

Fisiopatologia do sistema hepato-biliar

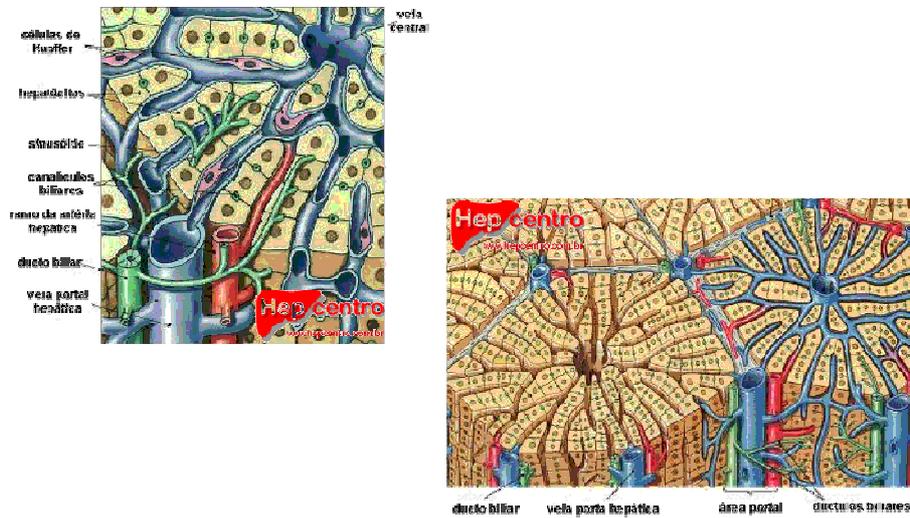
Rosario DC Hirata
FCFUSP

16-09-2008

Objetivos

- Estrutura e função sistema hepato-biliar
- Manifestações clínicas das hepatopatias
- Hepatites virais e autoimunes
- Doença hepática alcoólica e não-alcoólica
- Cirrose
- Doenças hepáticas metabólicas
- Insuficiência hepática
- Colelitíase, colangite esclerosante

Figado - Estrutura funcional



Rosario Hirata - FCF/USP

<http://www.hepcentro.com.br/images/estruturaporta.GIF>

5

Principais funções do fígado

■ Metabólica

- **Proteínas**
 - Síntese de proteínas plasmáticas e fatores da coagulação
 - Desaminação de aminoácidos
 - Conversão de amônia em ureia
- **Carboidratos**
 - Síntese de glicose
 - Síntese de glicogênio
- **Lipídeos**
 - Síntese de lipoproteínas
 - Conversão de ácidos graxos em cetonas
- **Biotransformação**
 - Hormônios e medicamentos/drogas
 - Hidroxilação, oxidação/redução e conjugação (glicuronatos, sulfatos)

■ Excretória

- Produção e excreção de bile
 - Bilirrubina
 - Colesterol
 - Ácidos biliares
 - outros

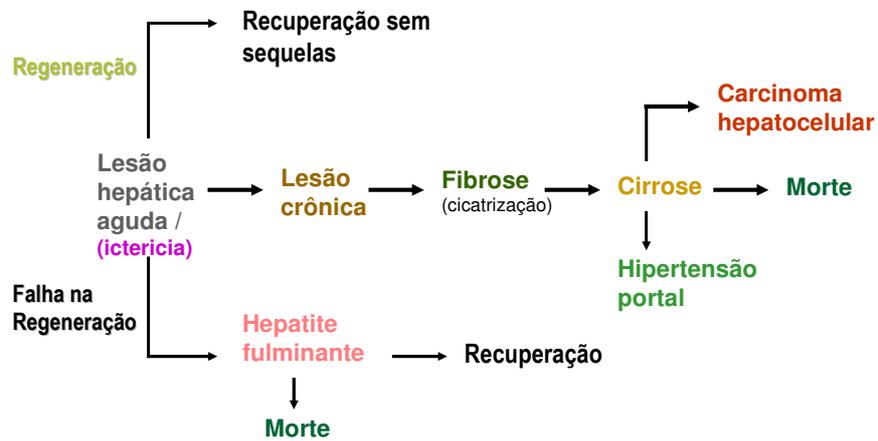
■ Armazenamento

- Glicogênio
- Lipídeos
- Aminoácidos
- Vitaminas
- Ferro e outros minerais

Rosario Hirata - FCF/USP

6

História natural das Hepatopatias



Rosario Hirata - FCF/USP

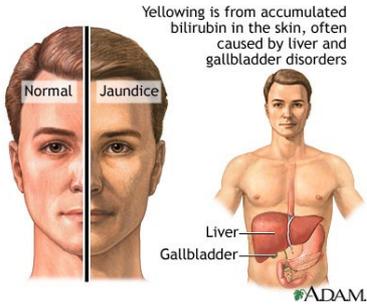
Burts & Ashwood. Tietz Clinical Chemistry, 2001

7

Hepatopatias

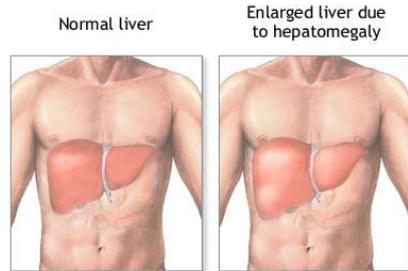
Manifestações clínicas

Icterícia



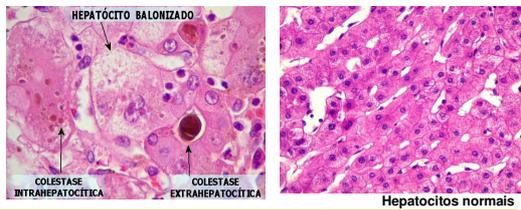
www.nlm.nih.gov

Hepatomegalia



© ADAM, Inc.

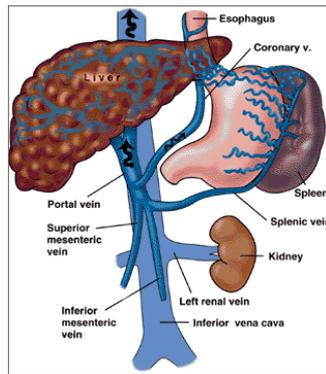
Coolestase



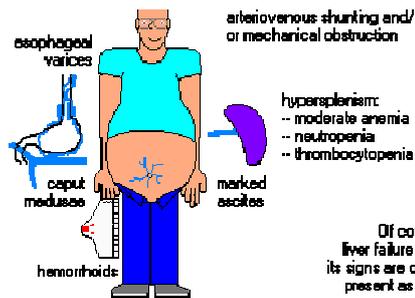
Rosario Hirata - FCF/USP

<http://www.fcm.unicamp.br/departamentos/anatomia/> 9

Hipertensão porta



www.nephrohus.org



Of course, liver failure and its signs are often present as well.

www.pathguy.com



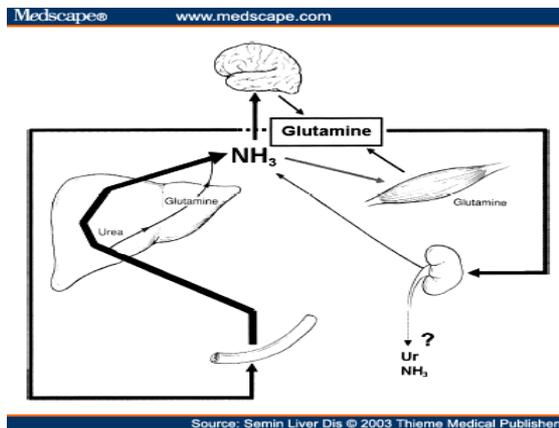
Ascite

Rosario Hirata - FCF/USP

my.clevelandclinic.org

10

Encefalopatia hepatica

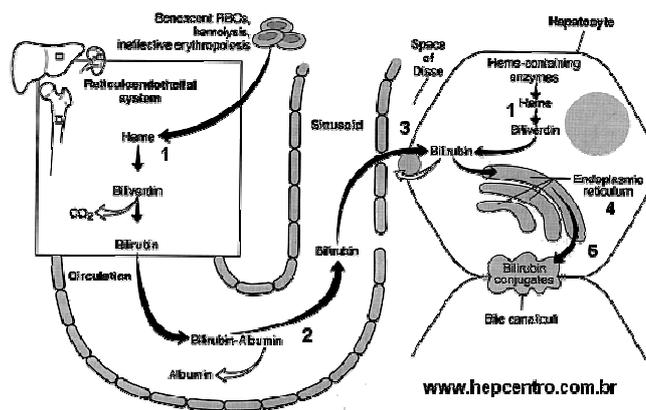


Hepatopatas - Manifestações clinicas

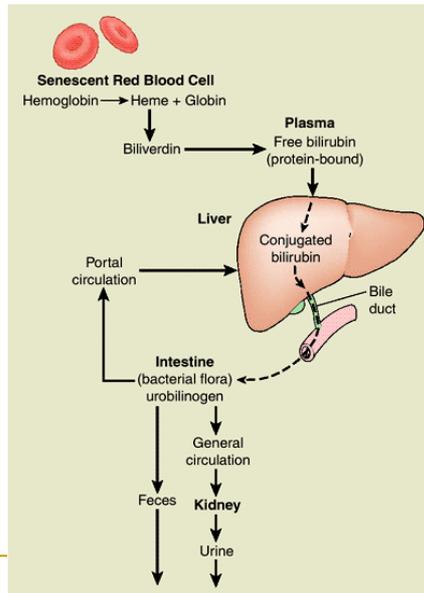
- Icterícia (bilirrubina sérica > 2 a 3 mg/dL)
- Colestase (↓ fluxo biliar)
- Hepatomegalia
- Cirrose hepática → hipertensão porta, ascite, edema
- Encefalopatia hepática
- Insuficiencia hepática
- Outras
 - Alterações metabólicas e nutricionais - doença crônica
 - Distúrbios homeostáticos - ↓ fatores da coagulação
 - Sangramento gastrointestinal - ruptura das varizes esofágicas
 - Biotransformação alterada de fármacos/drogas
 - Liberação de enzimas hepáticas - lesão hepatocelular

Ictericia

Metabolismo da bilirrubina



Metabolismo da bilirrubina



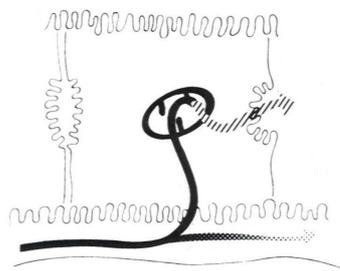
Rosario Hirata - FCF/USP

CM Porth. Essentials of Pathophysiology, 2007

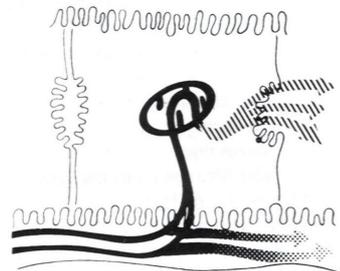
15

Mecanismos de Icterícia

Pré-hepática



Produção normal de bilirrubina



Produção em excesso de bilirrubina

Icterícia hemolítica
(Ex.: icterícia neonatal)

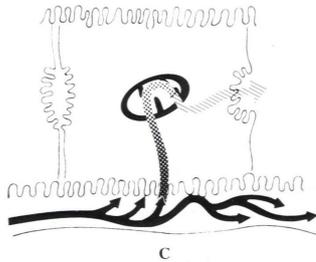
Rosario Hirata - FCF/USP

Kaplan e cols. Clinical Chemistry, 2003

16

Mecanismos de Icterícia

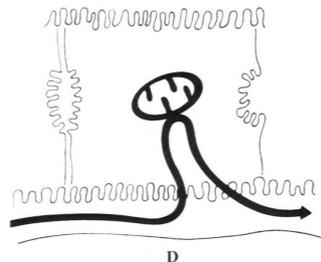
Intra-hepática



Síndrome de Gilbert

Deficiência de captação da bilirrubina

Intra-hepática

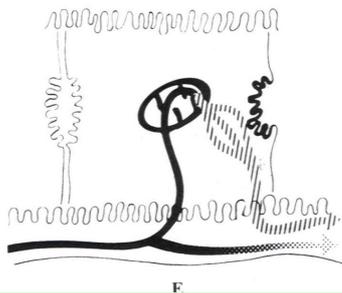


Síndrome de Crigler-Najjar

Deficiência de conjugação da bilirrubina
(icterícia fisiológica, neonatal)

Mecanismos de Icterícia

Intra-hepática



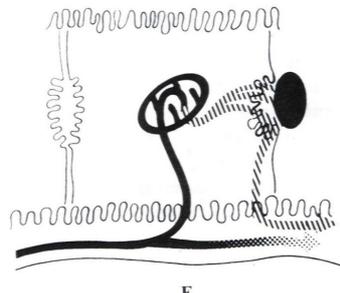
Síndromes de Dubin-Johnson & Rotor

Deficiência de secreção de bilirrubina

Lesão hepatocelular

Hepatite, cirrose, toxicidade por medicamentos

Pós-hepática



Icterícia obstrutiva

Intra e extra-hepática
(coletíase, alterações estruturais
do sistema biliar, obstrução biliar)

Hepatites virais

Características de hepatites virais

VIRUS	HAV	HBV	HDV	HCV	HEV
Incubação	30 d	60-180d	30-180d	35-60d	15-60d
Transmissão	Oral-fecal, parenteral, sexual	parenteral, sexual, uso drogas endovenosas	Parenteral (?), sexual, Fecal-oral	parenteral, sexual, uso drogas endovenosas	Oral-fecal
Fisiopatologia	Lesão hepatocelular Replicação viral Resposta imune celular (cels. T, NK e citocinas)	Lesão hepatocelular Replicação viral Inflamação Necrose celular Cirrose	Coinfecção com HBV Lesão hepatocelular grave Inflamação Cirrose	Lesão hepatocelular Resposta imune celular Inflamação e Fibrose Cirrose	Replicação viral Resposta imune celular Inflamação Colestase
Tratamento	Suporte sintomático	IFN-alfa Peg-IFN-alpha Antivirais (lamivudina, etc)	IFN-alfa	IFN-alfa Peg-IFN-alpha Antivirais (ribavirina)	Suporte sintomático (similar HAV)

Hepatite A (HAV) – curso clínico

- Resolve-se espontaneamente após 4 a 8 semanas
- Difícilmente progride para hepatite crônica
- Não requer tratamento farmacológico
- Não há restrição alimentar ou de atividade física

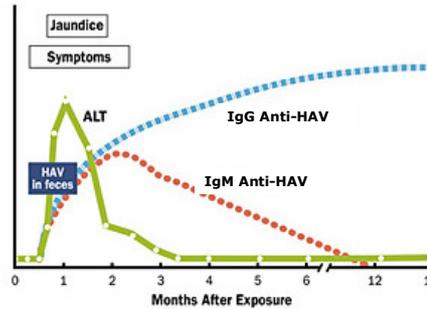
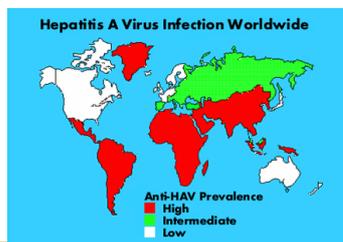


Figure 5. Typical course of acute viral hepatitis.

Rosario Hirata - FCF/USP

<http://hopkins-gi.nts.jhu.edu/pages/latin/templates/>

21

Hepatite B (HBV) – curso clínico

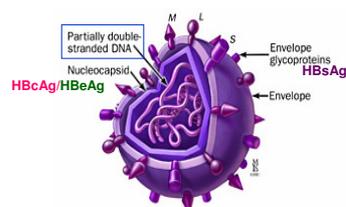
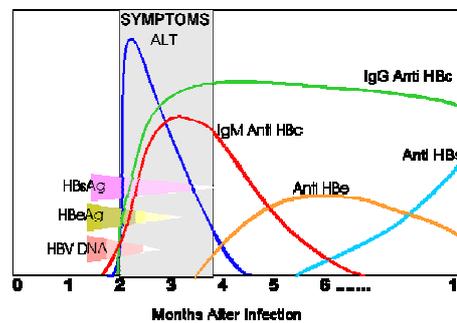
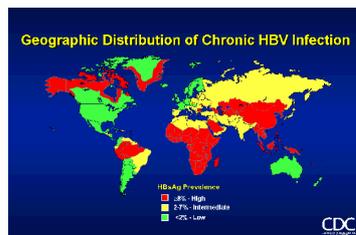


Figure 2. Morphology of hepatitis B virus. M, L, S, envelope proteins.



<http://www.hon.ch/Library/Theme/HepB/virology.html>

Rosario Hirata - FCF/USP

<http://hopkins-gi.nts.jhu.edu/pages/latin/templates/>

22

Hepatite B (HBV)

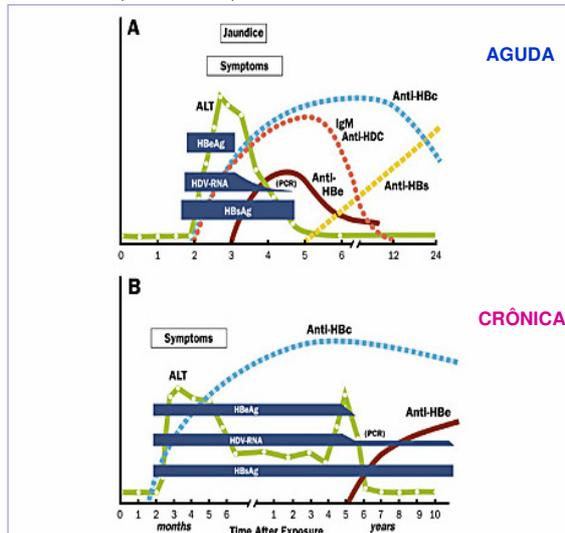


Figure 5. Possible outcomes after hepatitis B infection; A, acute infection; B, chronic infection.

Hepatite B crônica ativa

- É um grupo de condições relacionadas que resultam em cirrose ou insuficiência hepática.

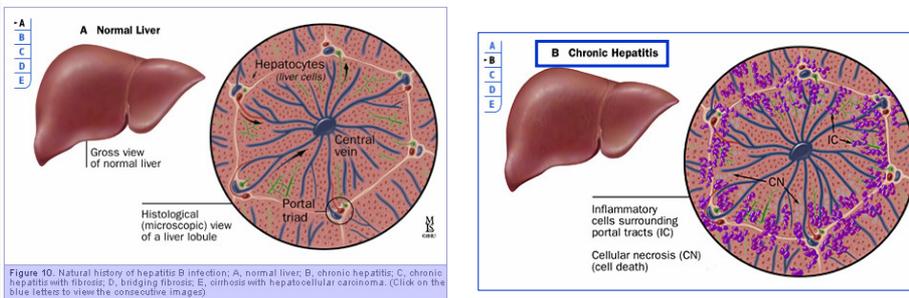


Figure 10. Natural history of hepatitis B infection; A, normal liver; B, chronic hepatitis; C, chronic hepatitis with fibrosis; D, bridging fibrosis; E, cirrhosis with hepatocellular carcinoma. (Click on the blue letters to view the consecutive images)

Hepatite B crônica ativa

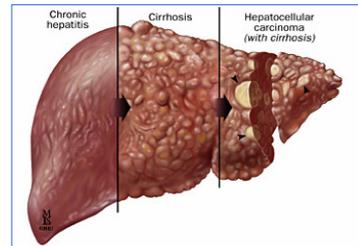
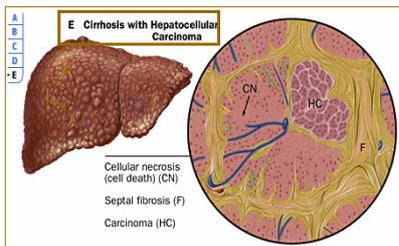
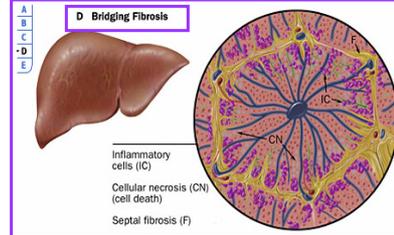
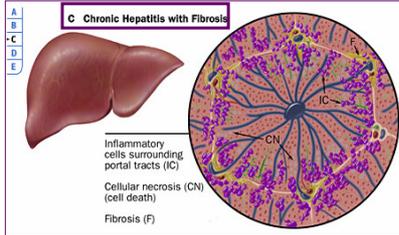
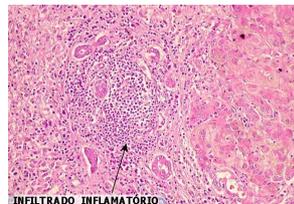
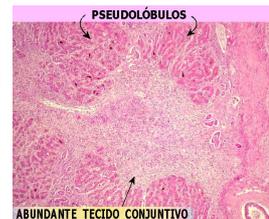
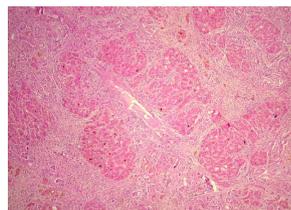
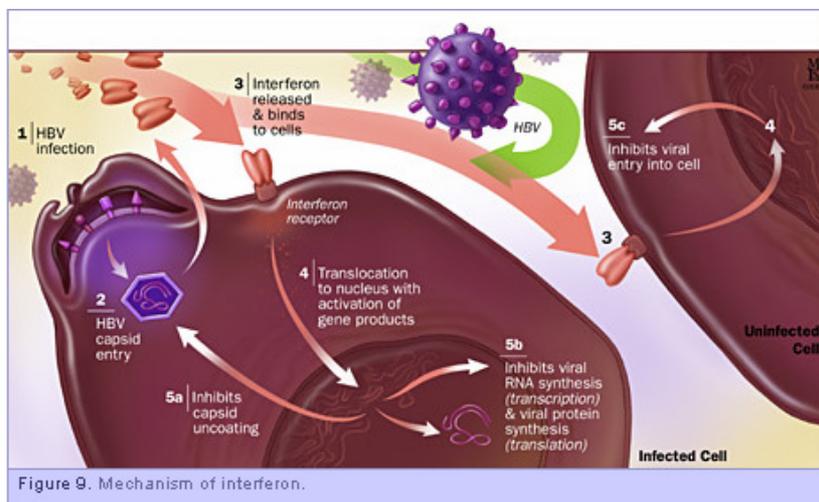


Figure 7. Progression of chronic hepatitis B viral infection.

Hepatite B - Biopsia



HBV – Tratamento com IFN



Rosario Hirata - FCF/USP

27

HBV - Tratamento

Future perspectives for the management of chronic hepatitis B

WF Leemans, HLA Janssen, RA de Man

World J Gastroenterol 2007 May 14; 13(18): 2554-2567

Table 1 Baseline factors influencing likelihood of response to antiviral therapy

Treatment	Increased likelihood of response	Decreased likelihood of response
(PEG) interferon	Baseline ALT > 2 ULN ^[20,145,146] Baseline HBV DNA < 10 ⁹ c/mL ^[4,28] Genotype A or B Longer treatment duration ^[33,35,147]	Baseline ALAT < 2 ULN ^[20,145,146] Baseline HBV DNA > 10 ⁹ c/mL ^[4,28] Genotype C or D
Nucleoside/nucleotide analogues	Baseline serum aminotransferases > 2 ULN ^[148, 149] Baseline HBV DNA < 10 ⁹ c/mL ^[148]	Baseline serum aminotransferases < 2 ^[148,149] Baseline HBV DNA > 10 ⁹ c/mL ^[148]

ULN: Upper limit of normal; c/p = copies/mL.

Rosario Hirata - FCF/USP

28

Hepate C

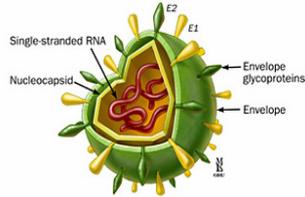


Figure 2. Morphology of hepatitis C virus. E1, E2, envelope glycoproteins.

Diversidade genética do HCV

- Genotipos (60-70% similaridade)
- Quasispecies – 97-98%

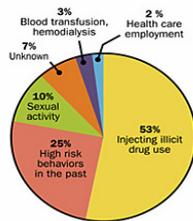


Figure 6. Risk factors for acute infection with hepatitis C virus.

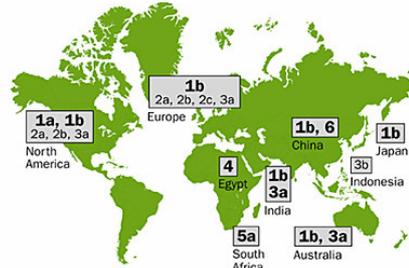


Figure 5. Geographic distribution of Hepatitis C viral species.

Hepate C – curso clínico

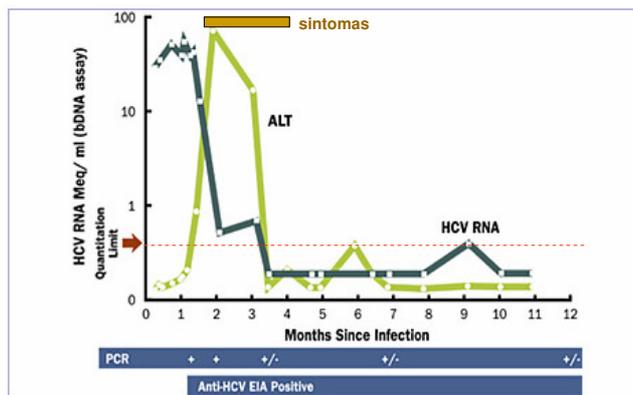


Figure 7. Typical course of hepatitis C infection; ALT=alanine aminotransferase; PCR=polymerase chain reaction; EIA=enzyme immunoassay.

Hepatite C – perfis de infecção

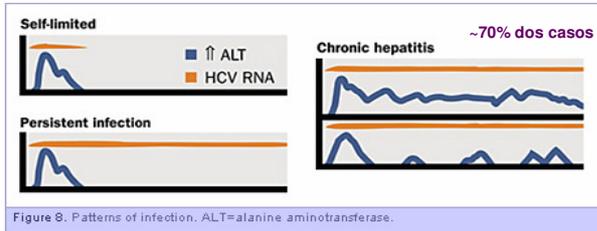


Figure 8. Patterns of infection. ALT=alanine aminotransferase.

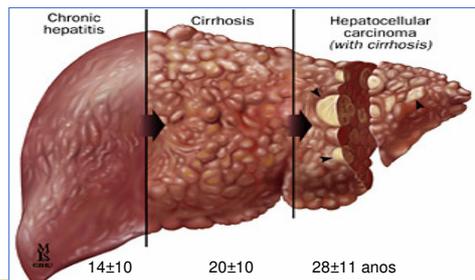


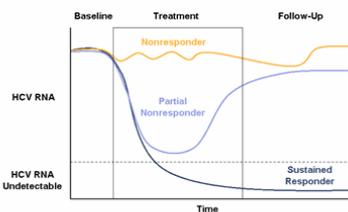
Figure 9. Progression of hepatitis C infection.

HCV Treatment

- Monotherapy
 - PEG-IFN α -2a
 - PEG-IFN α -2b
 - IFN alfacon-1
- Combination therapy
 - PEG-IFN α -2a + RBV
 - PEG-IFN α -2b + RBV

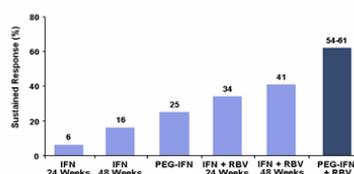
PEG-IFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin.

Patterns of Viral Response

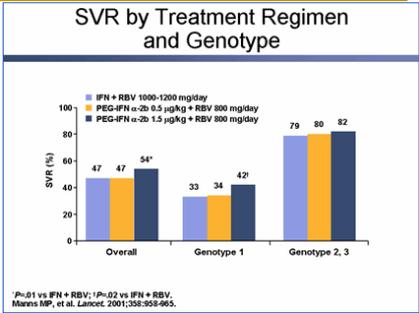
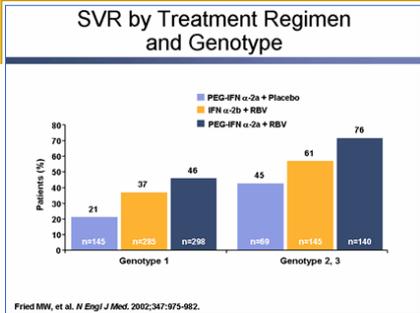


Rapid viral response (RVR) = HCV RNA <math>< 50</math> IU/mL after 4 weeks of treatment; early viral response (EVR) = no RVR, but $\geq 2</math> log₁₀ drop in HCV RNA at 12 weeks; sustained viral response (SVR) = undetectable HCV RNA 24 weeks after the end of treatment. NIA Consensus Statement. Management of Hepatitis C, 2002.$

Viral Response to HCV Treatment Options (1990-2002)

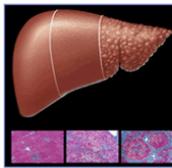


RBV – analogo de nucleosídeo



Management of HCV: 2002 NIH Consensus Conference Statement

- PEG-IFN + RBV was more effective than standard IFN-RBV combination or PEG-IFN alone
- Genotype 1
 - RBV 1000-1200 mg/day
 - 48 weeks
- Genotype 2 or 3
 - RBV 800 mg/day
 - 24 weeks



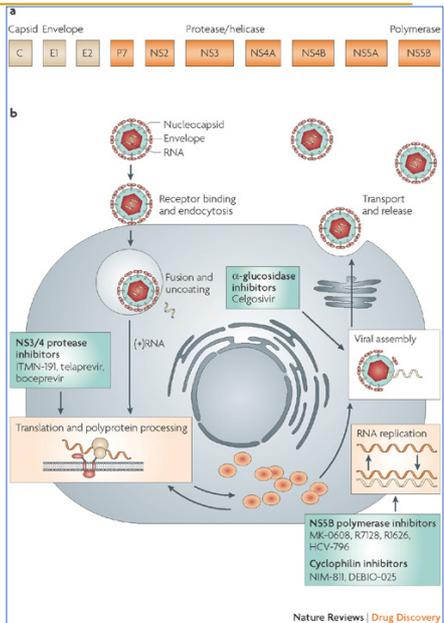
NIH Consensus Statement. *Management of Hepatitis C.* 2002.

HCV - tratamento

Emerging HCV Therapies

Viral Enzyme Inhibitors	Genome Sequence-Based	Other
Polymerase	RNA Interference	• Other IFNs • IFN gamma, α b-IFN • RBV Refinements • Virostatins
Protease	Ribozymes	• Immune Approaches • CpG oligonucleotides • Isatoribine • Therapeutic vaccines • HClg • Monoclonal antibodies
Helicase	Antisense Oligonucleotides	• Antifibrotic Therapy

cIFN = consensus interferon; α b-IFN = α interferon; CpG = cytosine and guanine separated by a phosphate molecule; HClg = hepatitis C immunoglobulin.



Nature Reviews | Drug Discovery

Exercício 1

- Uma mulher de 24 anos queixou-se de descoloração da pele, perda de apetite e desconforto gastrico superior. Ela declarou não utilizar drogas endovenosas. Também não mencionou ter comido mariscos frescos ou bebido agua não-tratada. Ela tinha uma filha que ficava numa creche.
- Perguntas:
 - 1) que tipo de doença hepatica a paciente tem?
 - 2) que testes poder ser feitos para confirmar o diagnostico?
 - 3) qual foi o provável modo de transmissão? Por que?
 - 4) Que dados são importantes para diferenciar de outro tipo de doença hepatica?

Doença hepatica autoimune

Doença inflamatória crônica de causa desconhecida, associada com auto-anticorpos circulantes e aumento de gama-globulinas

10% hepatites crônicas nos EUA

Doença hepática autoimune

Hepatite autoimune (AIH) & Cirrose biliar primária (PBC)

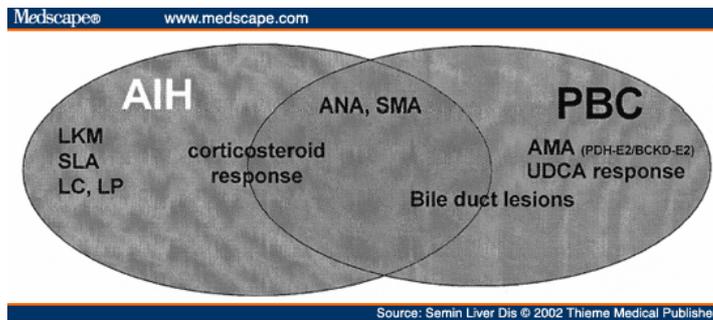


Figure 1. Autoantibodies play a diagnostic role in the discrimination of overlap syndromes. Shown is the example of AIH (hepatite autoimune) and PBC (cirrose biliar primária), in which ANAs are detected in both diseases.

Doença hepática alcoólica

Doença hepática alcoólica (DHA)

- Lesão hepática causada por consumo excessivo de álcool

- Hipoxia centrolobular
 - Estresse oxidativo mediado por CYP2E1/ADH – lesão próxima a veia central

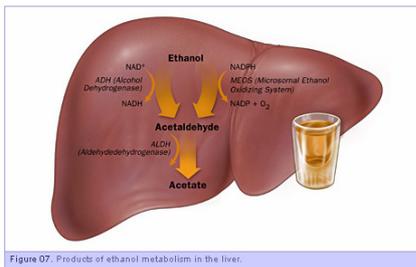


Figure 07. Products of ethanol metabolism in the liver.

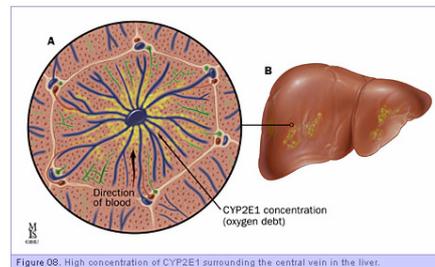


Figure 08. High concentration of CYP2E1 surrounding the central vein in the liver.

DHA - Patogênese

- **Ativação e infiltração de células inflamatórias**
 - Ativação de Células de Kupfer
 - Produção de citocinas pro-inflamatórias (TNF-alfa, IL-8)
- **Formação de aductos antigênicos**
 - Radicais hidroxietil ligam proteínas hepatocelulares formando adutos que são antigênicos

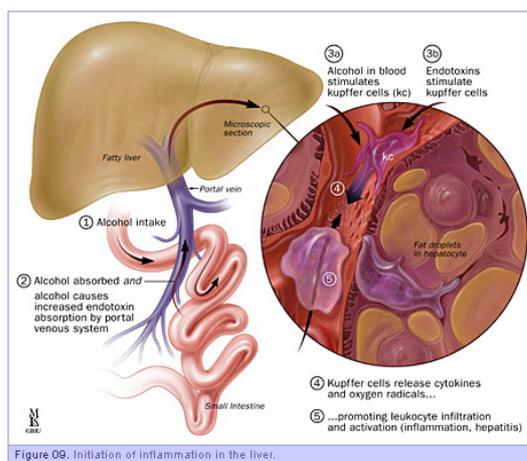
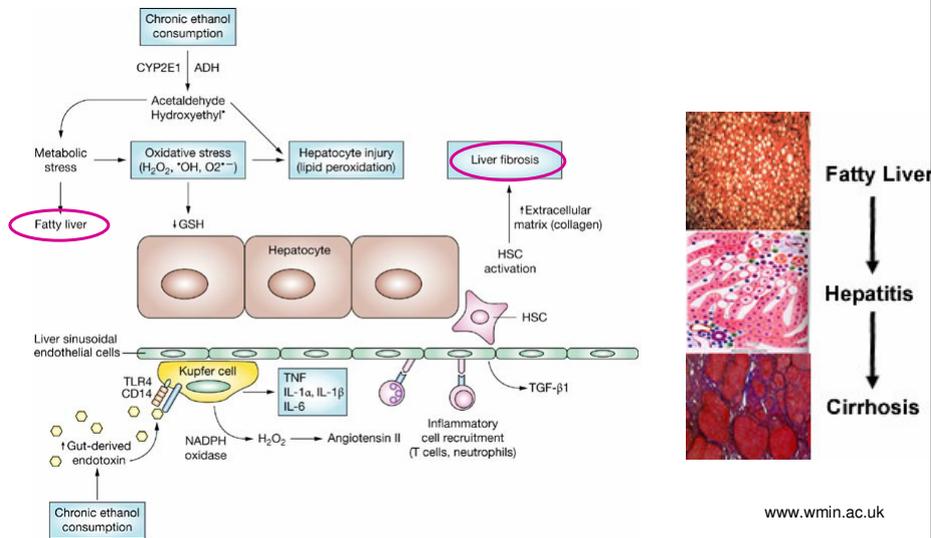


Figure 09. Initiation of inflammation in the liver.

Doença hepática alcoólica



www.wmin.ac.uk

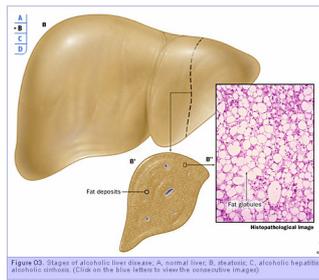
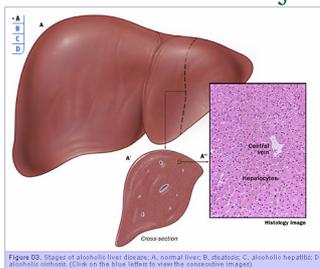
Rosario Hirata - FCF/USP

Tilg H and Day CP (2007) Management strategies in alcoholic liver disease *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4: 24–34 doi:10.1038/ncpgasthep0683

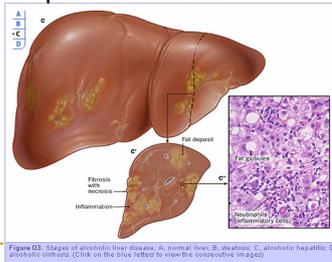
41

DHA - Evolução

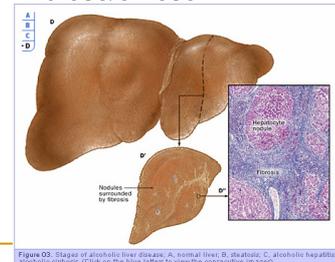
■ Esteatose



■ Hepatite alcoólica



■ Fibrose/cirrose

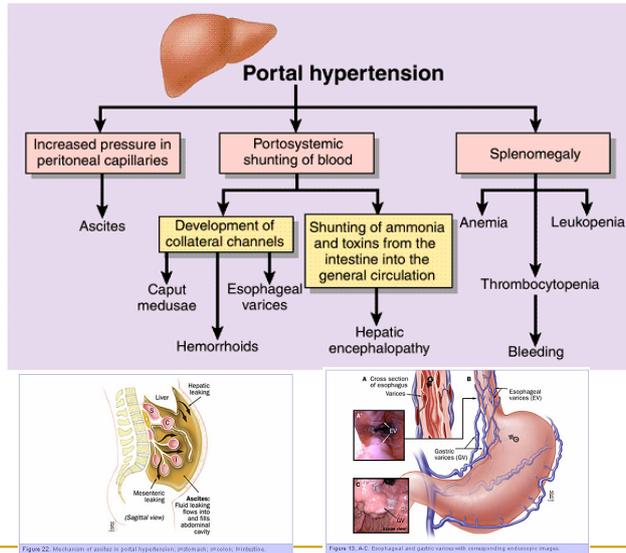


Rosario Hirata - FCF/USP

<http://hopkins-gi.nts.jhu.edu/pages/latin/templates/>

42

DHA – Cirrose & hipertensão porta



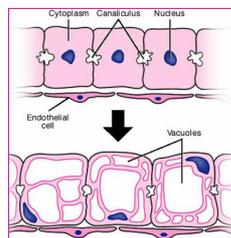
Rosario Hirata - FCF/USP

CM Porth. Essentials of Pathophysiology, 2007

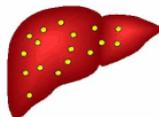
43

Doença do fígado gorduroso não-alcoólica (NAFLD)

The Spectrum of NAFLD

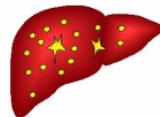


Fatty Liver

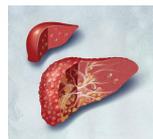


Fat accumulates in the liver

NASH



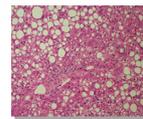
Fat plus inflammation and scarring



Cirrhosis



Scar tissue replaces liver cells



NASH – esteatohepatite não alcoólica

www.heapa.com

Rosario Hirata - FCF/USP

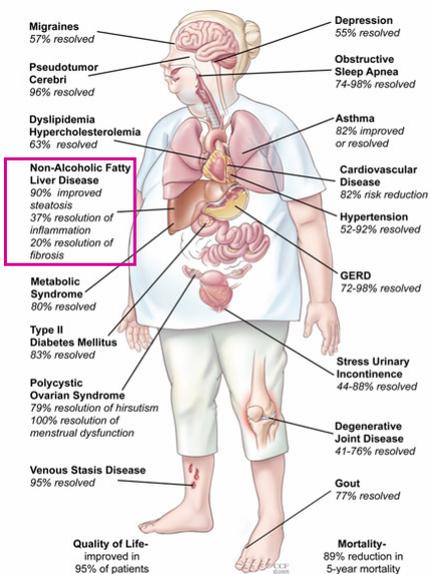
www.gi.org

44

NAFLD

Fatores associados

- Obesidade
- Diabetes
- Hipertrigliceridemia



Rosario Hirata - FCF/USP

www.thinnertimesforum.com

45

Exercício 2

- Um homem de 56 anos com um histórico clínico de alto consumo de álcool e um diagnóstico prévio de cirrose alcoólica e hipertensão porta foi admitido no setor de emergência de um hospital apresentando sangramento gastrointestinal agudo e sinais de choque circulatório.
- Perguntas:
 - 1) Qual é o mecanismo de cirrose alcoólica?
 - 2) Que complicações acompanham a hipertensão porta?
 - 3) É possível que o paciente tenha deficiência de coagulação? Por que?

Rosario Hirata - FCF/USP

46

Cirrose

Cirrhosis of the liver



ADAM.

Doença hepática crônica que causa lesão hepática, cicatrização (fibrose, regeneração nodular), diminuição progressiva da função hepática, acúmulo de líquido no abdômen (ascite), alterações hematológicas (coagulopatias), pressão sanguínea aumentada (hipertensão porta) e alterações da função neurológica (encefalopatia hepática).

Ingestão excessiva de álcool é a principal causa de cirrose

www.nlm.nih.gov

Tipos de cirrose

Tipos	Mecanismos	Fisiopatologia
Cirrose alcoólica, cirrose gordurosa, cirrose porta	Efeitos tóxicos da ingestão excessiva de álcool; acetaldeído formado pelo metabolismo do álcool lesa hepatócitos	Fígado gorduroso, inflamação (hepatite alcoólica) e desestruturação da arquitetura lobular pela necrose e fibrose (cirrose)
Cirrose biliar primária	Autoimune	Inflamação e cicatrização dos ductos biliares lobulares
Cirrose biliar secundária	Obstrução por câncer, estenose ou cálculos	Inflamação e cicatrização dos ductos biliares proximais a obstrução
Cirrose pos-necrótica	Hepatite viral causada por HBV ou HCV, drogas ou toxinas, destruição autoimune	Substituição do tecido necrótico por tecido fibroso (cirrose)
Cirrose metabólica	Defeitos metabólicos e doença de armazenamento: Deficiências de alfa1-antitripsina, doença do armazenamento do glicogênio, hemocromatose, doença de Wilson, galactosemia	Inflamação e cicatrização com alterações morfológicas específicas relacionadas a causa

Hepatopatias metabólicas

- Hemocromatose
- Doença de Wilson
- Deficiência de alfa1-antitripsina
- Glicogenoses
- Porfirias hepáticas
- Síndrome de Reye

Hemocromatose

- Aumento da absorção de ferro e deposição do excesso de ferro no organismo
 - Lesão: fígado, pâncreas, coração, gônadas, articulações e pele
- Predisposição a cirrose e insuficiência hepática
- Causas
 - Hereditária (HH)
 - Adquirida (transfusões repetidas)
 - Talassemias
 - Alcoolismo e doenças hepáticas
 - Idiopática

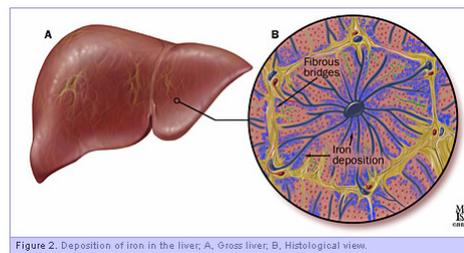
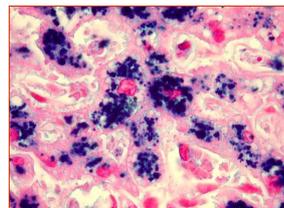


Figure 2. Deposition of iron in the liver; A, Gross liver; B, Histological view.

<http://hopkins-gi.nts.jhu.edu/pages/latin/templates/>



<http://www.fcm.unicamp.br/departamentos/anatomia/>

Hemocromatose - Sintomas

- Assintomático
- Sinais precoces inespecíficos
 - Fraqueza, letargia, aumento da pigmentação da pele, queda de cabelo, impotência, dores articulares, vertigens e perda de memória
- Musculo cardíaco
 - arritmia e cardiomiopatia
- Pâncreas
 - risco aumentado para diabetes e câncer pancreático
- Fígado
 - Hepatomegalia e aumento das enzimas hepáticas
 - Predisposição a fibrose, cirrose e câncer hepático

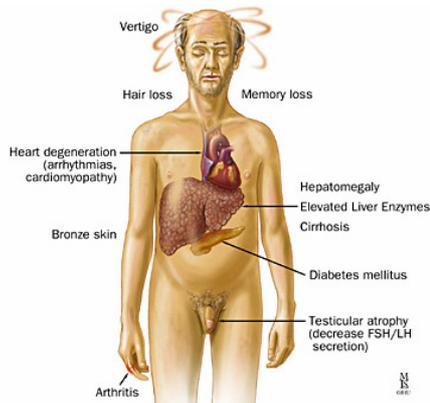


Figure 3. Symptoms and signs of hemochromatosis.

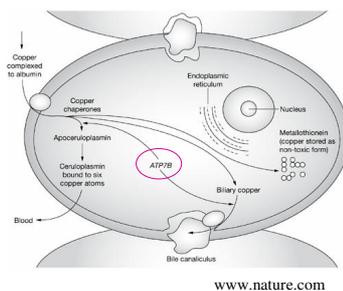
Doença de Wilson

Doença autossômica recessiva de retenção de cobre

- prevalência: 1: 30.000
- defeito genético: APTase que transfere cobre para a ceruloplasmina

Manifestações clínicas

- síndrome neuropsiquiátrica
- hepatite crônica → cirrose
- anel de Kayser-Fleischer™ - depósitos de cobre típicos na córnea
- acidose tubular renal (glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria)
- ↓ ceruloplasmina sérica
- ↑ cobre urinário (> 50 µg/d)
- artrite



www.nature.com

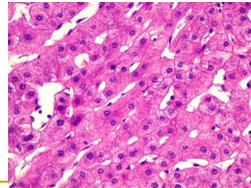
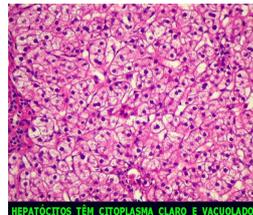


Figura 1 - Presença de anel pigmentado na periferia corneana demonstrando um Anel de Kayser-Fleischer

Glicogenoses

- Doenças do armazenamento de glicogênio em excesso nos tecidos
- Tipos I a IV
 - von Gierke, Hers e outras
- Manifestações clínicas
 - produção deficiente de glicose no fígado → hipoglicemia
 - retardo no crescimento
 - hepatoesplenomegalia
- Diagnóstico
 - biópsia hepática

■ Von Gierke



Hepatocitos normais

Rosario Hirata - FCF/USP

<http://www.fcm.unicamp.br/departamentos/anatomia/>

53

Porfirias hepáticas

- Deficiência de enzimas envolvidas na síntese do grupo heme
 - hemoglobina
 - mioglobina
 - citocromos
- Tipos
 - porfiria intermitente aguda
 - porfiria hepática congênita e adquirida
 - porfiria eritropoiética
 - protoporfiria eritropoiética
- Diagnóstico Laboratorial
 - excreção aumentada de metabólitos de porfirinas específicos



Rosario Hirata - FCF/USP

54

ERROR: undefined
OFFENDING COMMAND: '~

STACK: