatócitos e alteração transitória dos marcadores de função hepática, que voltam ao normal após resolução do quadro clínico.

Comparando os casos de esclerose hepatoportal e esquistossomose apresentados nesta dissertação, chama atenção alguns aspectos comuns às duas entidades. Em relação ao curso clínico, ambas são caracterizadas por hipertensão portal sem evolução para doença hepática terminal na maior parte dos casos. Do ponto de vista anátomo-patológico, a obstrução da veia porta ocorre em ramos de médio e pequeno calibre. Estudos com injeção de cloreto de vinil em fígados de casos autopsiados com esquistossomose hepato-esplênica mostraram acentuada redução do leito vascular portal, sobretudo dos ramos terminais (Andrade & Cheever, 1971), o que se correlaciona com o achado de espaços-porta menores de aspecto hipoplásico nos dois casos aqui apresentados, onde frequentemente não se observa ramo da veia porta. Este achado também é freqüente nos casos de esclerose hepatoportal.

Aspectos divergentes entre as duas entidades incluem a arterialização hepática encontrada nos fígados de pacientes com esquistossomose hepato-esplênica e que não é descrito em casos de esclerose hepatoportal. De forma especulativa, aparentemente a

obstrução da veia porta nos casos de esquistossomose hepato-esplênica é mais intensa, levando a uma maior dependência hepática da circulação arterial. Já nos casos de esclerose hepatoportal a oclusão dos ramos de veia porta de médio calibre não é completa, nem tão acentuada, ocorrendo formação de vasos anômalos peri-portais, que atuam como verdadeiros “shunts” intra-hepáticos. O regime de pressão pré-sinusoidal elevado encontrado nos pacientes com esclerose hepatoportal possivelmente também tem participação no desenvolvimento destes vasos.

Em relação às alterações no parênquima, como hiperplasia nodular regenerativa, extinção de hepatócitos e atrofia de traves hepáticas, não há estudos sistemáticos de fígados de pacientes com esquistossomose hepato-esplênica, não podendo ser realizadas comparações.

No caso 1 de pacientes com alterações da veia porta/espacos porta apresentado nesta dissertação, os achados anátomo-patológicos foram consistentes com os descritos na esclerose hepatoportal. Foram encontradas partículas calcificadas no fígado, sugestivos de restos ovulares de *S. mansoni*. Na avaliação deste caso, considerou-se que as lesões clássicas de esquistossomose hepato-esplênica (fibrose de Symmers) não estavam presentes, como ocorrido nos casos 4 e 5. Conforme discutido anteriormente, a esquistossomose na forma hepato-esplênica e a esclerose hepatoportal possuem alterações morfológicas em alguns pontos semelhantes e em alguns pontos distintas. A alta prevalência de esquistossomose no Brasil, associada à semelhança clínica e morfológica das duas entidades, pode ter contribuído para a escassez do diagnóstico de esclerose hepatoportal em nosso meio. É possível que casos de esclerose hepatoportal tenham sido considerados erroneamente como esquistossomose. Interessante é que as duas entidades têm curso clínico semelhante, com mecanismo básico desencadeador semelhante (obstrução da veia porta). Parece, conforme dados da literatura e com os

casos aqui apresentados, que alterações no parênquima nas duas entidades podem contribuir para descompensação da função hepática. O estudo destas alterações pode contribuir para um melhor entendimento dos mecanismos de dano hepatocelular e das relações entre o hepatócito, vasos e gradiente de pressão.

A infecção pelo VHC foi a principal causa de doença hepática terminal na presente série, semelhante às séries internacionais (Willems *et al.*, 2002). Foi também neste grupo que ocorreu o maior número de casos de carcinoma hepatocelular. Sabe-se que a infecção pelo VHC e evolução para cirrose é um dos principais fatores relacionados ao aumento da incidência de carcinoma hepatocelular em todo o mundo (Duffy *et al.*, 2007b). A incidência desta neoplasia dobrou nos EUA nas últimas duas décadas. Os critérios adotados para alocação de pacientes no Brasil para transplante hepático favorecem que os pacientes com carcinoma que se enquadram nos critérios ocupem posições preferenciais na lista de espera. Além disso, os pacientes demoram muito tempo em lista de espera, tendo oportunidade para progressão da doença, com cirrose mais prolongada e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Em séries internacionais, a ocorrência de CHC em pacientes transplantados é superior à aqui apresentada (Duffy *et al.*, 2007b). Discordâncias entre os exames de imagem pré-transplante e o estudo anátomo-patológico no tangente ao diagnóstico de CHC também são descritas, sobretudo em nódulos menores que 2,0cm. (Steingruber *et al.*, 2003). Em dois casos apresentados nesta casuística houve diagnóstico de carcinoma por métodos de imagem, que não foi encontrado no exame do explante. Os pacientes foram submetidos à quimioembolização. É possível que as lesões tenham regredido com o tratamento. Em outros três casos, havia diagnóstico por método de imagem de carcinoma hepatocelular. Os pacientes não foram submetidos a tratamento e no explante não foi encontrada neoplasia. Sabe-se que o acompanhamento ultra-sonográfico de

pacientes cirróticos na busca de detecção precoce de carcinoma hepatocelular é eficiente. No entanto é um método cujo sucesso depende da experiência do radiologista. Na Bahia, não há um serviço de radiologia de referência credenciado pelo SUS para seguimento dos pacientes cirróticos. É possível que os três casos diagnosticados pelos métodos de imagem tratem-se de falso-positivos.

A infecção pelo VHB teve ocorrência menos expressiva na série aqui apresentada, concordante com outras séries mundiais.

A doença hepática alcoólica foi a causa da doença hepática de base, isoladamente, em 19 pacientes transplantados, o que corresponde a 20% da casuística, sendo a segunda principal causa de doença hepática terminal nesta série. Levando em consideração a co-infecção viral, foram mais 13 casos, o que eleva a participação do álcool na etiologia da doença hepática terminal para 35% dos casos. Comparando com séries internacionais, no Reino Unido, o álcool esteve implicado na causa de doença hepática terminal em 13,8% dos casos em um período de quatro anos (Webb *et al.*, 2006) e foi a principal diagnóstico primário em pacientes transplantados de fígado em um período de uma década (Van Der Meulen *et al.*, 2007). Em uma série de casos de um hospital universitário de São Paulo, o álcool foi responsável pela doença hepática terminal em 30% dos casos (Castro *et al.*, 2008). Nos EUA, a doença alcoólica é hoje a segunda causa principal de doença hepática terminal em pacientes transplantados de fígado, depois da infecção pelo VHC. (Menon *et al.*, 2001). Em todas as séries há predominância de pacientes do sexo masculino. Em relação aos achados anátomo-patológicos, chama atenção a presença de infiltrado inflamatório septal nos casos de cirrose alcoólica aqui apresentados, com atividade de interface, em muitos casos expressiva. Outros autores já relataram este achado, inclusive demonstrando níveis comparáveis de inflamação em explantes de pacientes com doença alcoólica isolada e

doença alcoólica associada à infecção pelo VHC. (Goldar-Najafi *et al.*, 2002). Um dado divergente da casuística aqui apresentada com séries internacionais é a presença significativa de esteato-hepatite nos explantes de pacientes com doença alcoólica do fígado. Um motivo para esta divergência pode estar relacionado aos diferentes critérios diagnósticos de esteato-hepatite adotados por diferentes grupos. (Ayata *et al.*, 2002) (Goldar-Najafi *et al.*, 2002). Os critérios aqui adotados para diagnóstico de esteato-hepatite em fígados com cirrose incluem balonização hepatocelular, fibrose peri-sinusoidal, corpúsculos de Mallory e glicogenação nuclear. Esteatose não é considerada necessária para diagnóstico de esteato-hepatite no contexto de cirrose. Outros grupos consideram esteatose necessária para este diagnóstico, além de inflamação lobular e não valorizam a balonização hepatocelular.

Existem poucas publicações brasileiras sobre série de casos de pacientes transplantados de fígado. Esta dissertação apresentou a primeira casuística de pacientes transplantados no Estado da Bahia. Alguns dados aqui apresentados têm valor epidemiológico importante, como por exemplo, o álcool tendo participação expressiva na causa de doença hepática de base em pacientes transplantados no Estado. Estudos deste tipo são importantes para orientar políticas públicas. Do ponto de vista anátomo-patológico, a descrição de casos de esclerose hepatoportal com doença hepática avançada não foi ainda relatado no Brasil e abre perspectivas para estudos nesta área e entendimento da patogênese relacionada com esta doença, inclusive comparativamente com a esquistossomose. O material desta dissertação pode ainda servir de material de estudos para outros trabalhos.

6. CONCLUSÃO

Infecção pelo VHC e doença alcoólica do fígado, isoladamente ou em conjunto, foram as duas principais causas de doença hepática em pacientes transplantados nesta série, correspondendo a cerca de 66% dos casos.

O estudo anátomo-patológico foi elucidativo em 75% dos casos com etiologia de doença hepática não definida antes do transplante.

Casos de esclerose hepatoportal e de esquistossomose avançadas requerendo transplante hepático foram apresentadas nesta série, abrindo perspectivas para um estudo detalhado comparativo das duas entidades.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aberg, F.,A. M. Rissanen,H. Sintonen,R. P. Roine,K. Hockerstedt,H. Isoniemi. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. **Liver Transpl**, v.15, n.1, Jan, p.64-72. 2009.

Ahmad, J.,K. K. Downey,M. Akoad,T. V. Cacciarelli. Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. **Liver Transpl**, v.13, n.11, Nov, p.1564-9. 2007.

Andrade, Z. A. Schistosomal hepatopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.99, n.5 Suppl 1, p.51-7. 2004.

Andrade, Z. A. &J. C. Bina. [The pathology of the hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni in its advanced form (study of 232 complete necropsies)]. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.78, n.3, Jul-Sep, p.285-305. 1983.

Andrade, Z. A. &A. W. Cheever. Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med Hyg**, v.20, n.3, May, p.425-32. 1971.

Ayata, G.,F. D. Gordon,W. D. Lewis,E. Pomfret,J. J. Pomposelli,R. L. Jenkins,U. Khettry. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. **Hum Pathol**, v.33, n.11, Nov, p.1098-104. 2002.

Bacchella, T. &M. C. Machado. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. **Transplant Proc**, v.36, n.4, May, p.929-30. 2004.

Bennett, G. L.,G. A. Krinsky,R. J. Abitbol,S. Y. Kim,N. D. Theise,L. W. Teperman. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients **AJR Am J Roentgenol**, v.179, n.1, Jul, p.75-80. 2002.

Bernard, P. H., B. Le Bail, M. Cransac, M. G. Barcina, J. Carles, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage. Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. **J Hepatol**, v.22, n.4, Apr, p.495-9. 1995.

Brouard, S., J. Ashton-Chess, J. P. Soullou. Surrogate markers for the prediction of long-term outcome in transplantation: Nantes Actualite Transplantation (NAT) 2007 meeting report. **Hum Immunol**, v.69, n.1, Jan, p.2-8. 2008.

Brunt, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. **Semin Liver Dis**, v.21, n.1, p.3-16. 2001.

Brunt, E. M., C. G. Janney, A. M. Di Bisceglie, B. A. Neuschwander-Tetri, B. R. Bacon. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. **Am J Gastroenterol**, v.94, n.9, Sep, p.2467-74. 1999.

Burak, K. W., D. C. Pearson, M. G. Swain, J. Kelly, S. J. Urbanski, R. J. Bridges. Familial idiopathic adulthood ductopenia: a report of five cases in three generations. **J Hepatol**, v.32, n.1, Jan, p.159-63. 2000.

Castro, E. S. O., A. K. Sankarankutty, A. C. Teixeira, E. D. Mente, F. F. Souza, E. G. Pacheco, G. R. Oliveira, D. Cagnolatti, R. B. Correia, W. Campos, R. Kemp, A. Miranda, L. Z. Rondon, C. Rizzo, G. A. Mota, A. L. Martinelli, F. S. Ramalho, L. N. Ramalho, S. Zucoloto. Liver transplantation at a university hospital, faculty of the medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo: results for the first 60 recipients. **Transplant Proc**, v.40, n.3, Apr, p.785-8. 2008.

Chaib, E. & E. Massad. Liver transplantation: waiting list dynamics in the state of Sao Paulo, Brazil. **Transplant Proc**, v.37, n.10, Dec, p.4329-30. 2005.

Cheever, A. W. & Z. A. Andrade. Pathological lesions associated with *Schistosoma mansoni* infection in man. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.61, n.5, p.626-39. 1967.

Dhiman, R. K.,Y. Chawla,R. K. Vasishta,N. Kakkar,J. B. Dilawari,M. S. Trehan,P. Puri,S. K. Mitra,S. Suri. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. **J Gastroenterol Hepatol**, v.17, n.1, Jan, p.6-16. 2002.

Duffy, J. P.,A. Vardanian,E. Benjamin,M. Watson,D. G. Farmer,R. M. Ghobrial,G. Lipshutz,H. Yersiz,D. S. Lu,C. Lassman,M. J. Tong,J. R. Hiatt,R. W. Busuttil. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. **Ann Surg**, v.246, n.3, Sep, p.502-9; discussion 509-11. 2007a.

Duffy, J. P.,A. Vardanian,E. Benjamin,M. Watson,D. G. Farmer,R. M. Ghobrial,G. Lipshutz,H. Yersiz,D. S. Lu,C. Lassman,M. J. Tong,J. R. Hiatt,R. W. Busuttil. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA **Ann Surg**, v.246, n.3, Sep, p.502-9; discussion 509-11. 2007b.

Gayotto, L. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. Projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. . **GED Gastroenterol Endosc Dig**, v.19, p.137-140. 2000.

Goldar-Najafi, A.,F. D. Gordon,W. D. Lewis,E. Pomfret,J. J. Pomposelli,R. L. Jenkins,U. Khettry. Liver transplantation for alcoholic liver disease with or without hepatitis C. **Int J Surg Pathol**, v.10, n.2, Apr, p.115-22. 2002.

Harmanci, O. &Y. Bayraktar. Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. **World J Gastroenterol**, v.13, n.13, Apr 7, p.1906-11. 2007.

Hertzler, G. L. &W. J. Millikan. The surgical pathologist's role in liver transplantation. **Arch Pathol Lab Med**, v.115, n.3, Mar, p.273-82. 1991.

Hillaire, S.,E. Bonte,M. H. Denninger,N. Casadevall,J. F. Cadranel,D. Lebrec,D. Valla,C. Degott. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. **Gut**, v.51, n.2, Aug, p.275-80. 2002.

<http://portal.saude.gov.br/saude/>.

Ibarrola, C. &F. Colina. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. **Histopathology**, v.42, n.3, Mar, p.251-64. 2003.

Island, E. R.,J. Pomposelli,E. A. Pomfret,F. D. Gordon,W. D. Lewis,R. L. Jenkins. Twenty-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma **Arch Surg**, v.140, n.4, Apr, p.353-8. 2005.

Kojiro, M. Histopathology of liver cancers. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v.19, n.1, Feb, p.39-62. 2005.

Libbrecht, L.,D. Bielen,C. Verslype,D. Vanbeckevoort,J. Pirenne,F. Nevens,V. Desmet,T. Roskams. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations **Liver Transpl**, v.8, n.9, Sep, p.749-61. 2002.

Lichtenberg, F. Lesions of the intrahepatic portal radicles in Manson's schistosomiasis. **Am J Pathol**, v.31, n.4, Jul-Aug, p.757-71. 1955.

Ludwig, J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. **Mayo Clin Proc**, v.73, n.3, Mar, p.285-91. 1998.

Maciel, A. C.,C. T. Cerski,R. K. Moreira,V. L. Resende,M. L. Zanotelli,S. B. Matiotti. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil. **Arq Gastroenterol**, v.43, n.1, Jan-Mar, p.24-9. 2006.

Mario Abbud-Filho, M. C. R. C., Jose Medina Pestana, Valter Duro Garcia. Organ Transplantation in Brazil and Latin America: Reaching the light at the end of the tunnel. **Transplant Proc**, v.40, p.653. 2008.

Mcalister, V. C. &K. Badovinac. Transplantation in Canada: report of the Canadian Organ Replacement Register. **Transplant Proc**, v.35, n.7, Nov, p.2428-30. 2003.

Menon, K. V.,G. J. Gores,V. H. Shah. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. **Mayo Clin Proc**, v.76, n.10, Oct, p.1021-9. 2001.

Mies, S.,C. E. Baia,M. D. Almeida,B. Della Guardia,L. R. Ferraz,M. P. Lallee,P. C. Massarollo,A. O. Mies,O. I. Pereira,E. Quintela,A. S. Zan,S. Raia. Twenty years of liver transplantation in Brazil. **Transplant Proc**, v.38, n.6, Jul-Aug, p.1909-10. 2006.

Nakanuma, Y.,M. Hoso,M. Sasaki,T. Terada,K. Katayanagi,A. Nonomura,H. Kurumaya,A. Harada,H. Obata. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. **Histopathology**, v.28, n.3, Mar, p.195-204. 1996.

Ohbu, M.,M. Okudaira,K. Watanabe,S. Kaneko,T. Takai. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of noncirrhotic portal hypertension. **Hepatology**, v.20, n.2, Aug, p.302-8. 1994.

Okuda, K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. **J Gastroenterol Hepatol**, v.17 Suppl 3, Dec, p.S204-13. 2002.

Registro Brasileiro de Transplantes. **Registro Brasileiro de Transplantes**, v.XIII. 2007.

Richard B. Freeman Jr, R. G. G., Ann Harper, Gary L. Davis, John Vierling, Leslie Lieblein, Goran Klintmalm, Jamie Blazek, Robert Hunter, Jeffrey Punch. Model for end stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the meld exception study group and conference (message) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard meld formula. **Liver Transpl**, v.12, n.S, p.128-136. 2006.

Sarin, S. K. Non-cirrhotic portal fibrosis. **Gut**, v.30, n.3, Mar, p.406-15. 1989.

Sarin, S. K. &D. Kapoor. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. **J Gastroenterol Hepatol**, v.17, n.5, May, p.526-34. 2002.

Sasso-Mendes, K. D.,P. A. Curvo,R. C. Silveira,C. M. Galvao. Organ donation: acceptance and refusal among users of the public health system from Brazil. **Transplant Proc**, v.40, n.3, Apr, p.660-2. 2008.

Steingruber, I. E.,A. Mallouhi,B. V. Czermak,P. Waldenberger,E. Gassner,F. Offner,A. Chemelli,A. Koenigsrainer,W. Vogel,W. R. Jaschke. Pretransplantation evaluation of the cirrhotic liver with explantation correlation: accuracy of CT arteriportography and digital subtraction hepatic angiography in revealing hepatocellular carcinoma **AJR Am J Roentgenol**, v.181, n.1, Jul, p.99-108. 2003.

Tandon, B. N.,R. Lakshminarayanan,S. Bhargava,N. C. Nayak,S. K. Sama. Ultrastructure of the liver in non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension. **Gut**, v.11, n.11, Nov, p.905-10. 1970.

Teixeira, A. C.,F. F. Souza,A. K. Sankarankutty,A. L. Martinelli,E. S. O. Castro. Characteristics of waitlisted patients for liver transplantation at a liver transplantation unit in the city of Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil, especially considering Child and Model for End Stage Liver Disease (MELD) scores. **Transplant Proc**, v.39, n.2, Mar, p.387-9. 2007.

Tsuneyama, K.,W. Kouda,Y. Nakanuma. Portal and parenchymal alterations of the liver in idiopathic portal hypertension: a histological and immunochemical study. **Pathol Res Pract**, v.198, n.9, p.597-603. 2002.

Valente, M.,F. Calabrese,A. Angelini,A. G. Castiglione,P. Rigotti,M. Ragani,R. Torelli,F. Barraco,C. Rago. Role of the pathologist in organ transplantation: the North Italy Transplant program experience. **Transplant Proc**, v.38, n.4, May, p.983-5. 2006.

Van Der Meulen, J. H.,J. D. Lewsey,M. F. Dawwas,L. P. Copley. Adult orthotopic liver transplantation in the United Kingdom and Ireland between 1994 and 2005. **Transplantation**, v.84, n.5, Sep 15, p.572-9. 2007.

Wang, X. L.,L. M. Zhang,F. X. Tang,Z. W. Guo,C. Y. Wu,Z. J. Xiong. [Ultrastructural dynamic observation on murine schistosomal hepatic fibrosis]. **Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi**, v.20, n.4, p.216-9. 2002.

Wanless, I. R. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. **Hepatology**, v.11, n.5, May, p.787-97. 1990.

Wanless, I. R.,F. Wong,L. M. Blendis,P. Greig,E. J. Heathcote,G. Levy. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. **Hepatology**, v.21, n.5, May, p.1238-47. 1995.

Webb, K.,L. Shepherd,E. Day,G. Masterton,J. Neuberger. Transplantation for alcoholic liver disease: report of a consensus meeting. **Liver Transpl**, v.12, n.2, Feb, p.301-5. 2006.

Weismuller, T. J.,J. Wedemeyer,S. Kubicka,C. P. Strassburg,M. P. Manns. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. **J Hepatol**, v.48 Suppl 1, p.S38-57. 2008.

Willems, M.,H. J. Metselaar,H. W. Tilanus,S. W. Schalm,R. A. De Man. Liver transplantation and hepatitis C. **Transpl Int**, v.15, n.2-3, Mar, p.61-72. 2002.