



Universidade Federal da Bahia

**Departamento de Anatomia Patológica e
Medicina Legal**

Patologia Aplicada II



Patologia dos Transplantes

Prof. Luciano Espinheira Fonseca Júnior



Universidade Federal da Bahia
Departamento de Anatomia Patológica e
Medicina Legal
Patologia Aplicada II



Patologia do Transplante Hepático

Prof. Luciano Espinheira Fonseca Júnior

Doenças Crônicas Parenquimatosas do Fígado (70-80%)

- ❖ Cirrose Alcoólica
- ❖ Cirrose secundária a hepatite C
- ❖ Cirrose secundária a hepatite B
- ❖ Hepatite auto-imune
- ❖ Cirrose biliar primária
- ❖ Colangite esclerosante primária
- ❖ Doenças metabólicas
 - Deficiência de α 1-antitripsina
 - Hemocromatose

Outros

- ❖ Insuficiência Hepática Aguda (5-15%)
 - Hepatite aguda / sub-aguda (não A, não B e não C)
 - Hepatite Fulminante (A, B ou E)
 - Hepatite por Drogas (paracetamol e outras)
 - Doença de Wilson (apresentação aguda)
 - Outros

Neoplasias Malignas (4-10%)

- ❖ Carcinoma Hepatocelular
- ❖ Hemangioendotelioma epitelióide
- ❖ Colangiocarcinoma

Defeitos Metabólicos do Fígado Sem Doença Hepática (<1%)

- ❖ Hiperoxalúria primária
- ❖ Amiloidose familiar (polineuropatia)

Doenças Crônicas Parenquimatosas do Fígado (75-80%)

- ❖ Atresia das vias biliares extra-Hepáticas (falha de pós-enterostomia)
- ❖ Deficiência de α 1-antitripsina
- ❖ Colestase induzida por nutrição parenteral total
- ❖ Fibrose Cística
- ❖ Síndrome de Alagille
- ❖ Tirosinemia Hereditária
- ❖ Hepatite auto-imune
- ❖ Colangite esclerosante primária
- ❖ Cirrose criptogênica
- ❖ Doença de Wilson
- ❖ Colestase intra-hepática, progressiva familiar
- ❖ Protoporfiria

Insuficiência Hepática Aguda (9-17%)

- ❖ Hepatite aguda / sub-aguda, não A, não B, não C
- ❖ Hepatite A
- ❖ Doença de Wilson (apresentação aguda)
- ❖ Hepatite por drogas (paracetamol e outras)
- ❖ Outros

Neoplasias (<4%)

- ❖ Hepatoblastoma
- ❖ Outros

Correção de Defeitos Metabólicos (<4%)

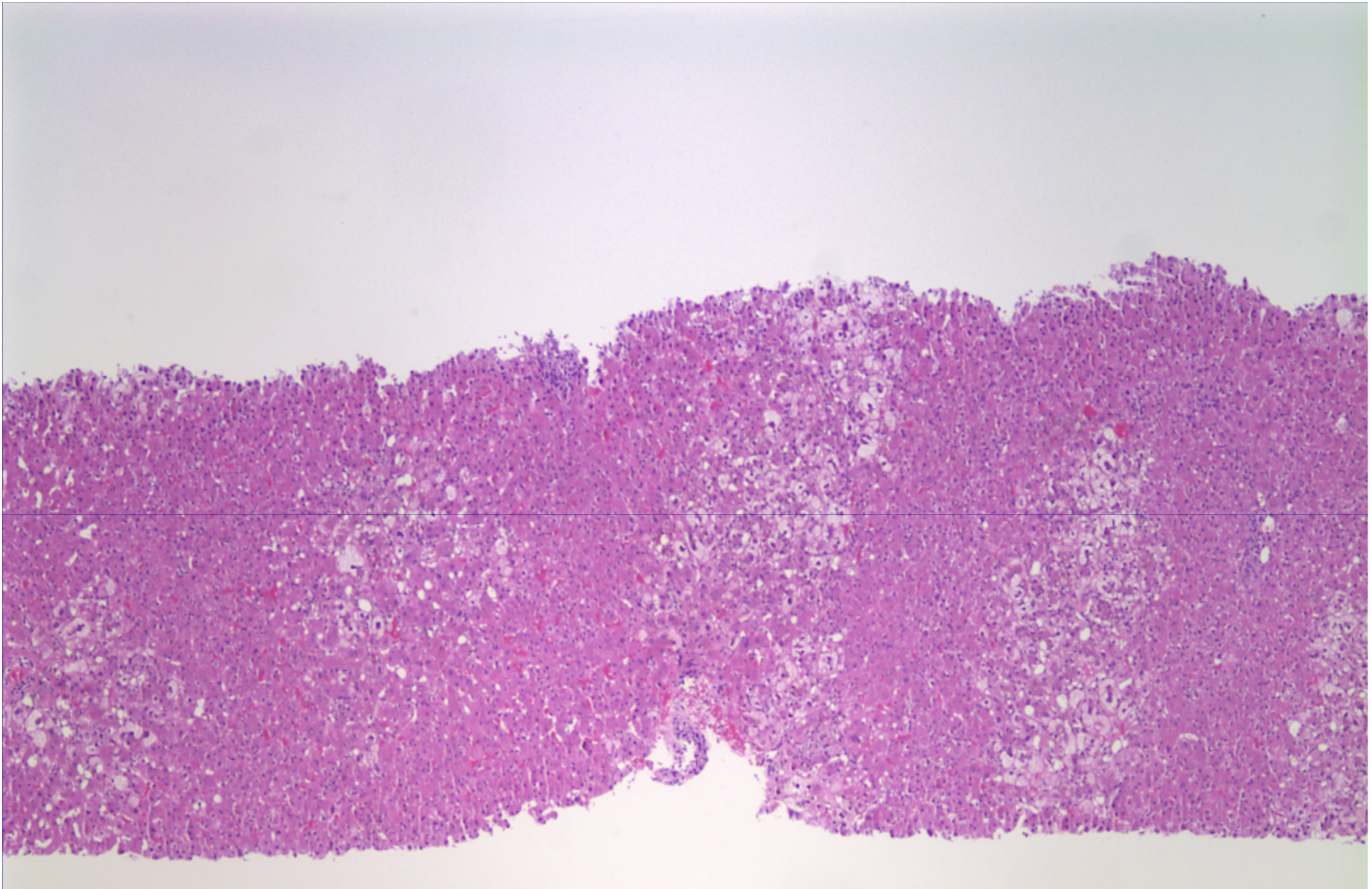
- ❖ Acidemia propiônica
- ❖ Acidemia metil melônica
- ❖ Oxalose
- ❖ Criggler - Najjar tipo 1

Principais Alterações Patológicas Observadas em Fígado Transplantado

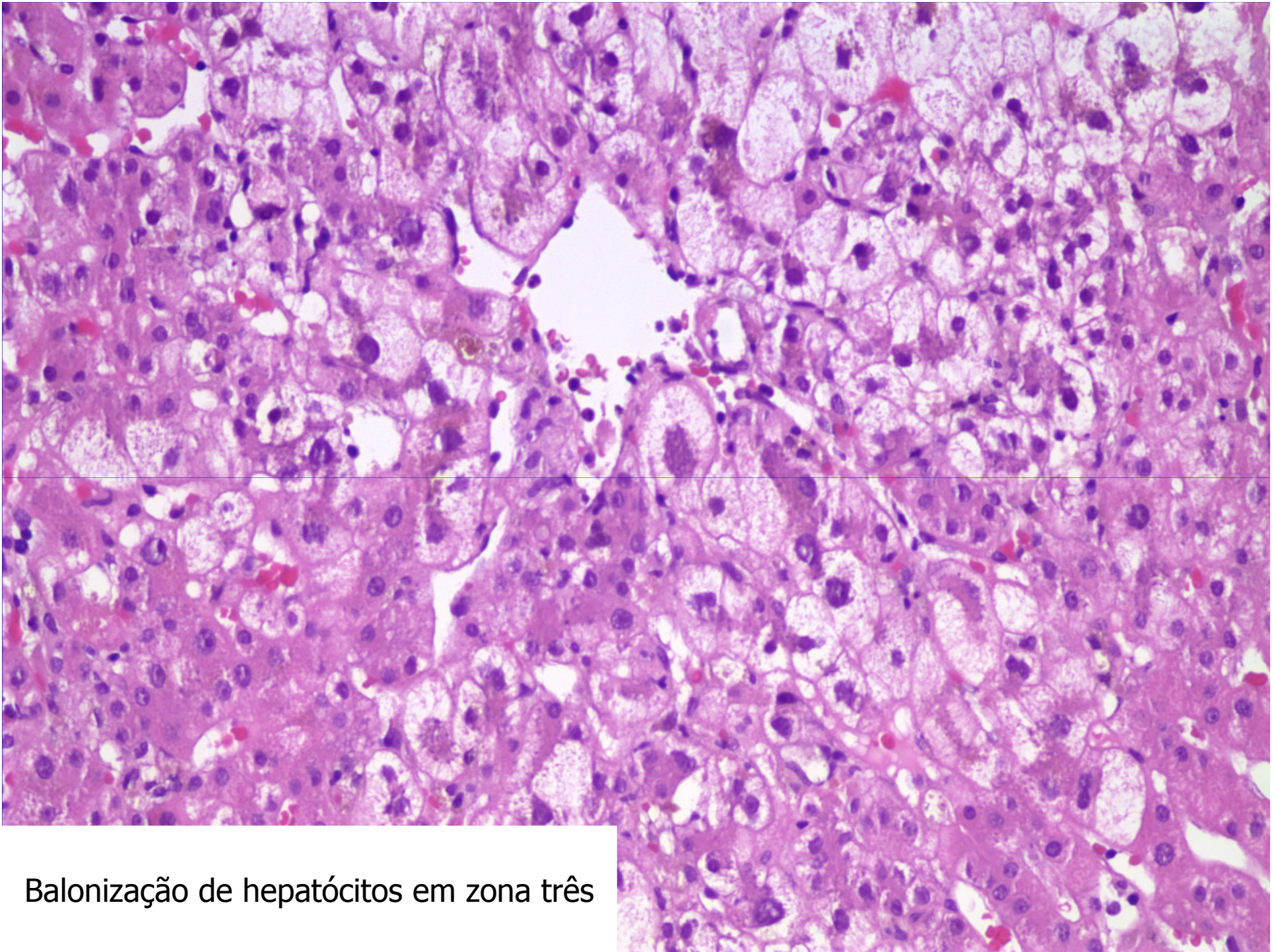
Período	Diagnósticos principais	Exemplos
Zero (pós-perfusão)	Doença do doador Problemas na preservação Lesão sec. a reperfusão	Esteatose macrovesicular Alterações geralmente discretas neste estágio
1º mês	Rejeição	Hiperaguda (muito rara) Aguda (comum) Crônica (incomum)
1-2 meses	Rejeição Complicações biliares Infecções oportunistas Doença original recorrente	Aguda / Crônica Hepatite por CMV Hepatite B / C
> 12 meses	Doença original recorrente Hepatite crônica idiopática Complicações biliares	Hepatite C (comum) Hepatite B, PBC (menos comum) Hepatopatia Alcoólica, PSC Hepatite autoimune (rara) Raras

Lesões que podem ser Observadas em Fígado Transplantado

- ❖ Lesões secundárias a isquemia
- ❖ Lesões secundárias a obstrução de vias biliares extra-hepáticas
- ❖ Lesões secundárias à rejeição
- ❖ Lesões secundárias à recorrência da doença original
- ❖ Lesões secundárias a septicemia
- ❖ Lesões secundárias a nutrição parenteral total



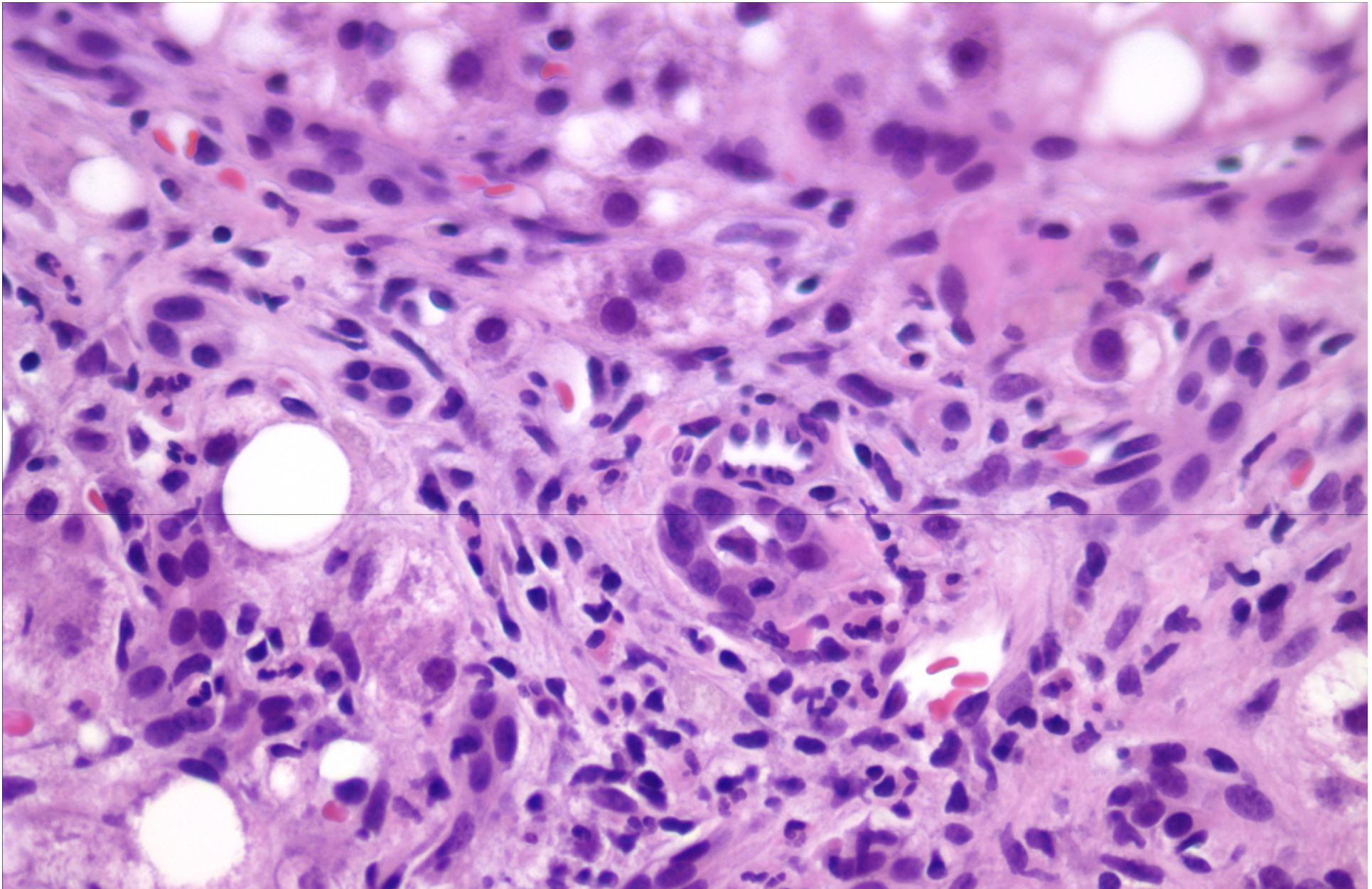
Balonização de hepatócitos em zona três



Balonização de hepatócitos em zona três

Lesões que podem ser Observadas em Fígado Transplantado

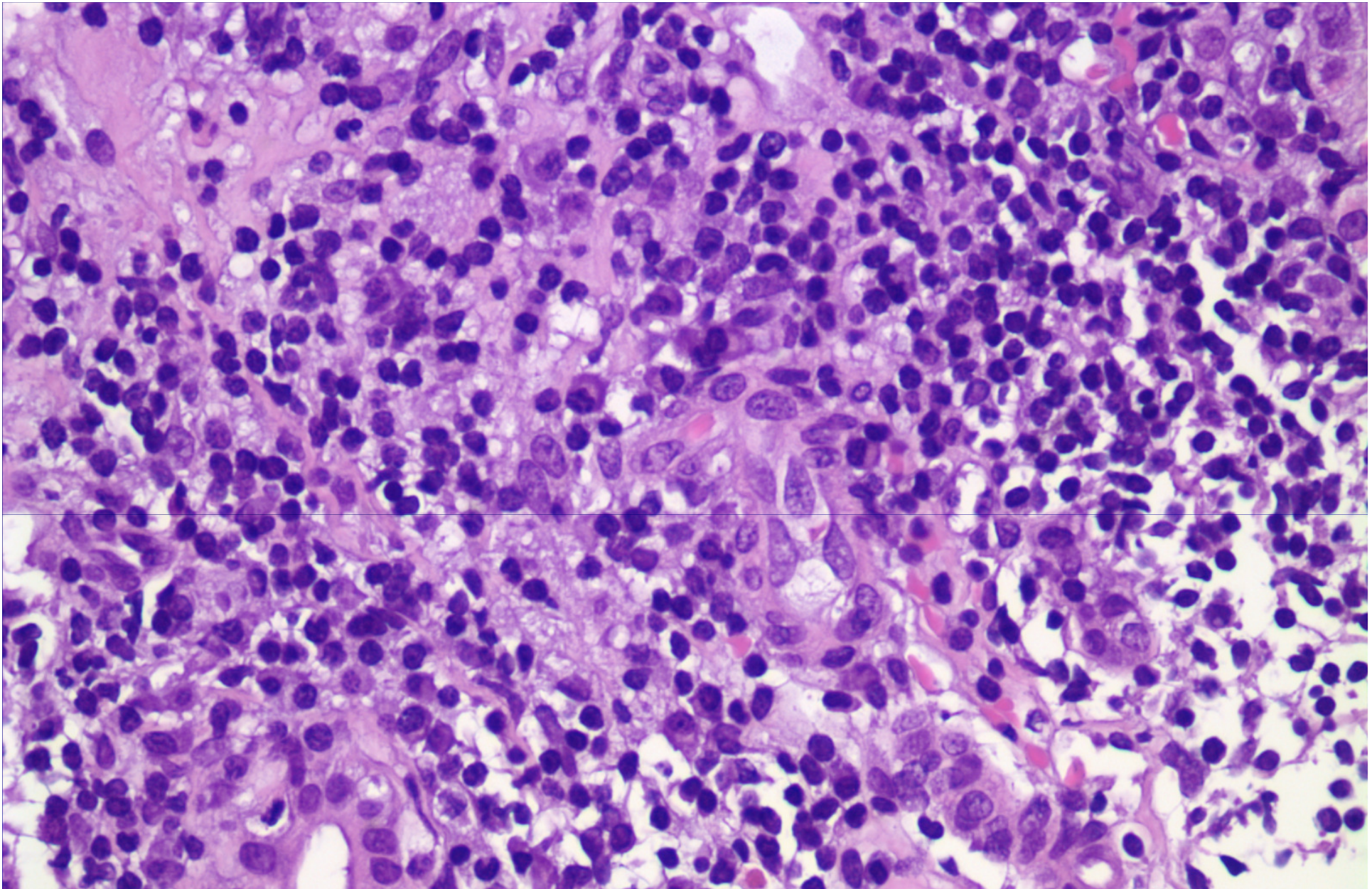
- ❖ Lesões secundárias a isquemia
- ❖ Lesões secundárias a obstrução de vias biliares extra-hepáticas
- ❖ Lesões secundárias à rejeição
- ❖ Lesões secundárias à recorrência da doença original
- ❖ Lesões secundárias a septicemia
- ❖ Lesões secundárias a nutrição parenteral total



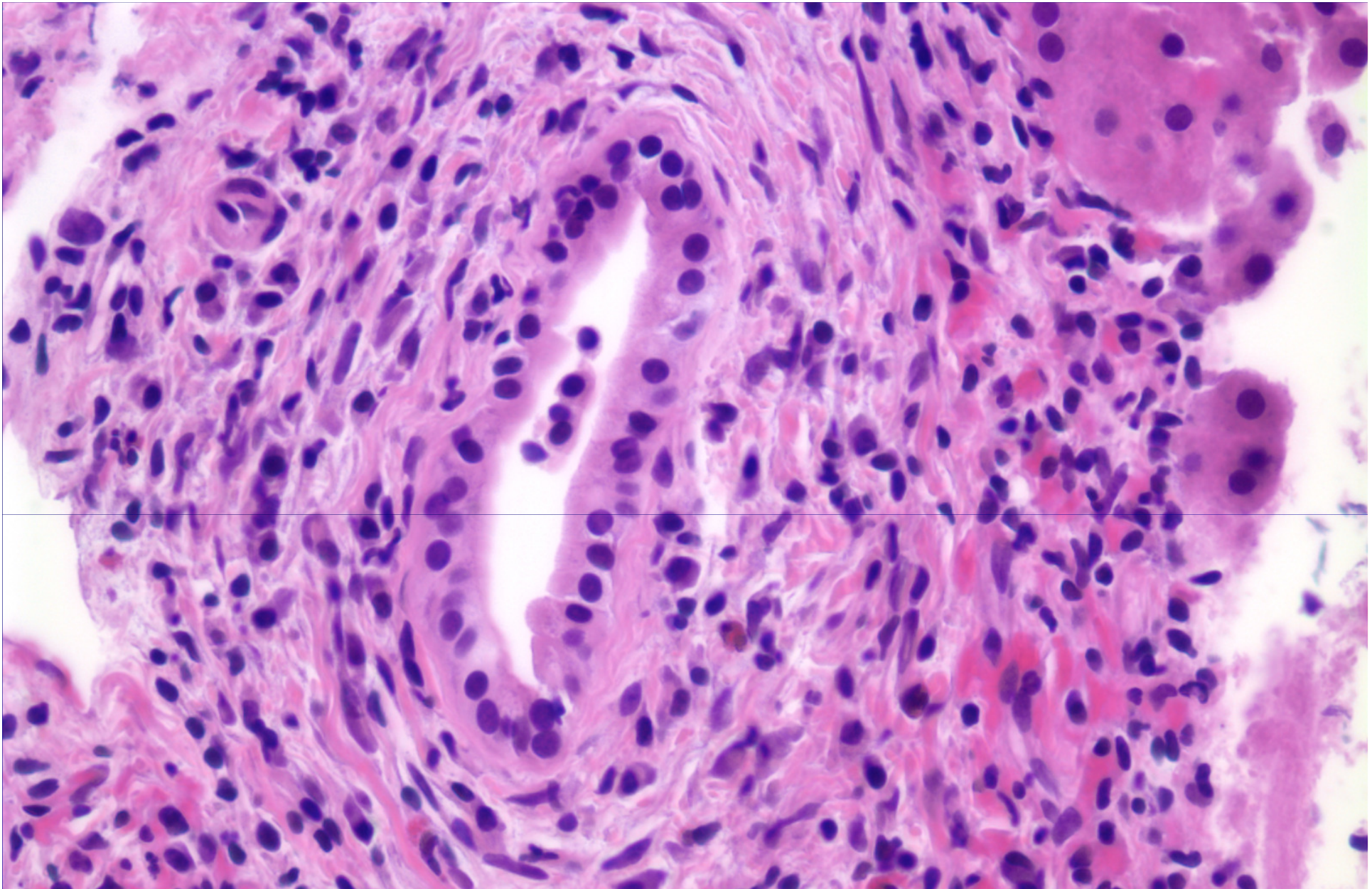
Proliferação de estruturas ductulares

Lesões que podem ser Observadas em Fígado Transplantado

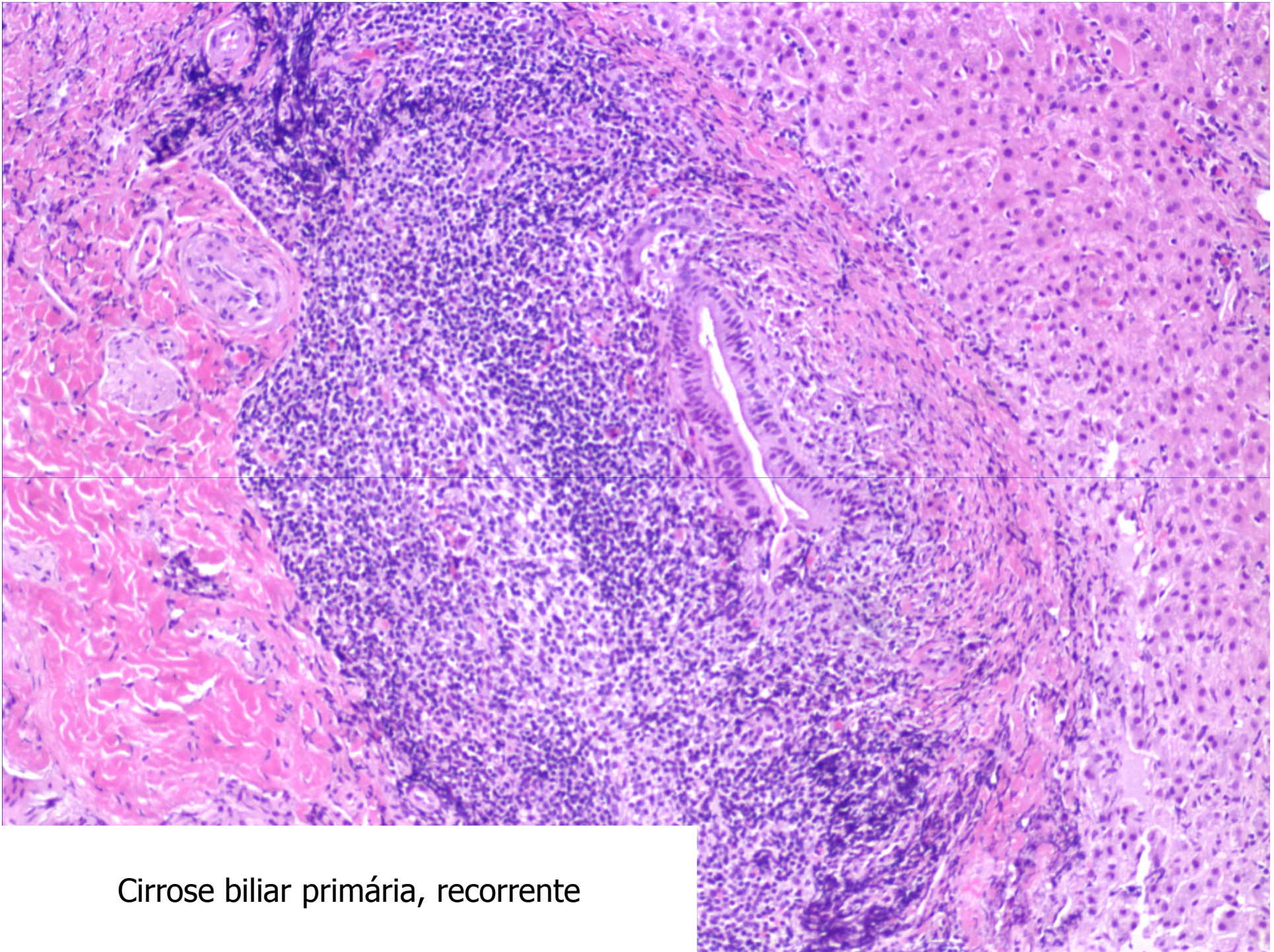
- ❖ Lesões secundárias a isquemia
- ❖ Lesões secundárias a obstrução de vias biliares extra-hepáticas
- ❖ Lesões secundárias à rejeição
- ❖ **Lesões secundárias à recorrência da doença original**
- ❖ Lesões secundárias a septicemia
- ❖ Lesões secundárias a nutrição parenteral total



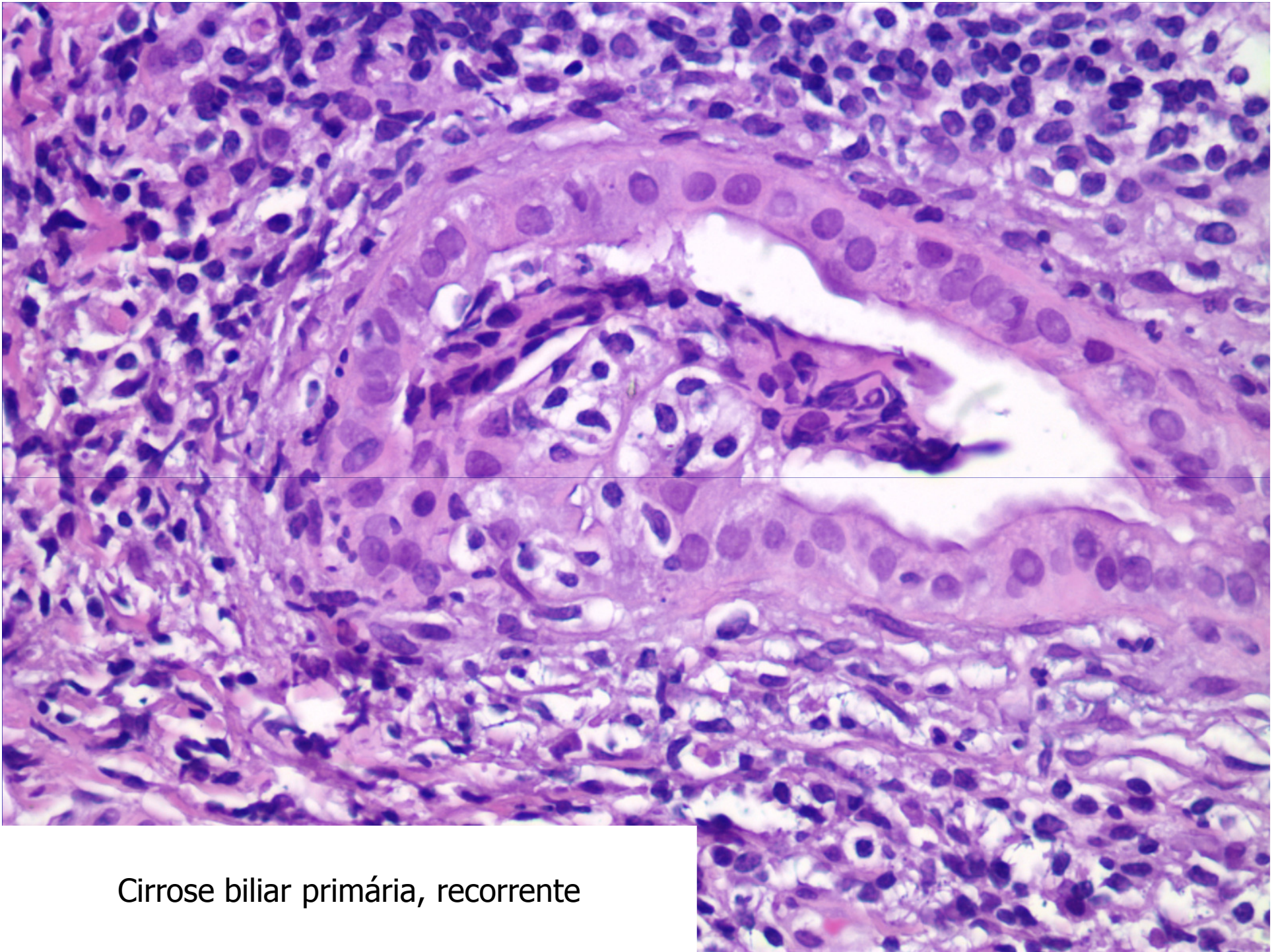
Inflamação portal. Hepatite C crônica, recorrente



Colangite esclerosante primária, recorrente



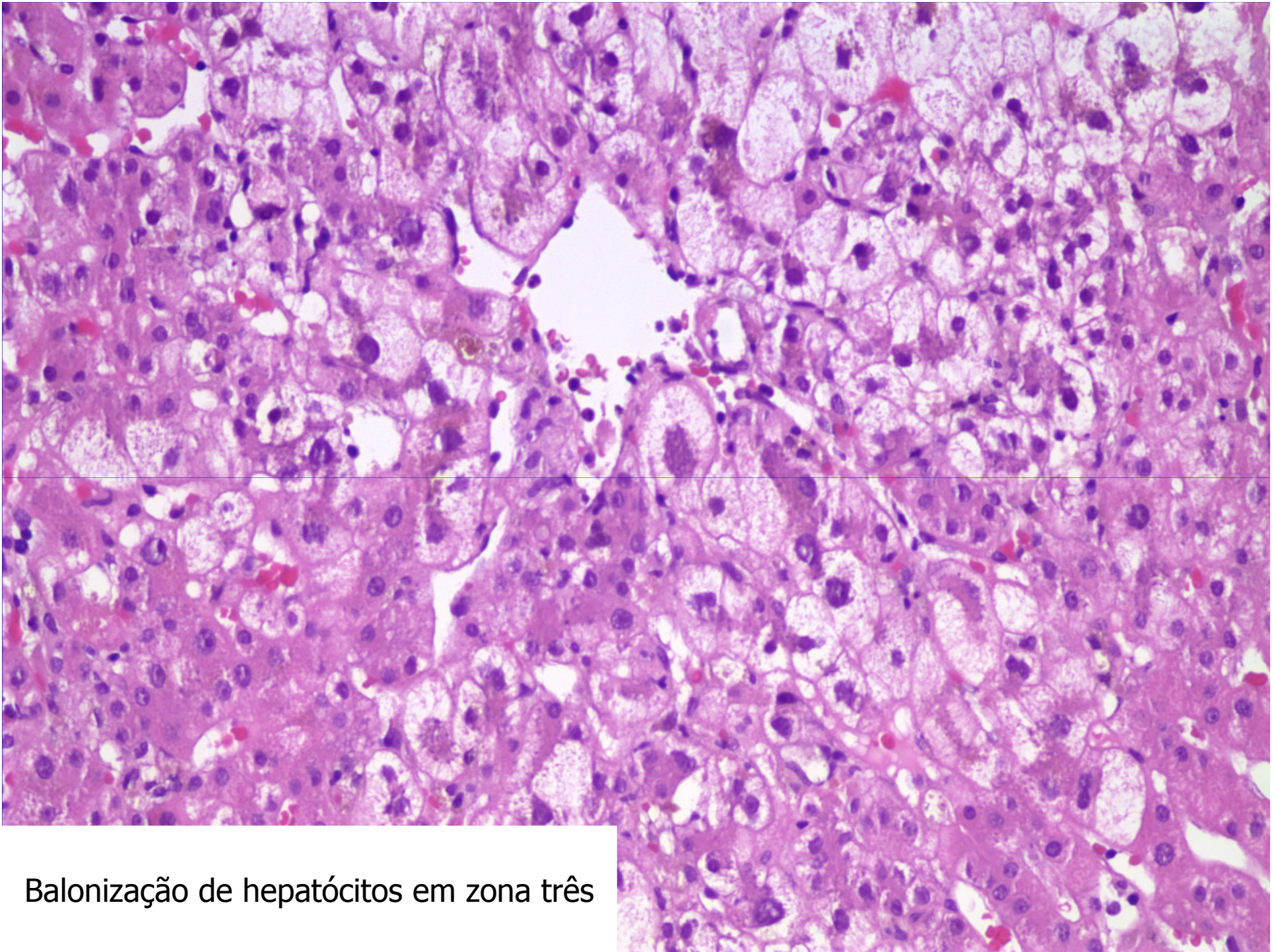
Cirrose biliar primária, recorrente



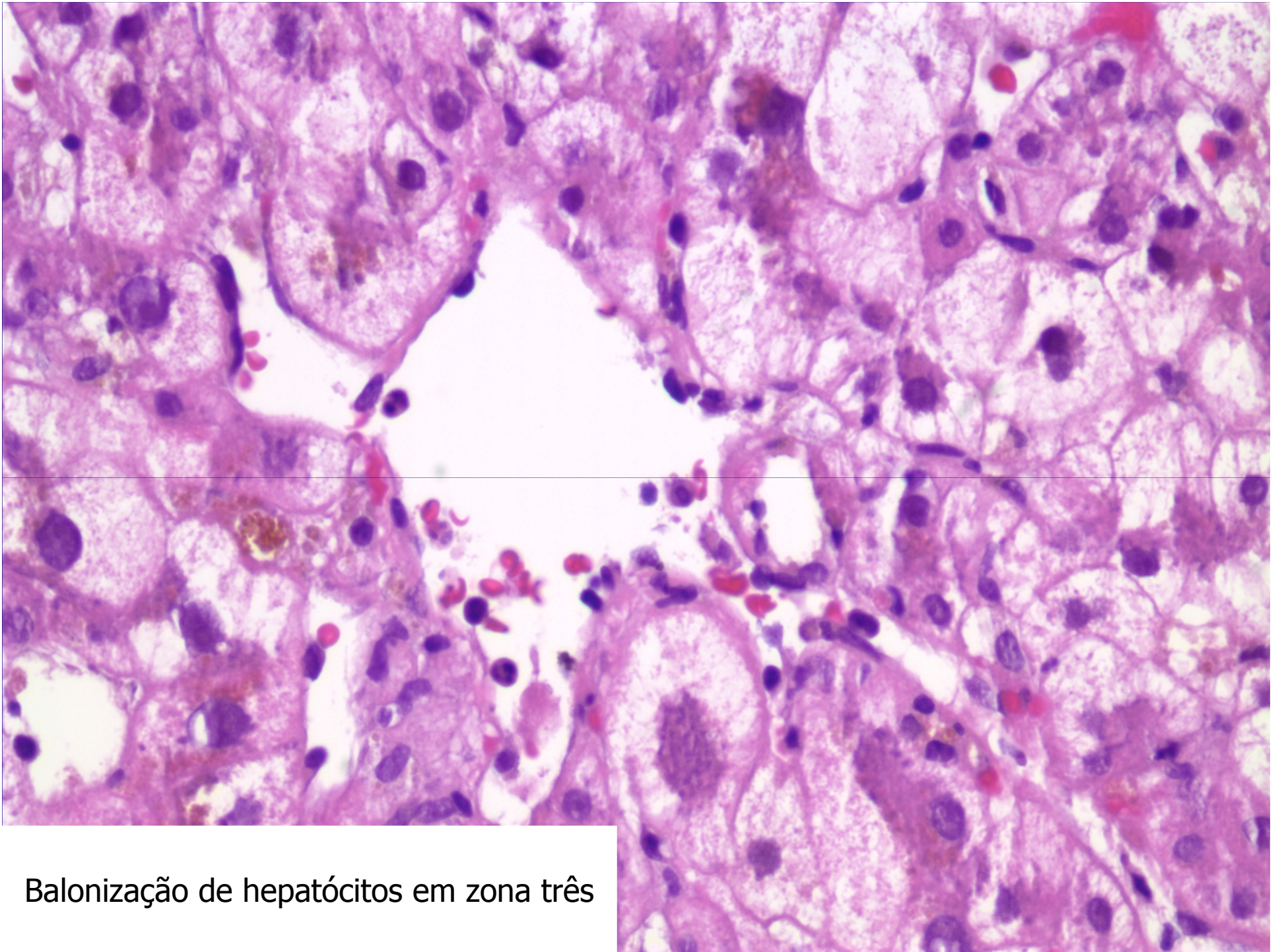
Cirrose biliar primária, recorrente

Lesões que podem ser Observadas em Fígado Transplantado

- ❖ Lesões secundárias a isquemia
- ❖ Lesões secundárias a obstrução de vias biliares extra-hepáticas
- ❖ Lesões secundárias à rejeição
- ❖ Lesões secundárias à recorrência da doença original
- ❖ **Lesões secundárias a septicemia**
- ❖ Lesões secundárias a nutrição parenteral total



Balonização de hepatócitos em zona três



Balonização de hepatócitos em zona três

Lesões que podem ser Observadas em Fígado Transplantado

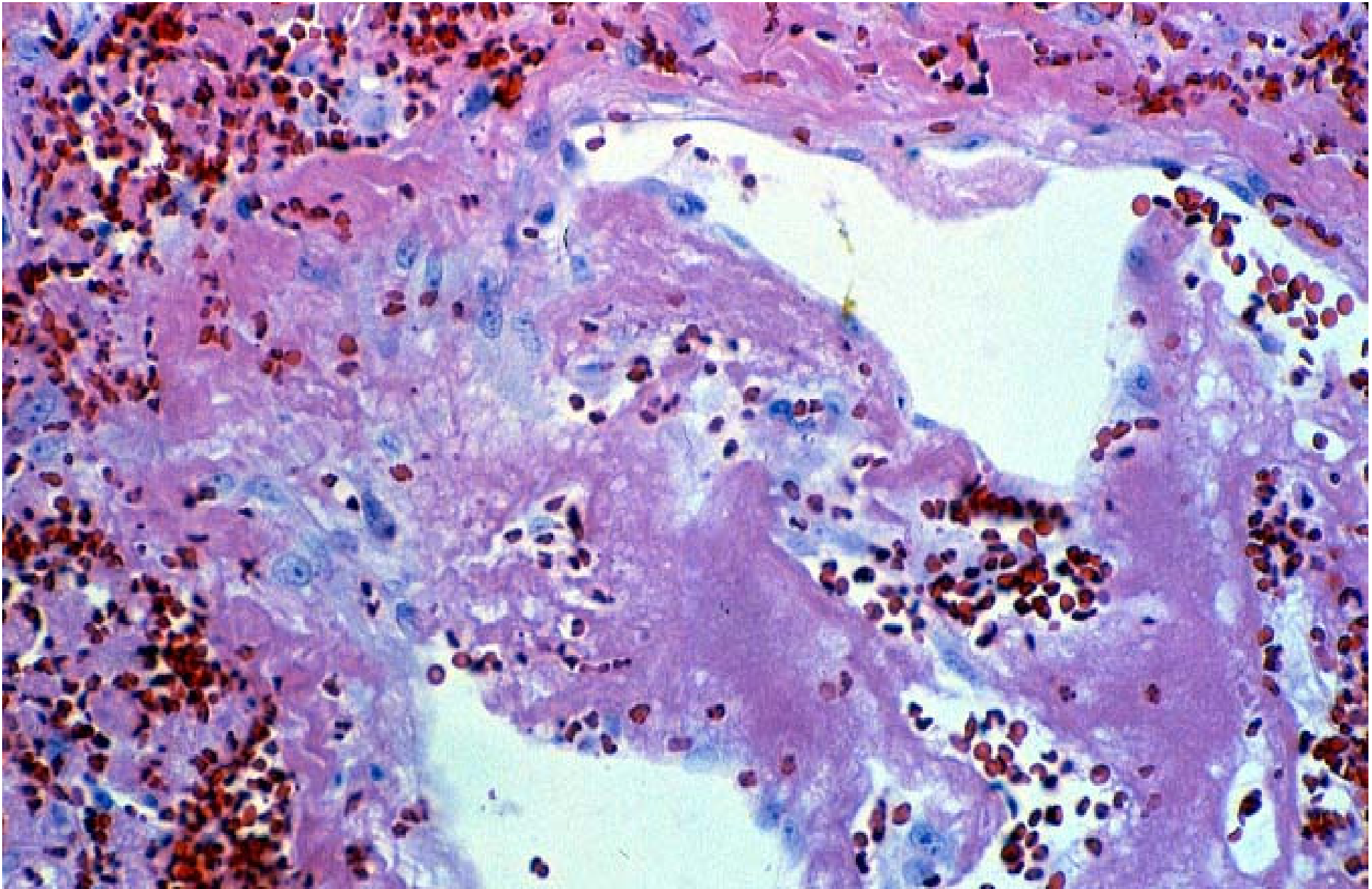
- ❖ Lesões secundárias a isquemia
- ❖ Lesões secundárias a obstrução de vias biliares extra-hepáticas
- ❖ Lesões secundárias à rejeição
- ❖ Lesões secundárias à recorrência da doença original
- ❖ Lesões secundárias a septicemia
- ❖ **Lesões secundárias a nutrição parenteral total**

Lesões que podem ser Observadas em Fígado Transplantado

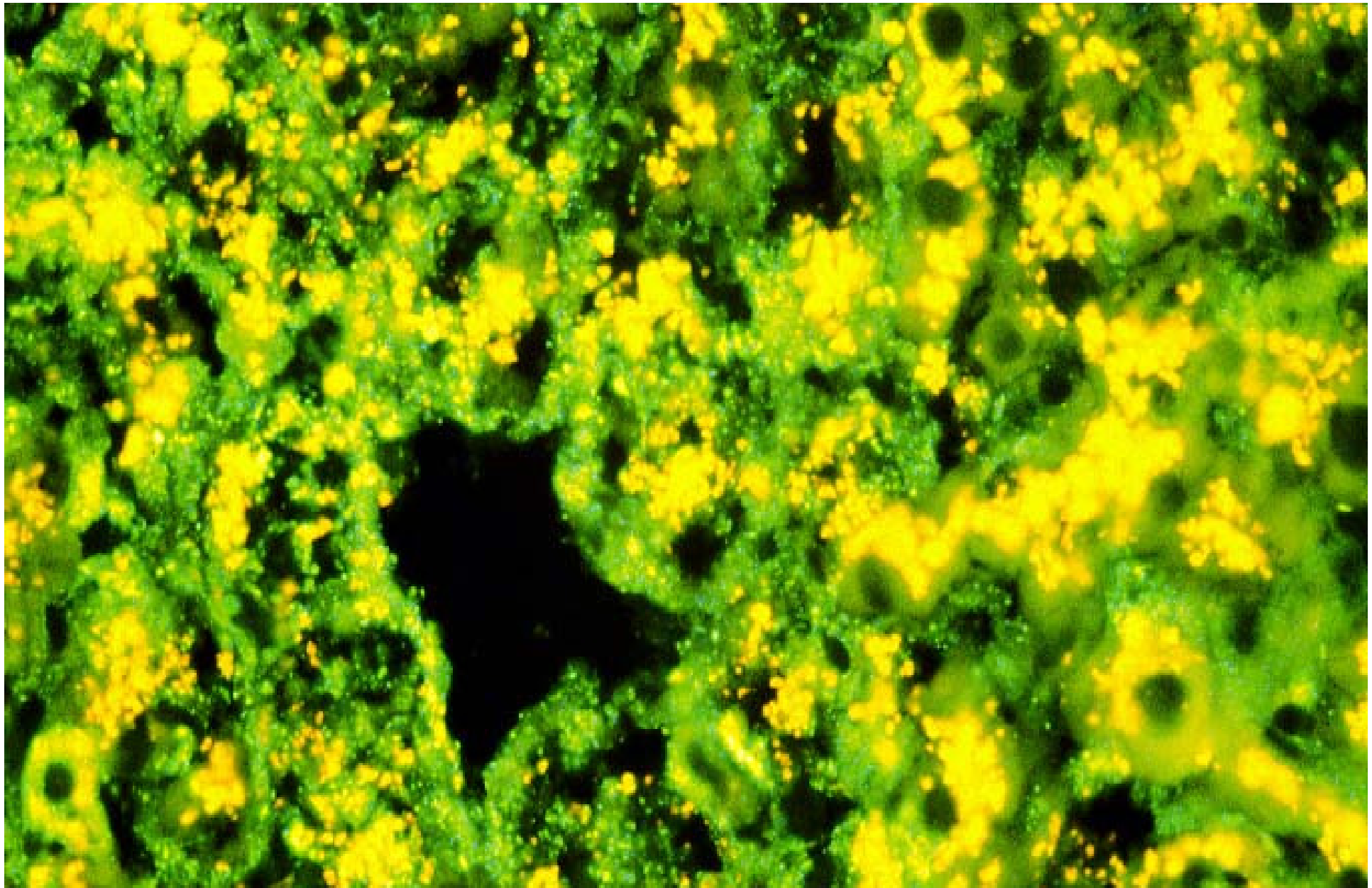
- ❖ Lesões secundárias a isquemia
- ❖ Lesões secundárias a obstrução de vias biliares extra-hepáticas
- ❖ **Lesões secundárias à rejeição**
- ❖ Lesões secundárias à recorrência da doença original
- ❖ Lesões secundárias a septicemia
- ❖ Lesões secundárias a nutrição parenteral total

Patologia Geral dos Transplantes

- ❖ Tipos de Rejeição:
 - Rejeição hiper-aguda (humoral)
 - Rejeição aguda (celular)
 - Rejeição crônica (celular)



Rejeição humoral. Deposição de material fibrinóide em sinusóides



Rejeição humoral. Deposição de fibrinogênio em sinusóides



Rejeição humoral. Arteríola edemaciada

Patologia Geral dos Transplantes

- ❖ Tipos de Rejeição:
 - Rejeição hiper-aguda (humoral)
 - Rejeição aguda (celular)
 - Rejeição crônica (celular)

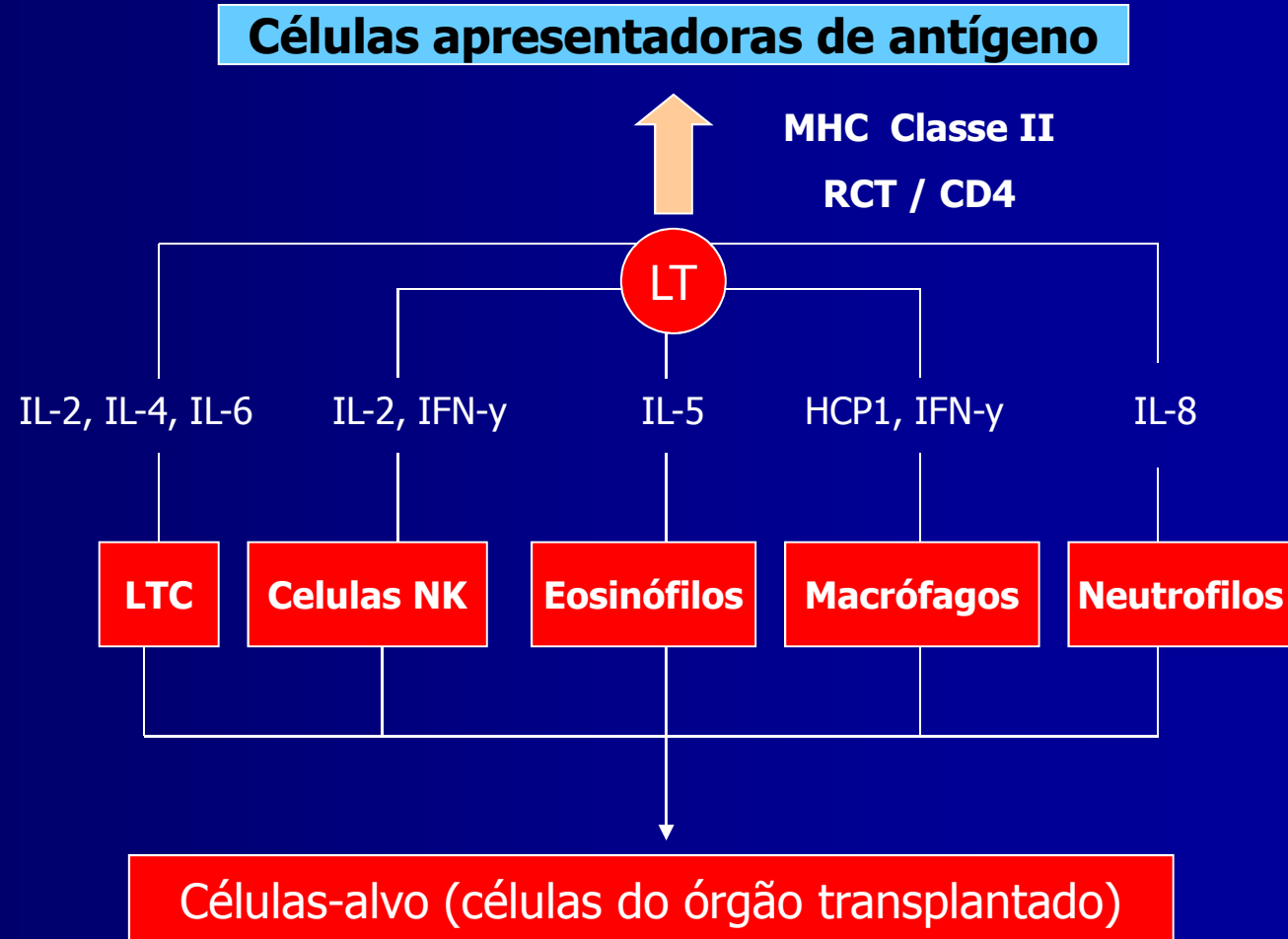
Mecanismos Efetores Envolvidos na Rejeição Hepática

❖ Lise mediada por linfócitos T:

- Direta (ligação direta do linfócito T à célula alvo)
- Indireta (lise mediada por citocina)
- Dano mediado por células efetoras não específicas (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos)
- Dano mediado por anticorpos
- Dano causado por isquemia

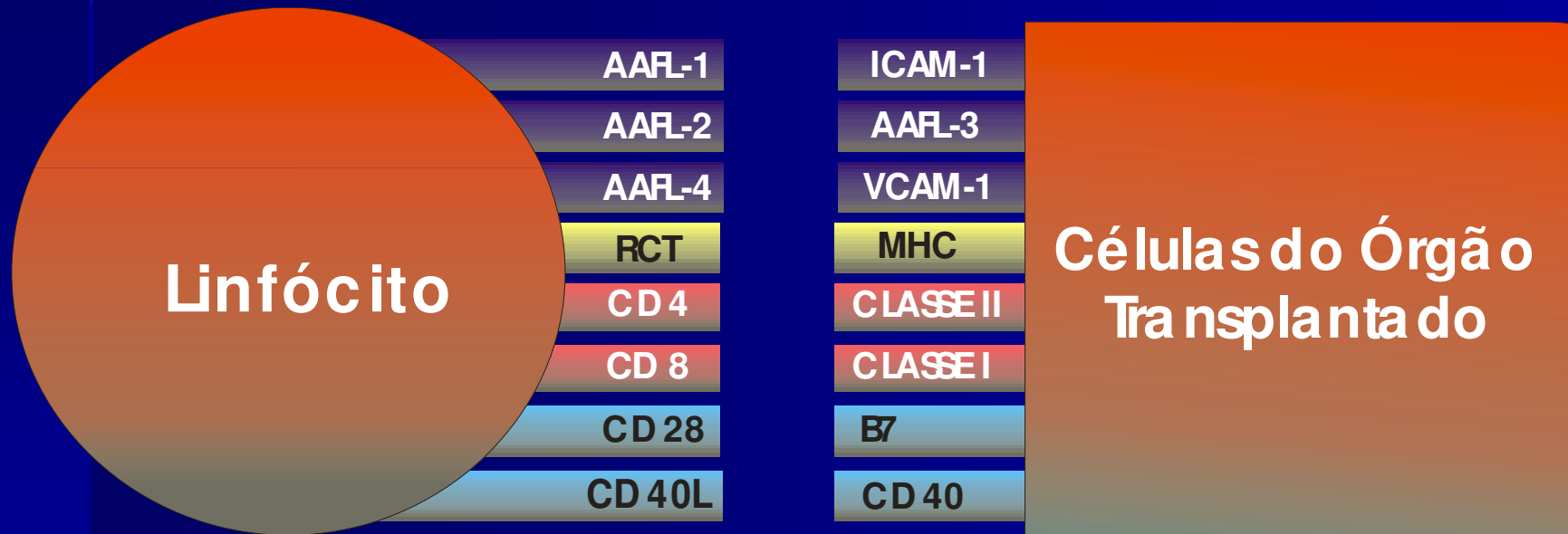
Estágios Envolvidos na Rejeição do Fígado Transplantado

- ❖ Apresentação antigênica
- ❖ Ativação de Linfócitos T
- ❖ Liberação de Citocinas
- ❖ Recrutamento de células efetoras / ativação
- ❖ Lesão no órgão transplantado



Interação entre Células do Hospedeiro e Células do Órgão Transplantado

Moléculas de Adesão



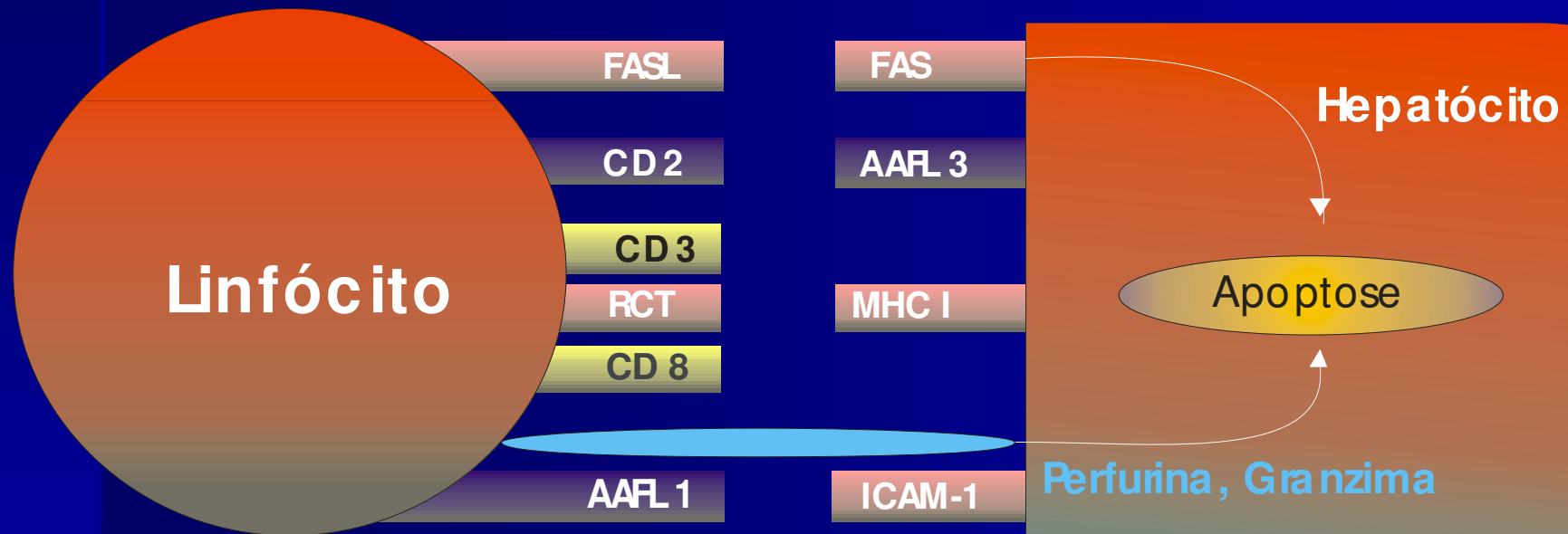
Moléculas co-estimulatórias

Alterações Fenotípicas no Epitélio do Ducto Biliar em Casos de Rejeição do Fígado Transplantado

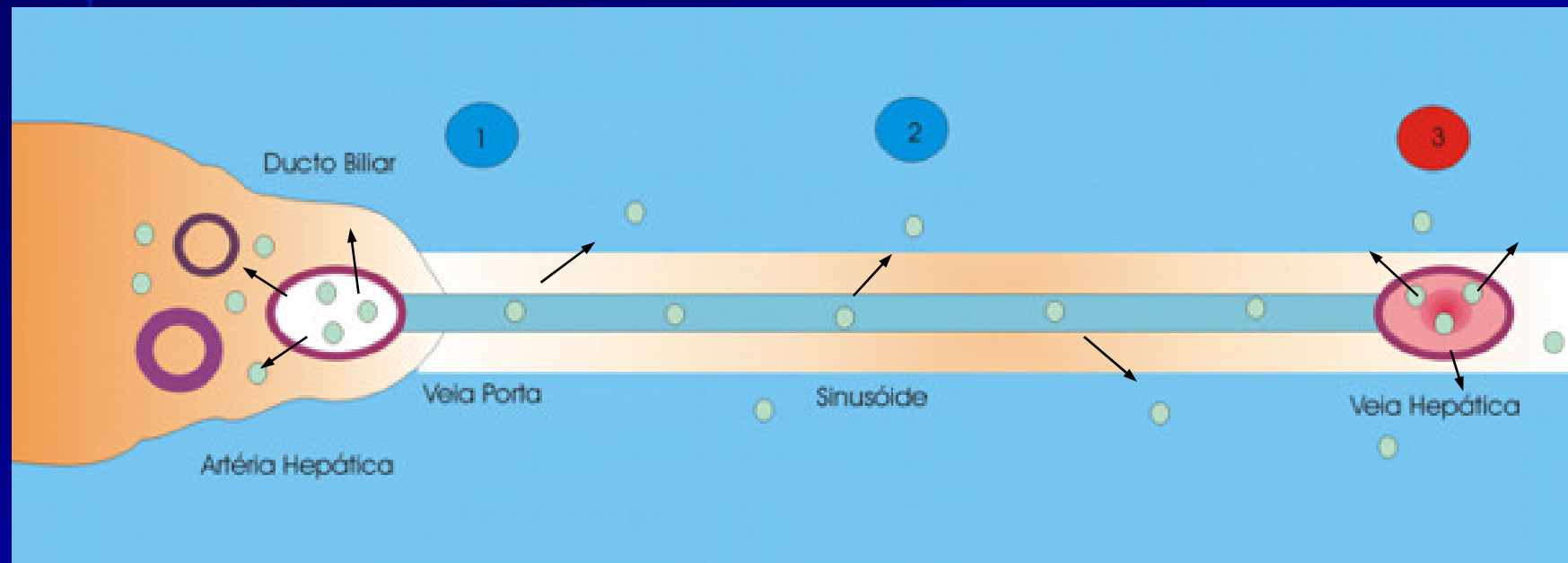
	Fígado Normal	Rejeição
Antígeno MHC		
MHC classe I	+	++
MHC classe II	-	+
Moléculas de Adesão	-	+
ICAM-1	-	+
AAFL-3	+	+
VLA-2,3,6	-	+
NCAM	-	+
CD 51	-	-
Moléc. Co-estimatórias	-	?
B7	-	-
Antig. de grupos Sanguíneos		
Antígenos A,B,H	-	+ (*)
Sialyl Lewis X	-	+

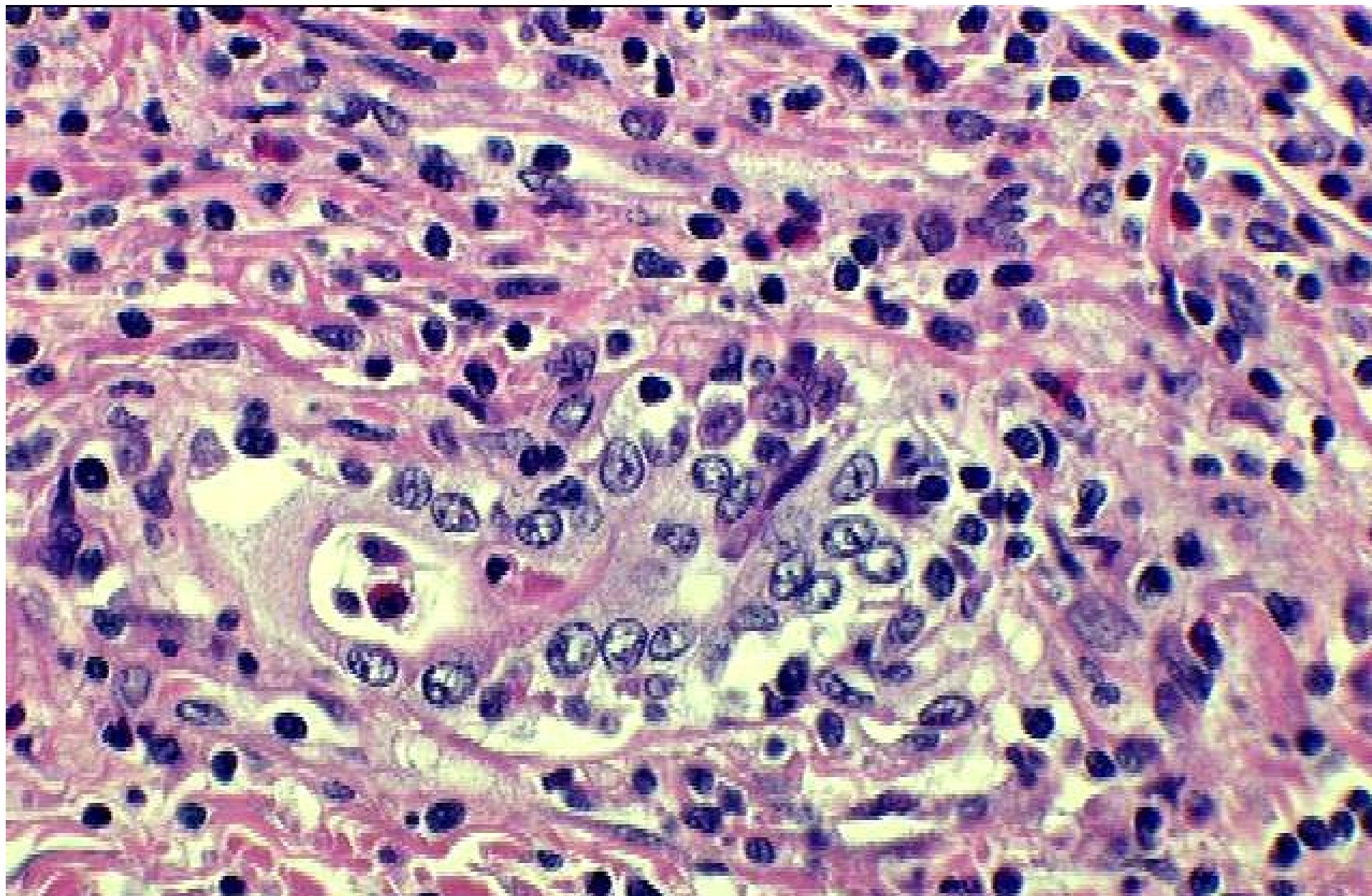
* Expressão aberrante em alguns casos de rejeição crônica

Mecanismos de Lesão no Fígado Transplantado, Mediados por Linfócitos T

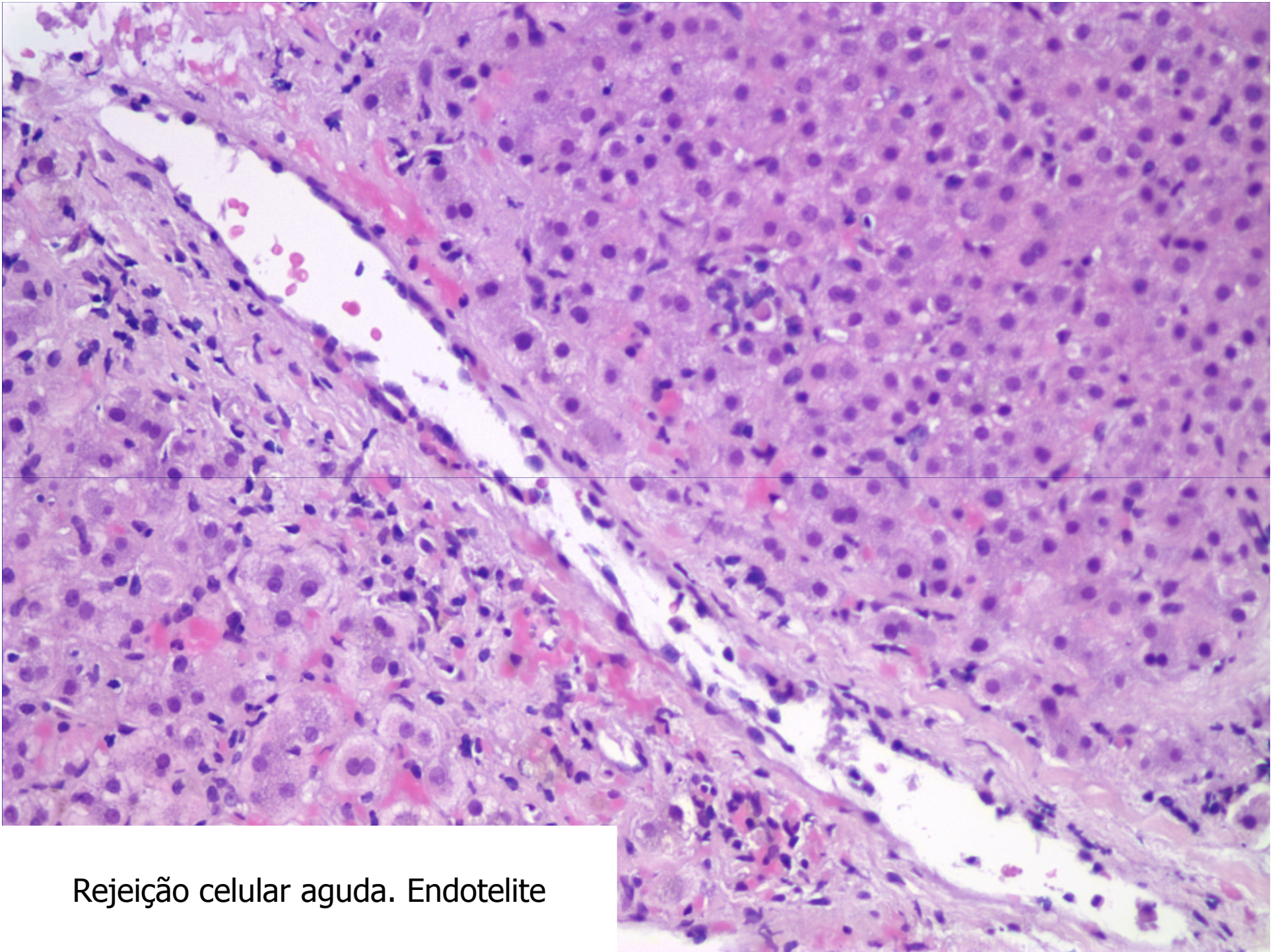


Vias de Migração dos Linfócitos no Fígado





Rejeição celular aguda. Ductulite



Rejeição celular aguda. Endotelite

Índice de Atividade de Rejeição (Esquema de Banff)

Categoria	Critério	Escore
Inflamação Portal	Predominantemente linfocítica envolvendo, mas não necessariamente expandindo uma minoria de áreas portais	1
	Expansão da maioria ou de todas as áreas portais por células inflamatórias contendo linfócitos, ocasionais blastos, neutrófilos e eosinófilos.	2
	Expansão proeminente da maioria das áreas por um infiltrado inflamatório misto, contendo numerosos blastos, eosinófilos, e extensão ao parênquima periportal	3

Índice de Atividade de Rejeição (Esquema de Banff)

Categoria	Critério	Escore
Endotelite a nível de ramos da veia porta e veias centrolobulares	Inflamação linfocítica sub-endotelial envolvendo alguns ramos da veia porta e veias centrolobulares	1
	Inflamação linfocítica sub-endotelial envolvendo a maioria ou todos os ramos da veia porta e veias centrolobulares	2
	Assim como acima, adicionando-se extensão do infiltrado inflamatório ao parênquima perivenular associada a necrose perivenular de hepatócitos	3

Índice de Atividade de Rejeição (Esquema de Banff)

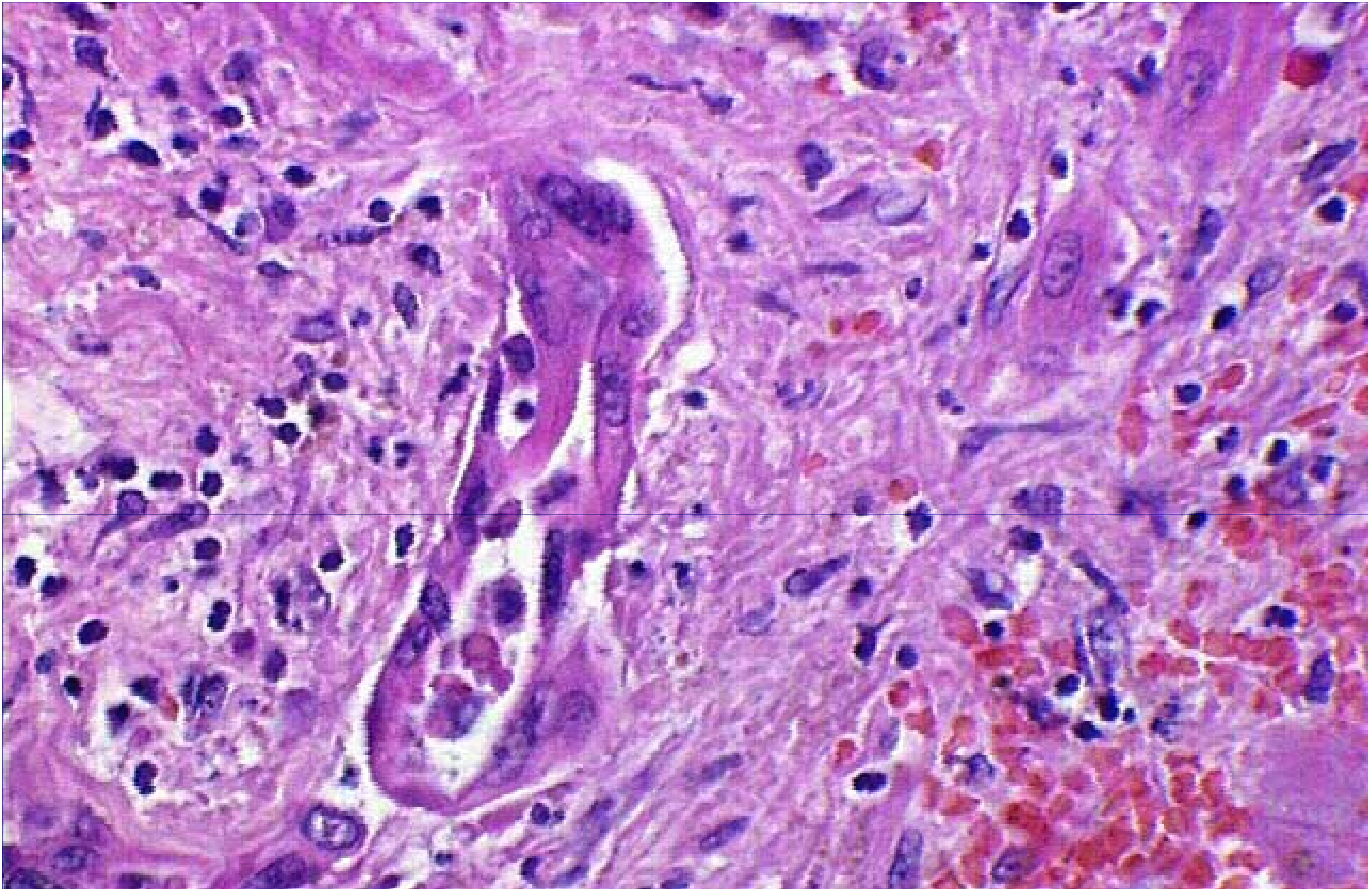
Categoria	Critério	Escore
Inflamação e Lesão em ducto biliar	Raros ductos estão permeados por células inflamatórias e mostram alterações reativas discretas representadas por células epiteliais com aumento da relação núcleo / citoplasma	1
	Ductos biliares em sua maioria permeados por células inflamatórias. Ductos biliares mais do que ocasionalmente apresentando alterações degenerativas tais como pleomorfismo nuclear, alterações na polaridade e vacuolização citoplasmática em células epiteliais	2
	A maioria dos ductos biliares apresenta as alterações supra-citadas além de rotura da estrutura ductal	3

Grau de Rejeição Aguda do Fígado Transplantado (Esquema de Banff)

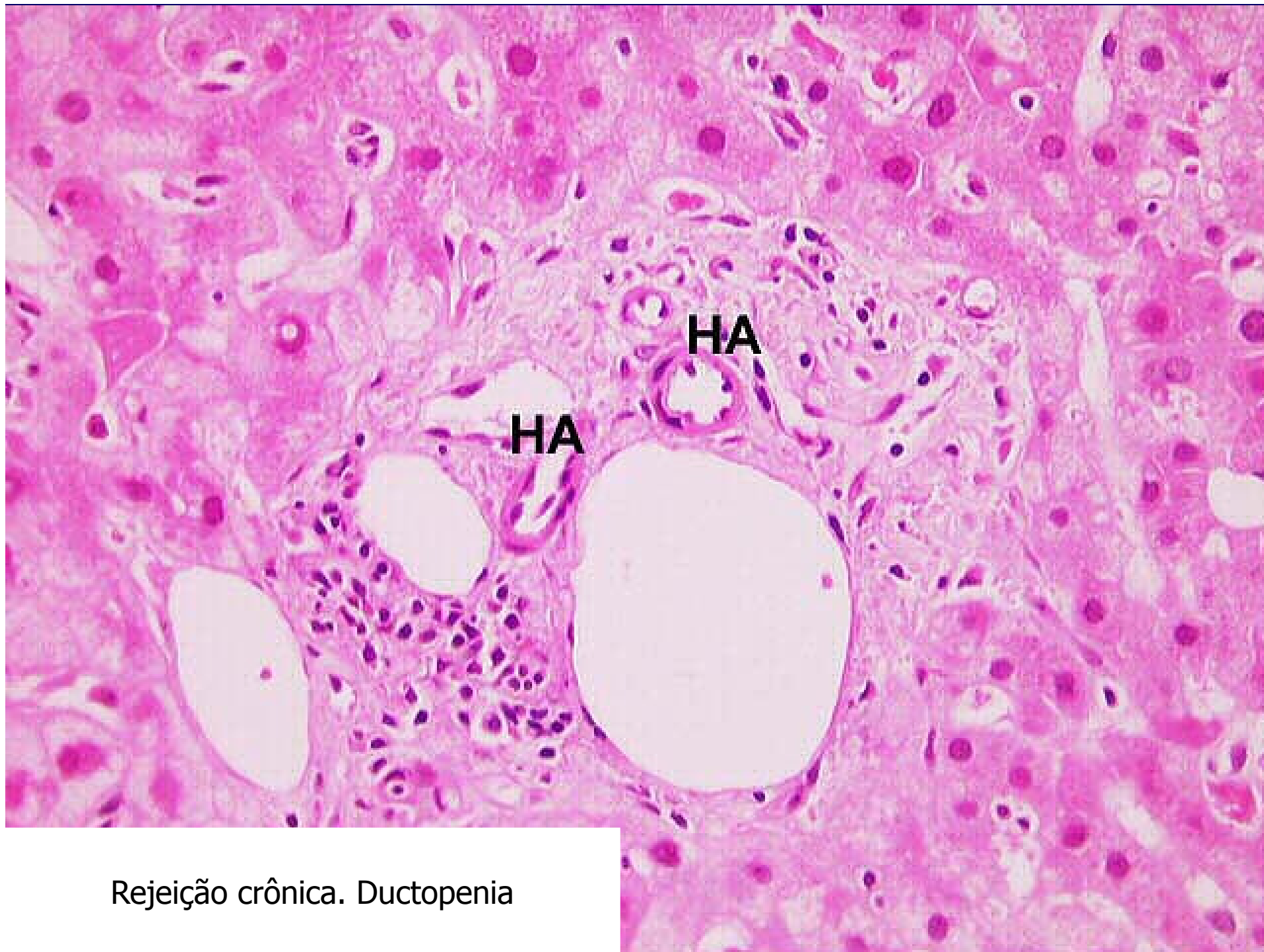
Avaliação Global	Critério
Indeterminado	Inflamação portal que não preenche os critérios utilizados para o diagnóstico de rejeição aguda.
Discreto	Inflamação presente na minoria dos espaços portais; Inflamação discreta e restrita às áreas portais
Moderado	Infiltrado inflamatório característico de rejeição com expansão da maioria ou de todas as áreas portais.
Acentuado	Infiltrado inflamatório com características de rejeição com extensão a áreas periportais; inflamação perivascular de grau moderado à com extensão ao parênquima hepático e associada com necrose perivenular do hepatócito.

Patologia Geral dos Transplantes

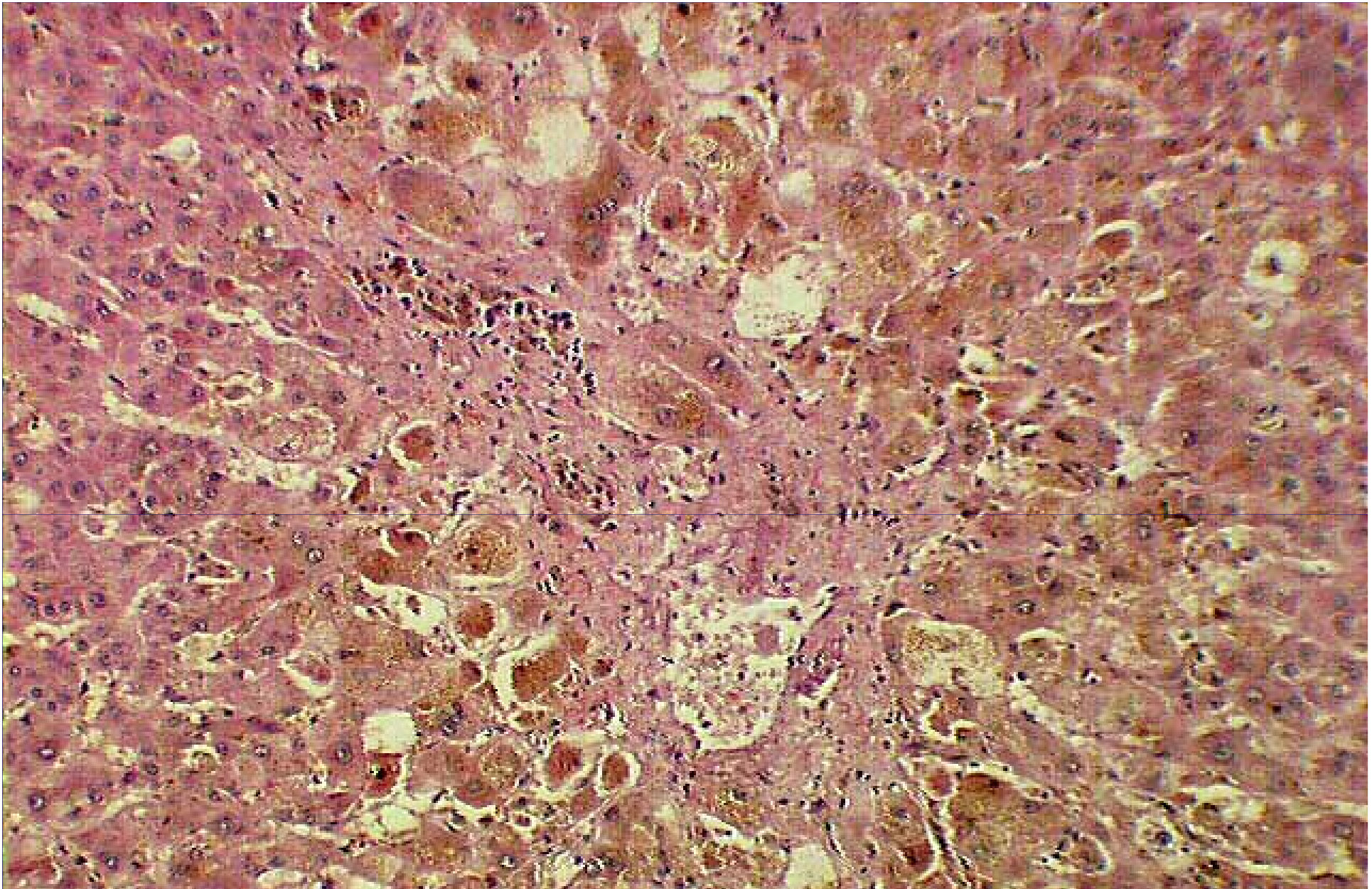
- ❖ Tipos de Rejeição:
 - Rejeição hiper-aguda (humoral)
 - Rejeição aguda (celular)
 - Rejeição crônica (celular)
 - **Precoce**
 - **Tardia**



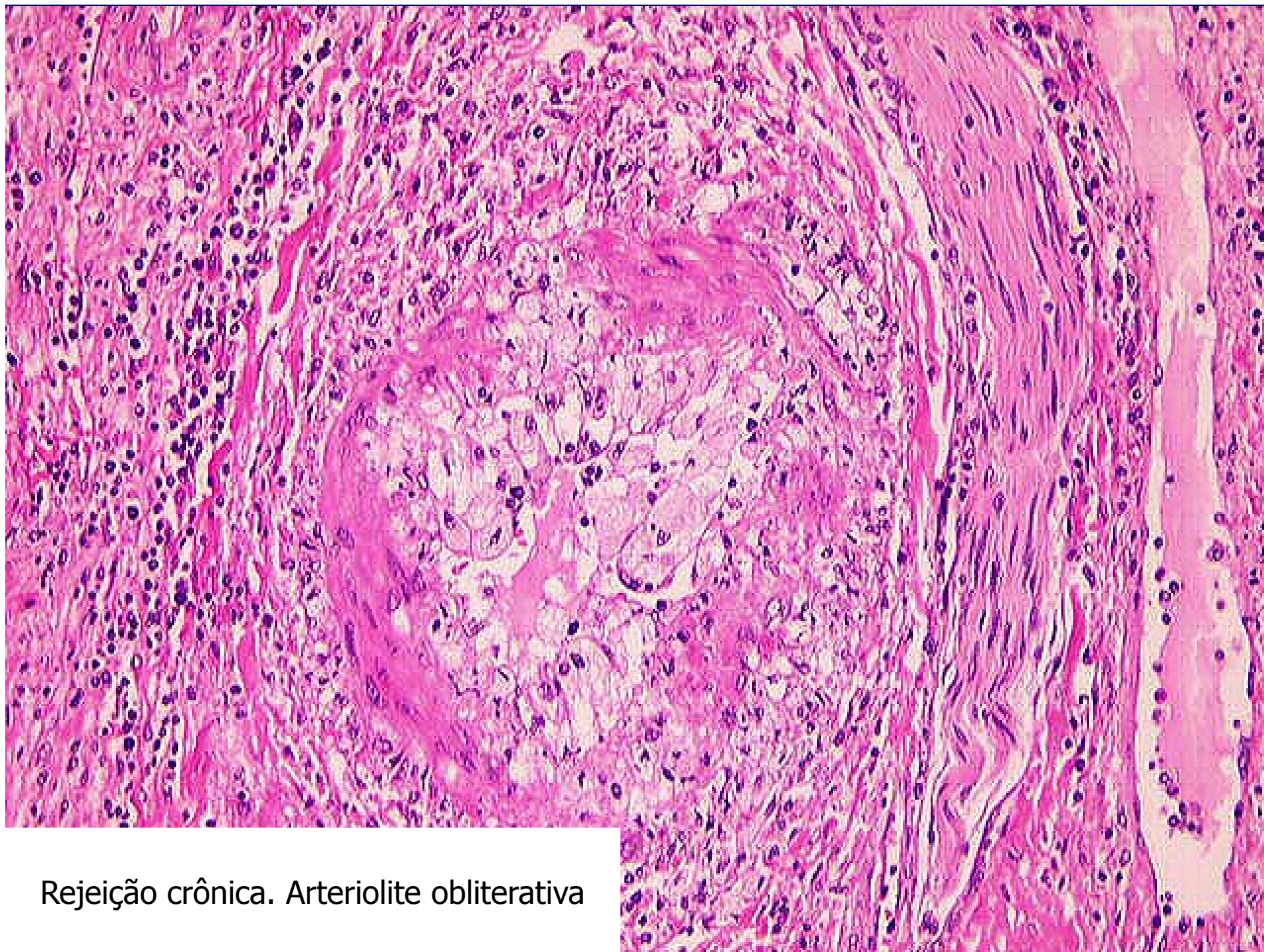
Rejeição crônica. Lesão ductular



Rejeição crônica. Ductopenia



Rejeição crônica. Colestase



Rejeição crônica. Arteriolite obliterativa

Características Histopatológicas da Rejeição Crônica Recente e Tardia do Fígado

Estrutura	Rejeição Crônica Recente	Rejeição Crônica Tardia
Pequenos ductos biliares (<60 microns)	<p>Alterações degenerativas envolvendo a maioria dos ductos (eosinofilia citoplasmática, aumento da relação N:C; hipercromasia nuclear; espaçamento nuclear irregular; ductos parcialmente revestidos por células epiteliais.)</p>	<p>Perda dos ductos biliares >50% dos espaços porta</p>
Vênulas hepáticas terminais e hepatócitos de zona três	<p>Perda de ductos biliares <50% dos espaços porta</p> <p>Inflamação intimal e no lúmen vascular</p> <p>Necrose lítica e inflamação na zona três.</p> <p>Discreta fibrose perivenular</p>	<p>Alterações degenerativas nos ductos remanescentes</p> <p>Obliteração focal</p> <p>Inflamação variável</p> <p>Fibrose acentuada - ponte</p>

Demetris A, et al Hepatology 31(3): 792-799, 2000

Principais Diagnósticos Utilizados para Diagnóstico de Rejeição Aguda e Crônica do Fígado

	Aguda	Crônica
Início	Precoce	Tardio
Resposta ao tratamento	Reversível	Irreversível
Características Histopatológicas	Infiltrado Inflamatório (espaços porta, ductos bilíares, veia porta e veia hepática)	Arteriopatia Obliterativa

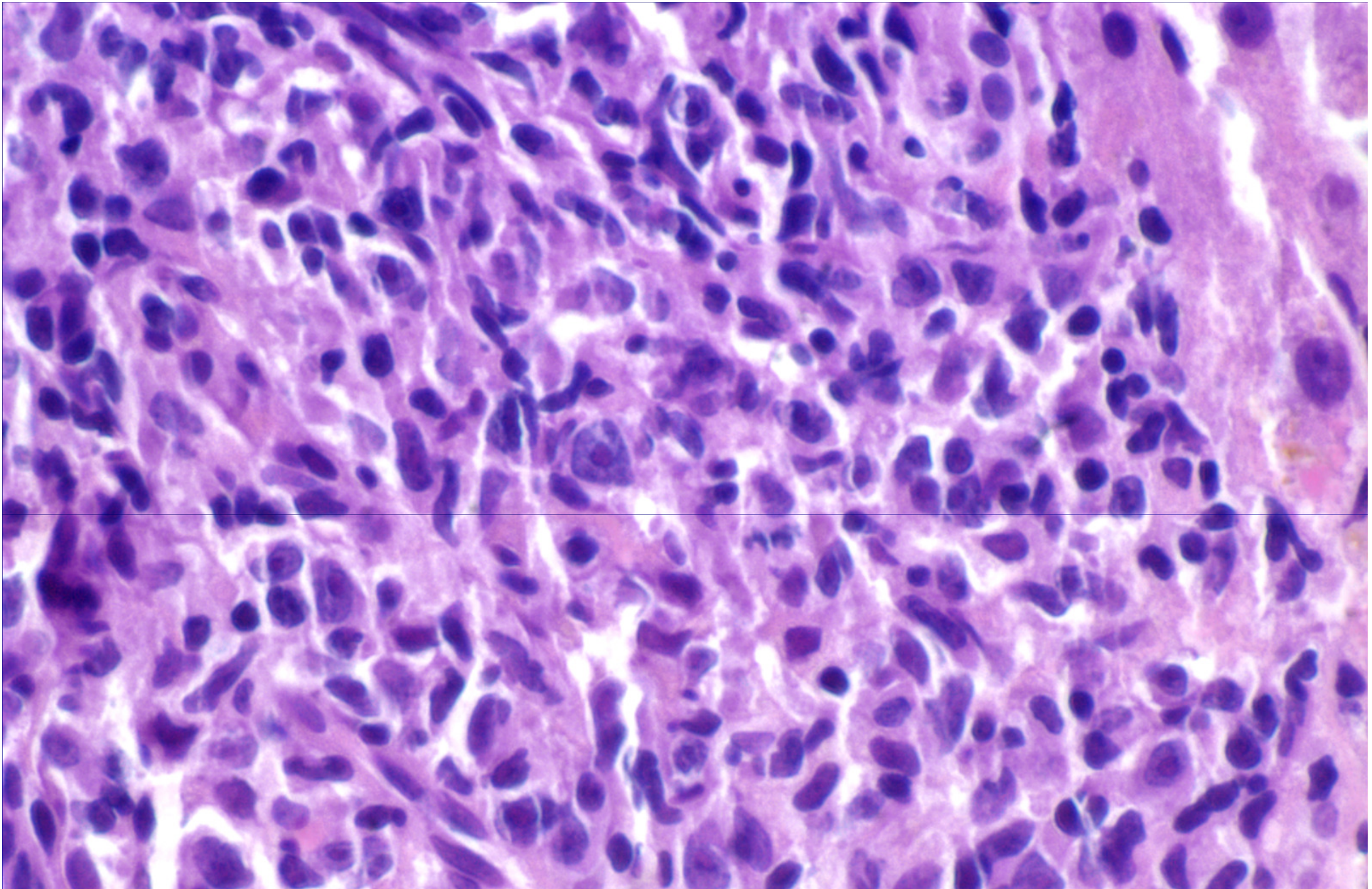


Universidade Federal da Bahia
Departamento de Anatomia Patológica e
Medicina Legal
Patologia Aplicada II



Neoplasias Relacionadas aos Transplantes

Prof. Luciano Espinheira Fonseca Júnior



Linfoma pós-transplante

Principais Indicações para o Re-Transplante Hepático

INDICAÇÕES	FREQÜÊNCIA	PERIODO POS-TRASNSPLANTE
Insuf. Primária	Rara	Imediata
Infarto (Trombose de artéria Hepática)	Incomum	1-3 Semanas (mais comum em crianças)
Necrose Hemorrágica maciça (Rejeição Hiper-aguda; idiopática)	Rara	1-3 Semanas
Complicações biliares (componente isquêmico)	Incomum	Primeiros Meses
Rejeição crônica	Aprox. 30% de todos os re-trensplantes	12 meses (raramente anos)
Recorrência de Doença Original		
HCV	Aumentada	Acima de 3 anos
HBV	Rara (dev. tratamento profilático)	Acima de 3 anos
PSC	Incomum	3-5 anos
PBC	Muito rara	>10 anos