



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Esclerose Hepatoportal: Uma Revisão Bibliográfica

Marcus Paulo Pagani

Salvador (Bahia)

Outubro, 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

P 129 Pagani, Marcus Paulo

Esclerose hepatoportal: uma revisão bibliográfica/ Marcus Paulo Pagani. – Salvador, 2012.

38 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Fígado. 2. Esclerose. 3. Fibrose. I. Freitas, Luiz Antonio Rodrigues. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 6216.36



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Esclerose Hepatoportal: Uma Revisão Bibliográfica

Marcus Paulo Pagani

Professor-orientador: Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Outubro, 2012

Monografia: **Esclerose Hepatoportal: Uma Revisão Bibliográfica**

Marcus Paulo Pagani

Professor-orientador: Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Luiz Antonio Rodrigues de Freitas (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA e Coordenador do Programa de Pós Graduação em Patologia Humana da UFBA.
- Aldina Maria Prado Barral, Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA.
- Nathanael de Freitas Pinheiro Júnior, Professor Auxiliar do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA .

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Outubro, 2012

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia

*A minha mãe, Ana, sem dúvida, o
maior exemplo de força e dignidade.
Aos meus, irmãos, Carolina e Lucas,
que sempre estiveram ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

A Dr. Luiz Freitas pelas horas dedicadas a orientação deste trabalho.

A Dra. Juliana Freitas, pela coorientação e ajuda para confecção deste trabalho

A minha mãe pelo amor e apoio incondicional.

A meu pai pelo carinho e incentivo.

Aos meus irmãos, Ná e Lucas, pela amizade, ajuda e presença constante em minha vida.

A Talita, pelo amor e companheirismo em todos os momentos

Aos amigos do P8 e da FMB-UFBA, pela amizade e apoio durante esta minha jornada

*“(...)o mais importante e bonito do mundo é isto:
que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não
foram terminadas, mas que elas vão sempre
mudando. Afinam e desafinam”*

(João Guimarães Rosa)

RESUMO

A literatura aponta diversas causas para a hipertensão portal não cirrótica., dentre as quais, esquistossomose, distúrbios metabólicos, auto-ímmunes, ou mesmo lesões induzidas por drogas. Contudo, alguns casos permanecem com causa não esclarecida sendo, esses casos, chamados de esclerose hepatoportal. Estudos recentes têm sugerido uma manifestação espectral da esclerose hepatoportal com variações na sua apresentação clínica e histopatológica, isto é, as lesões podem ser mais ou menos extensas e as manifestações clínicas podem variar de assintomáticos a pacientes com hipertensão porta e insuficiência hepática. O presente estudo visa, por meio uma revisão bibliográfica, da literatura apresentar alguns dos principais aspectos desta patologia.

Palavras-chave: fígado, esclerose hepatoportal, fibrose portal não cirrótica.

ABSTRACT

The literature suggests several causes for non-cirrhotic portal hypertension, among which schistosomiasis, metabolic disorders, autoimmune disorders, or even drug-induced lesions. However, in some cases, causes remain unexplained. These cases are called “hepatoportal sclerosis”. Recent studies have suggested a spectral manifestation of hepatoportal sclerosis with variations in the clinical and histopathologic presentation, i.e., lesions may be more or less extensive and the clinical manifestations can vary from asymptomatic to patients with portal hypertension and liver failure. The present study aims to present some of the key aspects of this pathology through a literature review.

Key-words: liver, hepatoportal sclerosis, non-cirrhotic portal fibrosis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	16
3 METODOLOGIA	17
4 EPIDEMIOLOGIA	18
5 ETIOLOGIA	20
5.1 Hipótese imunológica	20
5.2 Hipótese infecciosa	21
5.3 Hipótese relacionada à exposição a metais, toxinas e medicamentos	21
5.4 Hipótese relacionada à trombose	22
6 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS	24
7 ASPECTOS CLÍNICOS	29
8 ASPECTOS MOLECULARES	31
9 CONCLUSÃO	33
10 BIBLIOGRAFIA	34

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão portal é uma síndrome clínica caracterizada pelo aumento persistente do gradiente pressórico porto-cava acima de 5 mmHg. Nos países ocidentais a cirrose hepática se constitui como a causa mais frequente de hipertensão portal.[1] No entanto, a elevação da pressão portal ocorre em diversas outras doenças – por exemplo esquistossomose – sem necessariamente haver a presença de cirrose. Esta condição é denominada genericamente pela literatura como hipertensão portal não cirrótica (HPNC).[2]

Hoje, já é bem estabelecido que algumas doenças como: trombose de veia porta, trombose de veia esplênica, síndrome de Budd Chiari, fibrose hepática congênita, além das já anteriormente citadas cirrose hepática e esquistossomose podem produzir hipertensão portal (HP), com manifestações clínicas graves.[2] Entretanto, apesar do uso de todos os meios diagnósticos possíveis, muitos casos de hipertensão portal continuam sem uma causa esclarecida.

Hipertensão portal idiopática (IPH) é um dos nomes dados a essa entidade clínica, caracterizada pela presença de sintomas de HP – esplenomegalia, varizes esofágicas, anemia – na ausência de cirrose e de uma doença hepática conhecida. Sendo assim, a IPH nada mais é do que uma das formas de apresentação da HPNC.[3] Na literatura, diversos sinônimos são encontrados para denominar essa entidade: fibrose portal não cirrótica, esclerose hepatoportal, venopatia portal obliterativa do fígado (VPO), esplenomegalia tropical, dentre outros e essa variação se deve sobretudo ao local de origem do estudo.[2-5]

Índia e o Japão constituem, atualmente, os locais mais afetados por essa doença o que, talvez, justifique o fato de grande parte dos estudos a respeito do tema se concentrarem nestes países. Apesar das estatísticas mostrarem uma incidência de casos muito maior nestes países orientais, o estudo da VPO em países do ocidente tem se revelado importante. Na literatura, há cada vez mais relatos de pacientes tidos como cirróticos clinicamente, que após uma avaliação histológica do fígado tem seu diagnóstico alterado para VPO. A possibilidade de superposição do quadro clínico da VPO com outras doenças chama a atenção para o cuidado na interpretação das estatísticas relativas à incidência, já que, possivelmente, esta é uma condição subdiagnosticada.

Nos primeiros estudos a respeito da venopatia portal obliterativa do fígado, Banti, em 1889, imaginou ser o baço o sítio primário desse distúrbio. Naquela época, de acordo com seus estudos, ele descreveu como quadro característico da doença: esplenomegalia acompanhada de anemia, sem nenhuma desordem hematológica ou mesmo outra causa aparente. Entretanto, após algum tempo novos estudos constataram que muitos dos pacientes tidos como portadores de hipertensão portal de etiologia desconhecida tinham na verdade doenças de base que determinavam seu quadro, dentre essas doenças se destacavam a cirrose, a esquistossomose e a trombose de veia porta. Na década de 60 outros estudos trouxeram novamente à tona a discussão a respeito de pacientes portadores de hipertensão portal que, no entanto, não apresentavam fator etiológico que a justificasse. Entre esses estudos pode-se destacar o de Whipple que, analisando 316 pacientes esplenectomizados detectou que 26 não tinham um fator obstrutivo evidente.[6]

A partir de então, estudos realizados no Japão e na Índia começaram a descrever aquilo que podia ser uma mesma patologia visto que, no relato dos

estudos havia semelhanças tanto nas características histopatológicas quanto na apresentação clínica.[5, 7] Além disso, mais recentemente, outros estudos trouxeram a tona diferentes formas de apresentação da VPO que, apesar de não divergirem completamente entre si, dão um novo rumo aos estudos nessa área, já que a VPO passa a não se apresentar mais como uma condição de “comportamento” único. Ao contrário do que indicavam os estudos mais antigos, a VPO parece ser uma entidade patológica que se apresenta de maneira variada, tanto nos aspectos clínicos quanto nos aspectos histopatológicos. Assim como a maioria das doenças, essa entidade parece se manifestar de forma espectral, variando entre pólos que vão desde formas mais leves até formas mais graves que evoluem para insuficiência hepática, simulando cirrose.[8]

Os estudos a respeito da patogênese da IPH ainda são incipientes. Entretanto, uma das teorias especula que uma possível alteração hemodinâmica esteja implicada na modificação da arquitetura hepática. Wanless em um de seus estudos sugere que a regeneração nodular – uma das alterações encontradas no fígado dos pacientes portadores de IPH – é estabelecida pela obliteração das veias porta.[9] Ainda, segundo Wanless alterações do fluxo sanguíneo gerariam a mudança na arquitetura hepática da seguinte forma: a obliteração das veias porta daria origem a regiões de hipofluxo sanguíneo as quais gerariam ácinos com hepatócitos atrofiados, contrastando com as áreas atróficas, as áreas de irrigação normal ficariam ressaltadas produzindo assim um aspecto nodular.[9]

Assim como os aspectos patogênicos, o quadro histológico da doença ainda é alvo de grande discussão já que ainda não se conseguiu relacionar a diversidade e intensidade dos achados no fígado desses pacientes com a gravidade do quadro clínico. Alguns estudos relacionam o grau de fibrose hepática com a gravidade da

doença afirmando inclusive que progressão para um cirrose septal incompleta seria a manifestação mais tardia da IPH.[8] Entretanto, outros estudos revelaram que a avaliação dos explantes de pacientes que evoluíram com insuficiência hepática e necessidade de transplante apresentaram apenas regeneração nodular contrariando a hipótese de que o grau de fibrose hepática determinaria a gravidade da doença.[10]

Por tudo que se expôs, o que se pretende neste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica da literatura a respeito do tema enfocando nos principais aspectos desta condição.

2 OBJETIVOS

O presente estudo visa, por meio uma revisão bibliográfica da literatura apresentar alguns dos principais aspectos desta patologia.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica por meio do banco de dados do Pubmed, CAPES e Scielo, usando como palavras - chave “hepatoportal sclerosis”, “non-cirrhotic portal fibrosis”, idiopathic portal hypertension”. Tais palavras foram cruzadas formando diversas combinações. Os trabalhos selecionados encontravam-se na forma de artigos de revisão, estudos clínicos, metanálises, relatos de caso, monografias ou dissertações. Apenas os trabalhos escritos em língua inglesa foram selecionados.

4 EPIDEMIOLOGIA

Os dados epidemiológicos da IPH são antigos e geralmente limitados a alguns países. A Índia parece ser hoje o país com a maior incidência de casos. A Fibrose Portal Não Cirrótica (NCPF), como é chamada neste país já foi relatada em todo seu território e estima-se que mais de 23% dos pacientes com hipertensão portal são portadores desta doença.[5, 11-15] Na Índia os dados da literatura indicam que não houve diminuição da incidência de NCPF, sendo esta condição mais comum em homens numa proporção M:F entre 2:1 e 4:1 com idade variando entre 25 – 35 anos.[3] No Japão da década de 70 a incidência de IPH em portadores de hipertensão portal era estimada em 30%, uma década depois, no ano de 1984, uma pesquisa revelou que esta taxa havia caído para $0,75/10^6$ da população totalizando 1376 casos de IPH.[3] O panorama da doença no Japão continuou evidenciando um decréscimo chegando a apresentar uma média de apenas 11 novos casos por ano em 1994.[16] Este declínio da doença no Japão, diferentemente do que ocorreu na Índia, permitiu que alguns estudiosos relacionassem a diminuição das taxas com a melhora das condições de higiene e do padrão de vida. Na população japonesa, as mulheres são as mais acometidas pela doença – F:M de 3:1 – e a faixa de idade gira em torno de 43 – 56 anos.[4] Nos países ocidentais os dados revelaram que 3% a 5% dos casos de hipertensão portal são causados pela IPH.[17] Estudos como a série de casos de Mikkelsen em Los Angeles nos EUA mostraram que dos 36 pacientes avaliados 19 eram mulheres com idade média de 48,7 anos e 17 eram homens com idade média de 41,9 anos, já os dados do estudo de Kingham et al em Londres revelaram 42 homens e 16 mulheres com faixa etária média de 36 e 46 anos respectivamente.[18, 19] A divergência dos dados nos estudos apresentados reforça a ideia de que status socioeconômico,

condições de habitação, expectativa de vida e etnia podem estar relacionados com a prevalência da doença.

5 ETIOLOGIA

A exata etiologia da IPH ainda é desconhecida. Entretanto, algumas hipóteses são aventadas para explicar o surgimento da doença. Na literatura alguns autores dividem essas hipóteses em determinadas categorias como imunológica, infecciosa, relacionada medicamentos e toxinas entre outras. A hipótese da multifatorialidade etiológica também é defendida em alguns estudos.

5.1 HIPÓTESE IMUNOLÓGICA

De acordo com uma pesquisa no realizada no Japão a IPH é ocasionalmente associada a doenças autoimunes como esclerose sistêmica, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico sugerindo que distúrbios imunológicos podem estar relacionados a causa da doença.[20] Além disso, essa mesma pesquisa revelou que 69,2% das pacientes com IPH eram positivas para anticorpo antiDNA , 24,1 % para anticorpo antinúcleo, 21,5% para anticorpo antimicrosomal e 17,2% para anticorpo antitireoglobulina.[20] Estudos mais recentes mostraram casos de associação entre esclerose sistêmica e IPH que apresentavam uma densa fibrose tanto da pele quanto dos tratos portais intra-hepáticos além de lesões da microvasculatura sugerindo que essas duas condições podem ter processos patogênicos comuns.[21] Na Índia, numerosos distúrbios imunológicos foram detectados em pacientes com NCPF incluindo granulocitopenia, hipergamaglobulinemia e aumento de IgM na superfície de linfócitos B.[22-24] Um estudo com o sangue periférico de pacientes portadores de NCPF revelou uma diminuição dos linfócitos T citotóxicos/supressores e um aumento da proporção de linfócitos T4 em relação aos T8.[24] Casos de associação entre artrite reumatoide e NCPF – histologicamente documentada – também foram registrados na Índia.[25]

5.2 HIPÓTESE INFECCIOSA

A diminuição da incidência de IPH nos países desenvolvidos como o Japão reforça a ideia de que processos infecciosos diretamente ligados à condição socioeconômica do indivíduo podem ser a causa desta doença. Infecções bacterianas do intestino com repetidas embolizações sépticas e consequente obstrução dos pequenos tratos portais podem estar envolvidos na etiologia da IPH.[1] Kono et al., em um estudo experimental, no qual ele injetava cepas não patogênicas de *E. coli* na veia porta de coelhos reproduziu em modelos animais o quadro clínico e histológico da IPH, neste estudo os coelhos apresentaram pronunciada fibrose portal, esplenomegalia e em alguns casos hipertensão portal.[26] Outro estudo com modelos animais propôs que repetidas imunoestimulações por meio da injeção de material extraído do baço poderiam ter um papel importante no desenvolvimento da NCPF, reforçando a ideia de que repetidas infecções do trato intestinal podem estar associadas à doença.[27]

5.3 HIPÓTESE RELACIONADA À EXPOSIÇÃO A METAIS, TOXINAS E MEDICAMENTOS

Hipertensão portal presinusoidal lembrando a IPH já foi relatada em pacientes em uso de agentes quimioterápicos ou durante intoxicação com arsênio ou cloreto de vinila.[28, 29] No que se refere a medicamentos, atualmente, os imunossupressores mais comumente usados e associados ao desenvolvimento de sinais clínicos e histológicos da NCPF são as tiopurinas, como por exemplo a azatioprina.[30, 31] Hiperplasia nodular regenerativa tem sido descrita em relação ao uso de azatioprina não apenas em pacientes com doença inflamatória intestinal, mas também em pacientes com outras doenças relacionadas a fenômenos de

autoimunidade e após o transplante renal ou hepático.[30] Embora diversos relatos reportem a relação do uso de imunossupressores com o aparecimento de hiperplasia nodular regenerativa esse grupo de pacientes, ainda assim, conforma uma minoria. Alguns estudos denotam uma possível suscetibilidade genética associada a esses quadros.[32]

5.4 HIPÓTESE RELACIONADA À TROMBOSE

Um estudo de Boyer et al, descreveu quatro casos de trombose de ramos intrahepáticos da veia porta, no qual o fígado foi avaliado por meio da injeção de uma determinada substância. A partir destes achados o estudo concluiu que a IPH era na verdade uma trombose portal intrahéptica não diagnosticada.[33] Com o intuito de avaliar a trombose e distúrbios pró-trombóticos em pacientes com hipertensão portal não cirrótica idiopática, Hillaire et al, acompanhou uma coorte de 28 pacientes. Neste estudo, dos 23 pacientes avaliados 12 (54%) apresentaram distúrbios pró-trombóticos, dentre os quais figuravam as deficiências de proteína S e C e síndrome antifosfolipede, reforçando assim a idéia de que um estado de hipercoagulabilidade poderia ter um papel no desenvolvimento da doença.[34] Indo de encontro a esta teoria, estudiosos japoneses levantaram a possibilidade da trombose dos ramos intrahepáticos representar um estado tardio da IPH. Em seu artigo de revisão, Nakanuma et al., propôs uma forma de estadiamento da IPH no qual a trombose de ramos portais intrahepáticos era mais comum em estágios avançados de IPH além de ser considerada critério para inclusão do paciente no estadio IV.[35] Outro estudo japonês listou uma série de evidências que apontavam contra a teoria da trombose: início insidioso da IPH; esplenomegalia não é secundária a congestão já que o fluxo da veia esplênica é aumentado na IPH; baixa incidência de coagulopatias na IPH; apenas 3 de 136 biopsias em cunha de

pacientes com IPH apresentarem trombose; os primeiros casos foram estudados com portografia transhepática e não houve achados de trombose; muitos fígados não demonstraram trombose grosseira na biópsia.[16] No ano de 2005, uma coorte retrospectiva japonesa de 22 pacientes revelou uma incidência de trombose portal em pacientes com IPH maior do que a relatada em estudos anteriores, atribuindo este fato ao avanço nas técnicas de detecção da trombose e ao extenso tempo de seguimento dos pacientes.[36] Embora haja divergência na literatura quanto ao papel da trombose na IPH pode-se dizer que maior parte dos estudos concorda no sentido de que pacientes diagnosticados com essas duas condições tem um pior prognóstico havendo inclusive relatos de falência hepática.[34-36]

6 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

Os primeiros estudos histopatológicos a respeito da esclerose hepatoportal já revelavam algumas das características que são descritas nos estudos mais atuais sobre o tema. Na década de 60 Mikkelsen et al, estudou 36 pacientes com hipertensão extra e intrahéptica sem cirrose.[18] No exame morfológico macroscópico e microscópico os fígados desses pacientes – divididos em três grupos: grupo 1 pacientes com oclusão extrahepática; grupo 2 pacientes com oclusão extra hepática parcial; grupo 3 paciente com veias portais patentes – foram considerados indistinguíveis. Nas biópsia realizadas nesses pacientes os aspectos histológicos mais relevantes foram a ausência de septos fibrosos, leve desarranjo lobular, dilatação de espaços vasculares, afastamento dos tratos portais em algumas áreas e aproximação em outras, alargamento portal com deposição de colágeno perivascular e periductular e apresentação de mais de uma ramo arterial com espessamento de veia porta nos tratos portais anômalos. Além disso, algumas características do fígado de pacientes necropsiados chamaram atenção: tamanho do fígado (peso: 700g – 1000g), consistência endurecida, aspecto irregular de padrão não nodular e com dilatação sinusoidal vista na histologia. A semelhança dos achados nesses 3 grupos culminou numa hipótese única de mecanismo etiológico: venoesclerose como fator oclusivo gerando a hipertensão portal. Apesar do trabalho não apresentar nenhuma proposição para o fator que poderia estar causando a esclerose portal, o padrão de lesão encontrado – espessamento excêntrico da veia porta com superfície íntegra e lisa da íntima – foi um dos principais aspectos usados para rejeitar a idéia de que processos trombóticos poderiam estar dando origem à lesão desses vasos. Vinte anos mais tarde um estudo retrospectivo de 414 autópsias de pacientes portadores de esclerose portal intrahepática descreveu um

padrão histológico composto por aumento do tecido fibroso nos espaços porta associado ao espessamento da parede da veia. Os vasos com esclerose mais intensa tiveram seus lumens obliterados e substituídos por diversos pequenos lumens do tamanho de capilares; a evidência de trombose foi rara e um grau moderado de proliferação ductular foi identificado. Em muitos casos gotículas de gordura estavam presentes no tecido intertissular portal acompanhadas de um infiltrado inflamatório.[37] Neste estudo, Wanless et al., a partir da correlação dos dados clínicos com a histologia concluiu que a congestão secundária a insuficiência cardíaca, e o registro de eventos trombóticos arteriais estavam relacionados à esclerose portal, o que contrariava a idéia de Mikkelsen.

Numa outra perspectiva, estudos histopatológicos mais recentes, vem tentando demonstrar uma característica espectral da IPH. Nakanuma et al, em 1996, reavaliou histologicamente 107 casos diagnosticados como hipertensão portal não cirrótica de etiologia desconhecida (HPNCI).[7] Ao concluir o estudo, sugeriu que a IPH e outros padrões morfológicos – hiperplasia nodular regenerativa, transformação nodular parcial, cirrose septal incompleta – já descritos anteriormente em estudos ocidentais de pacientes portadores de HPNCI, poderiam ser diferentes espectros da mesma doença. Tal estudo chegou a essa conclusão por observar que estas quatro categorias descritas (IPH, HNR, TNP, CSI) compartilhavam importantes características histológicas: fibrose portal, obliteração venosa portal, delgados septos fibrosos intralobulares, espessamento intimal irregular das veias médias dos tratos portais e os vasos sangüíneos anormais no parênquima hepático. Além disso, determinadas características consideradas específicas de cada um desses grupos foram frequentemente encontradas em um grau moderado nas outras categorias. Apesar de identificar achados sugestivos de trombose em alguns dos casos

analisados o estudo não chega a uma conclusão se a trombose seria o fator desencadeante das alterações ou se seria uma consequência secundária da hipertensão portal. No mesmo sentido do estudo japonês, Ibarrola et al., analisando 9 fígados – explantes e peças de autópsia – de pacientes portadores de HPNCI tentou agrupá-los em nas categorias adotadas por Nakanuma: IPH, HNR, TNP e CSI.[38] Nesta análise, o autor consegue classificar apenas 3 casos como formas puras de HNR e CSI sugerindo que a morfologia hepática desse grupo de pacientes com HPNCI seria composta por um remodelamento anormal da arquitetura do fígado com frequente desenvolvimento irregular de hiperplasia nodular e obstrução de lumens vasculares. Indo além do que foi descrito no estudo japonês Ibarrola et al, faz referência a alterações nos ramos de veias e artérias hepáticas reforçando a hipótese de que todas essas alterações vasculares estariam intimamente ligadas ao remodelamento do parênquima hepático observado na hiperplasia nodular idéia também defendida em outros estudos. Wanless et al., em um estudo sugere que o grau de HNR estaria ligado ao número de lesões de veias porta. Neste estudo ele descreve fígados com HNR em pacientes sem evidência clínica de hipertensão portal e conclui que a o grau de HNR seria um marcador mais sensível de obstrução de veias porta do que a hipertensão portal clinicamente manifesta.[9]

Outro aspecto explorado no que diz respeito a histopatologia da IPH é o aumento no número de vasos linfáticos no fígado desses pacientes. No estudo de Oikawa et al., por meio de uma análise morfométrica e imunohistoquímica de pacientes portadores de IPH comparada a de pacientes controle com fígados normais ele conclui que há um aumento no número de linfáticos nos pacientes com IPH, apesar do tamanho individual desses vasos ser o mesmo nos dois grupos. Em

contraposição, a área total e o tamanho individual dos vasos portais nos portadores de IPH estão diminuídos em relação aos pacientes controle.[39]

Apenas um estudo histológico ultraestrutural foi encontrado na literatura, mesmo assim se mostrou muito limitado nas suas conclusões: não houve nenhuma anormalidade relatada nos componentes nucleares e intracitoplasmáticos dos hepatocitos; anormalidades foram detectadas na membrana celular e no espaço perisinusoidal, estas anormalidades incluíam alargamento dos espaços intracelulares e de Disse e fibrogênese das áreas perisinusoidais.[40]

Um estudo histológico comparando as alterações vasculares em pacientes portadores de IPH e pacientes com fibrose/cirrose alcoólica revelou que a redução da área portal em pacientes com fibrose/cirrose alcoólica está associada a um aumento da área luminal arterial total. Enquanto isso, nos pacientes com IPH, a diminuição da área portal não é compensada pelo aumento da área luminal arterial total. Há uma inferência de que o grande depósito de tecido fibroso nos tratos portais possa impedir o mecanismo de dilatação arteriolar na IPH. Essa diferença observada neste estudo explica em parte a possível alteração hemodinâmica gerada no fígado dos pacientes com IPH, já que a rede arterial não consegue compensar a perda da perfusão portal.[41]

Como se pode observar nos estudos abordados acima não há um achado histológico que seja patognomônico da IPH. Há de se ressaltar que no presente estudo a IPH, NCPF Esclerose Hepatoportal, Venoesclerose Portal foram tomadas como uma mesma entidade. Dessa forma alguns achados podem ser listados como mais comumente encontrados nos estudos da histopatológicos desta condição dentre eles estão: densa fibrose portal, obliteração venosa portal, espessamento intimal da veia porta, hiperplasia nodular regenerativa, vasos anômalos em volta dos

tratos portais (herniações da veia porta), septos intralobulares, dilatação sinusoidal, aproximação de estruturas vasculares (veia central e tratos portais) sugerindo um colapso do parênquima, peliose entre outras.

7 ASPECTOS CLÍNICOS

A apresentação clínica desta condição, diferentemente do que ocorre com a histopatologia, encontra uma maior convergência dos dados na literatura. Esplenomegalia, anemia com sinais de hipertensão portal (varizes esofágicas) é principal quadro encontrado nesses pacientes.[1, 16, 35, 42] Não há nenhum achado laboratorial característico da doença, entretanto geralmente os pacientes apresentam uma pancitopenia compatível com o hiperesplenismo.[3] No Japão o achado de autoanticorpos nesses indivíduos é comum, diferentemente do ocorre com os portadores de NCPF na Índia onde ele é raro.[3, 4, 42] Interessante ressaltar que estudos demonstraram que o sexo mais afetado no Japão é o feminino, dessa forma é possível que auto anticorpos estejam relacionados com a patogênese da doença, no entanto é possível também que esse aspecto esteja sofrendo um viés, já que é bem sedimentado na literatura que a maior parte das doenças autoimunes são mais comuns em mulheres. Outra diferença encontrada na literatura entre os portadores de NCPF e IPH são os episódios de sangramento do trato gastrointestinal, nos japoneses eles parecem ser menos frequentes que nos indianos.[1, 4, 14, 42] Dhiman et al., analisando 151 indivíduos portadores de NCPF chegou a um número de 64,9% contra 23,7% encontrado em um estudo japonês de 86 pacientes.[5, 43] Nos artigos de revisão a respeito tema essa incidência cresce, chegando a 94% na Índia e 35-40% no Japão e países do ocidentes.[4, 44] Todavia, há de se salientar que os dados das revisões devem ser interpretados com cautela já que nenhuma delas apresentou uma sistematização estatística dos mesmos. Outro estudo justifica que essa diferença pode se dar por conta dos casos na Índia se apresentarem em um estágio mais avançado do que nas outras localidades.[42]

Em sua maioria, os portadores de IPH assim como os de NCPF apresentam testes de função hepática normais, e em geral não apresentam sinais de doença hepática crônica. Encefalopatia, icterícia e ascite também são achados raros nesses pacientes e normalmente estão associados aos episódios de sangramento. [1, 4, 5, 16, 35] Entretanto, estão documentados na literatura diversos casos de pacientes que evoluíram com falência hepática e tiveram que ser submetidos a transplante.[8, 10, 45] Neste casos a avaliação dos explantes hepáticos mostrou tanto casos pronunciados de hiperplasia nodular regenerativa quanto casos de fibrose septal incompleta, o que torna confusa a interpretação de qual dessas condições determinaria um pior prognóstico. Um estudo francês analisou casos de IPH que evoluíram com necessidade de transplante hepático e observou que não houve diferenças no tempo de evolução da doença, grau de atrofia hepática e severidade da hipertensão portal tanto nos pacientes diagnosticados com hiperplasia nodular regenerativa como naqueles com fibrose septal incompleta.[10] Esse resultado trazido pelo grupo francês corrobora com dados de estudos anteriores que concluíram que as alterações histopatológicas não estão relacionadas com a gravidade da doença.[45] Apesar de hoje em dia diversos estudos sugerirem a existência de uma evolução histológica espectral que acompanharia o quadro clínico da IPH nenhum deles obteve evidência sólida para comprovar esta teoria.

8 ASPECTOS MOLECULARES

Os trabalhos moleculares a respeito desta temática são novos e ainda bastante incipientes, estes trabalhos buscam descobrir mecanismos biológicos mais elementares responsáveis pela gênese da doença. Neste sentido, alguns estudos tem buscado pesquisar padrões de expressão de hormônios, citocinas, proteínas e até mesmo de RNA no organismo dos indivíduos acometidos por esta condição. Morikawa et al., em um trabalho comparando 76 indivíduos portadores de IPH com pacientes portadores de vírus C – incluindo cirróticos – e pacientes controles com fígados normais descobriu que alguns genes eram superexpressos nesses indivíduos. Dentre esses genes estava o responsável pelo Fator de Crescimento do Tecido Conectivo (CTGF), que também é superexpresso em doenças como esclerose sistêmica e fibrose hepática. Por meio da técnica de hibridização in situ foi demonstrado que CTGF era fortemente expresso nas células epiteliais tanto dos ductos biliares em proliferação como também das veias porta nos tratos portais fibrosados. Além disso, o estudo revelou que os níveis de CTGF estão aumentados nos pacientes portadores de IPH. Apesar do trabalho sugerir um possível envolvimento do CTGF no desenvolvimento da IPH, ele foi bastante limitado já que não conseguiu relacionar o grau de expressão do CTGF e os níveis de CTGF no soro com os parâmetros clínicos dos pacientes.[46]

Outros estudos por meio de imunohistoquímica, hibridização in situ e modelos animais mostraram que a endotelina-1 – vaso constritor que age no músculo liso dos vasos – pode ter um importante papel no desenvolvimento da IPH.[47, 48] Corroborando com esta idéia, o trabalho de um grupo japonês que usou modelos animais e células in vitro demonstrou que arsênio e infecções bacterianas podem elevar os níveis de endotelina-1 e desta forma contribuir na patogênese da IPH.[49]

Tais estudos remetem a hipótese de que determinadas substâncias e infecções bacterianas podem ser, associadamente ou de forma isolada, a causa da IPH. Ainda nesse sentido de possíveis alterações na dinâmica dos vasos hepáticos estarem envolvidas na gênese da IPH, um estudo turco revelou que os níveis de enzima conversora de angiotensina estão significativamente elevados em portadores de esclerose hepatoportal quando comparados a pacientes controle, reforçando o pensamento de que o aumento da pressão no sistema porta está para além das mudanças estruturais, sendo também influenciado por mecanismos dinâmicos.[50]

Numa tentativa de determinar possíveis fatores genéticos implicados no aparecimento da IPH uma pesquisa realizada na Espanha buscou mutações no gene *BMPR2* gene esse associado à fibrose pulmonar idiopática que histologicamente tem lesões similares a da IPH. Tal estudo, entretanto, não revelou mutações do *BMPR2* nos pacientes com IPH sugerindo que ele não está envolvido na patogênese da doença.[51]

Recentemente, uma série de estudos japoneses demonstrou: o envolvimento da fibulina-5 – proteína que liga as fibras elásticas às células e regula sua organização – na esclerose dos vasos portais mais calibrosos; o aumento do TGF-B em pacientes com IPH quando comparados a controles sugerindo que uma transição epitélio mesenquimal do endotélio portal – via ativação TGFβ/Smad – estaria relacionada da patogênese da doença e a indução in vitro em células endoteliais da expressão de elastina e apoptose celular com o soro de pacientes portadores de IPH.[52-54]. Pode-se dizer que todos estes estudos originam novas perspectivas no que diz respeito ao tratamento da doença já que trazem uma possibilidade de intervenção terapêutica por meio da criação de drogas que atuem nos mecanismos moleculares desta condição.

9 CONCLUSÃO

A partir desta revisão bibliográfica da literatura depreende-se que a IPH é uma condição comum em países do oriente e que existem poucos estudos relevantes a respeito do tema em populações ocidentais. Os aspectos histológicos da IPH se mostram bastante heterogêneos sem apresentar lesões que sejam patognomônicas. Apesar da existência de um quadro clínico mais comum – esplenomegalia, anemia e hipertensão portal – a IPH ainda é considerada um diagnóstico de exclusão que só pode ser confirmado por meio de biópsia hepática.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schouten, J.N., et al., Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*, 2011. **54**(3): p. 1071-81.
2. Hillaire, S., D. Valla, and D. Lebrech, Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis*, 1997. **1**(1): p. 223-40, xiii.
3. Okuda, K., Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002. **17 Suppl 3**: p. S204-13.
4. Sarin, S.K. and D. Kapoor, Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002. **17**(5): p. 526-34.
5. Dhiman, R.K., et al., Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002. **17**(1): p. 6-16.
6. Whipple, A.O., The Problem of Portal Hypertension in Relation to the Hepatosplenopathies. *Ann Surg*, 1945. **122**(4): p. 449-75.
7. Nakanuma, Y., et al., Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology*, 1996. **28**(3): p. 195-204.
8. Bernard, P.H., et al., Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. *J Hepatol*, 1995. **22**(4): p. 495-9.
9. 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*, 1990. **11**(5): p. 787-97.
10. Dumortier, J., et al., Orthotopic liver transplantation for idiopathic portal hypertension: indications and outcome. *Scand J Gastroenterol*, 2001. **36**(4): p. 417-22.
11. Ramalingaswami, V., K.L. Wig, and S.K. Sama, Cirrhosis of the liver in northern India. A clinicopathologic study. *Arch Intern Med*, 1962. **110**: p. 350-8.
12. Sama, S.K., et al., Noncirrhotic portal fibrosis. *Am J Med*, 1971. **51**(2): p. 160-9.

13. Qureshi, H., et al., Differentiation of cirrhotic Vs idiopathic portal hypertension using ^{99m}Tc-Sn colloid dynamic and static scintigraphy. *J Pak Med Assoc*, 1991. **41**(6): p. 126-9.
14. Sarin, S.K., Non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut*, 1989. **30**(3): p. 406-15.
15. Sarin, S.K., et al., Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int*, 2007. **1**(3): p. 398-413.
16. Okudaira, M., M. Ohbu, and K. Okuda, Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis*, 2002. **22**(1): p. 59-72.
17. Iber, F.L., Obliterative portal venopathy of the liver and "idiopathic portal hypertension". *Ann Intern Med*, 1969. **71**(3): p. 660-1.
18. Mikkelsen, W.P., et al., Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann Surg*, 1965. **162**(4): p. 602-20.
19. Kingham, J.G., et al., Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: A long term follow-up study. *Q J Med*, 1981. **50**(199): p. 259-68.
20. Saito, K., et al., Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *HepatoGastroenterology*, 1993. **40**(2): p. 163-6.
21. Nakanuma, Y., Y. Sato, and A. Kiktao, Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: Hints from systemic sclerosis. *Hepatol Res*, 2009. **39**(10): p. 1023-31.
22. Sarin, S.K., et al., Immunological profile of patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 1990. **5**(4): p. 425-31.
23. Dilawari, J.B., S. Ganguly, and Y. Chawla, Non-cirrhotic portal fibrosis. *Indian J Gastroenterol*, 1992. **11**(1): p. 31-6.
24. Nayyar, A.K., et al., Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls. *J Gastroenterol Hepatol*, 1990. **5**(5): p. 554-9.
25. Makharia, G., et al., Non-cirrhotic portal fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Indian J Gastroenterol*, 2001. **20**(5): p. 197-8.
26. Kono, K., et al., Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. *Gastroenterology*, 1988. **94**(3): p. 787-96.

27. Kathayat, R., et al., Rabbit model of non-cirrhotic portal fibrosis with repeated immunosensitization by rabbit splenic extract. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002. **17**(12): p. 1312-6.
28. Huet, P.M., et al., Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension associated with chronic arsenical intoxication. *Gastroenterology*, 1975. **68**(5 Pt 1): p. 1270-7.
29. Thomas, L.B., et al., Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to Angiosarcomas. *N Engl J Med*, 1975. **292**(1): p. 17-22.
30. De Boer, N.K., et al., Histopathology of liver biopsies from a thiopurine-naive inflammatory bowel disease cohort: prevalence of nodular regenerative hyperplasia. *Scand J Gastroenterol*, 2008. **43**(5): p. 604-8.
31. Vernier-Massouille, G., et al., Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut*, 2007. **56**(10): p. 1404-9.
32. Breen, D.P., et al., Pharmacogenetic association with adverse drug reactions to azathioprine immunosuppressive therapy following liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005. **11**(7): p. 826-33.
33. Boyer, J.L., M.R. Hales, and G. Klatskin, "Idiopathic" portal hypertension due to occlusion of intrahepatic portal veins by organized thrombi. A study based on postmortem vinylite-injection corrosion and dissection of the intrahepatic vasculature in 4 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1974. **53**(1): p. 77-91.
34. Hillaire, S., et al., Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut*, 2002. **51**(2): p. 275-80.
35. Nakanuma, Y., et al., Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract*, 2001. **197**(2): p. 65-76.
36. Matsutani, S., et al., Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver Int*, 2005. **25**(5): p. 978-83.
37. Wanless, I.R., V. Bernier, and M. Seger, Intrahepatic portal vein sclerosis in patients without a history of liver disease. An autopsy study. *Am J Pathol*, 1982. **106**(1): p. 63-70.

38. Ibarrola, C. and F. Colina, Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology*, 2003. **42**(3): p. 251-64.
39. Oikawa, H., et al., Changes in lymph vessels and portal veins in the portal tract of patients with idiopathic portal hypertension: a morphometric study. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1607-10.
40. Tandon, B.N., et al., Ultrastructure of the liver in non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension. *Gut*, 1970. **11**(11): p. 905-10.
41. Tsuneyama, K., et al., A comparative histological and morphometric study of vascular changes in idiopathic portal hypertension and alcoholic fibrosis/cirrhosis. *Histopathology*, 2003. **43**(1): p. 55-61.
42. Harmanci, O. and Y. Bayraktar, Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 2007. **13**(13): p. 1906-11.
43. Okuda, K., et al., Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. *Gastroenterology*, 1984. **86**(4): p. 600-10.
44. Chawla, Y. and R.K. Dhiman, Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(3): p. 270-81.
45. Loinaz, C., et al., Orthotopic liver transplantation in 4 patients with portal hypertension and non-cirrhotic nodular liver. *Hepatogastroenterology*, 1998. **45**(23): p. 1787-94.
46. Morikawa, H., et al., Expression of connective tissue growth factor in the human liver with idiopathic portal hypertension. *Mol Med*, 2007. **13**(5-6): p. 240-5.
47. Kamath, P.S., et al., Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*, 1999. **30**(2): p. 401-7.
48. Kamath, P.S., et al., Hepatic localization of endothelin-1 in patients with idiopathic portal hypertension and cirrhosis of the liver. *Liver Transpl*, 2000. **6**(5): p. 596-602.
49. Yamaguchi, E., et al., Experimental investigation of the role of endothelin-1 in idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. **22**(7): p. 1134-40.
50. Beyazit, Y., et al., Elevated levels of circulating angiotensin converting enzyme in patients with hepatportal sclerosis. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(7): p. 2160-5.

51. De Gottardi, A., et al., Bone morphogenetic protein receptor 2 in patients with idiopathic portal hypertension. *J Cell Mol Med*, 2011.
52. Sato, Y., S. Sawada, and Y. Nakanuma, Fibulin-5 is involved in phleboscrosis of major portal vein branches associated with elastic fiber deposition in idiopathic portal hypertension. *Hepatol Res*, 2008. **38**(2): p. 166-73.
53. Kitao, A., et al., Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. *Am J Pathol*, 2009. **175**(2): p. 616-26.
54. Sato, Y., et al., Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoportal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-endothelial cell antibodies. *Clin Exp Immunol*, 2012. **167**(3): p. 532-42.