

PATOLOGIA DA ICTERÍCIA OBSTRUTIVA

PATHOLOGY OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Regina M. C. Leitão

Médica Patologista da Disciplina de Cirurgia Experimental e Grupo de Transplante de Fígado; Pós-Graduanda a nível de Doutorado do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CORRESPONDÊNCIA: Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar – Unidade de Fígado – Cerqueira César – São Paulo - SP. CEP: 01246-903. Tel: 853-0789.

LEITÃO RMC. Patologia da icterícia obstrutiva. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 209-219, abr./jun. 1997.

RESUMO: Neste artigo, são abordados dois aspectos da patologia da icterícia obstrutiva. O primeiro se refere à repercussão, a nível hepático, sendo analisadas as características morfológicas da colestase e seus principais marcadores, com ênfase no diagnóstico diferencial com causas intra-hepáticas e nas situações em que a biópsia hepática está indicada. O segundo destaca a importância do estudo anatomopatológico das doenças causadoras de obstrução extra-hepática, principalmente no diagnóstico diferencial entre colangiopatias inflamatórias e neoplásicas.

UNITERMOS: Obstrução das Vias Biliares Extra-hepática. Colestase Intra-hepática. Biópsia. Fígado. Colestasia. Patologia.

INTRODUÇÃO

Dentro do estudo anatomopatológico da icterícia obstrutiva, podemos distinguir dois aspectos. O primeiro se refere ao estudo das alterações encontradas no tecido hepático, produzidas em reação ao processo obstrutivo, e ao seu diagnóstico diferencial com outras doenças. Neste contexto, é importante a definição morfológica de colestase e a informação obtida através da biópsia hepática, que fornece não apenas dados referentes ao diagnóstico etiológico e tipo de lesão, mas permite, também, a avaliação da duração da colestase, grau de destruição estrutural do fígado, ou seja, o estadiamento da doença e do seu grau de atividade. O segundo aspecto se refere ao diagnóstico de processos causadores de obstrução, envolvendo o estudo anatomopatológico das vias biliares extra-hepáticas. Neste contexto, destaca-se o diagnóstico diferencial entre processos de natureza inflamatória e neoplásica.

EXPRESSÃO MORFOLÓGICA NO TECIDO HEPÁTICO

Sob o ponto de vista morfológico, podemos definir a colestase em três níveis: macroscópico, microscópico e ultraestrutural. Macroscopicamente, a colestase corresponde à coloração verde da superfície externa e de corte do fígado, ou do fragmento de biópsia. Microscopicamente, é caracterizada pela visualização do pigmento biliar no tecido hepático, preparado através de processamento convencional, para inclusão em parafina. À microscopia eletrônica, a colestase é definida pela presença de alterações típicas a nível do pólo canalicular do hepatócito: dilatação do canalículo, diminuição ou distorção das microvilosidades^{1,2}, mesmo na ausência de pigmento biliar detectável ou até mesmo na ausência de colestase clínica.

Nem sempre a colestase clínica corresponde à colestase morfológica, havendo numerosas situações

em que o paciente icterício não necessariamente apresenta pigmento biliar detectável na biópsia como, por exemplo, na maioria das hepatites agudas virais, que podem levar à colestase clínica, independente da presença de pigmento biliar no tecido. A ausência de pigmento biliar no tecido de pacientes clínica e laboratorialmente colestáticos pode ser, em parte, atribuída à remoção do pigmento pelo processamento para microscopia de luz³ e, em parte, às próprias características de algumas doenças, nas quais a colestase morfológica aparece tardiamente, como a cirrose biliar primária ou obstrução parcial de grandes ductos biliares. Em alguns animais, como o rato, muito utilizados em modelos experimentais, mesmo com a ligadura do ducto biliar, não ocorre colestase morfológica⁴. O patologista deve estar atento para a presença de doenças colestáticas, mesmo na ausência de colestase tecidual.

A presença de pigmento biliar na biópsia hepática é melhor definida como bilirrubinostase. O pigmento biliar pode estar localizado a nível intracelular (em hepatócitos ou células de Kupffer), canalicular, formando cilindros que moldam a estrutura do canaliculo (Figura 1), ou no interior de ductos biliares neoformados, sob a forma de cilindros calibrosos (Figura 2). A distribuição pode se dar, preferencialmente, em zona III, II ou I, ou ser difusa.

A icterícia obstrutiva refere-se, caracteristicamente, a processo obstrutivo mecânico da via biliar extra-hepática, envolvendo, portanto, doenças de grandes ductos biliares. As colestases de origem intra-he-

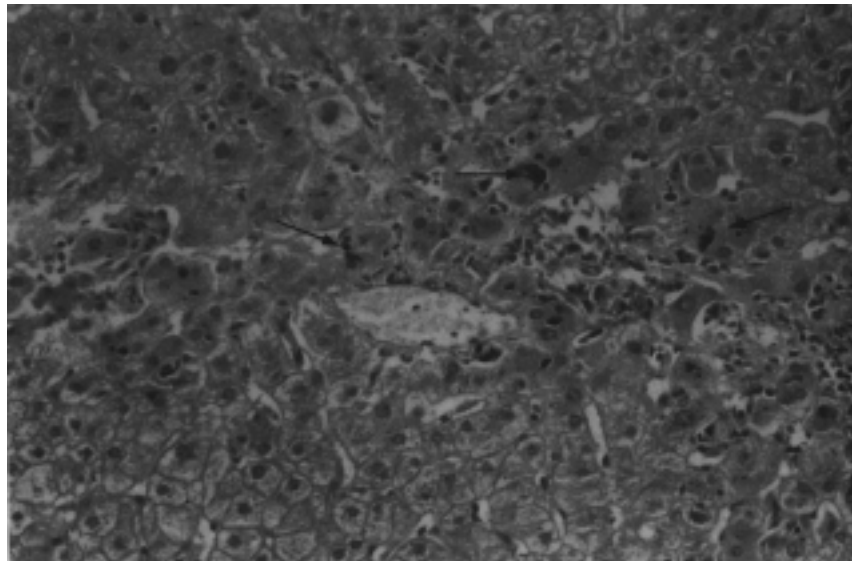


Figura 1 - Colestase tecidual (bilirrubinostase) intra-hepatocitária e intracanalicular (→) em zona III (H&E, 250X).

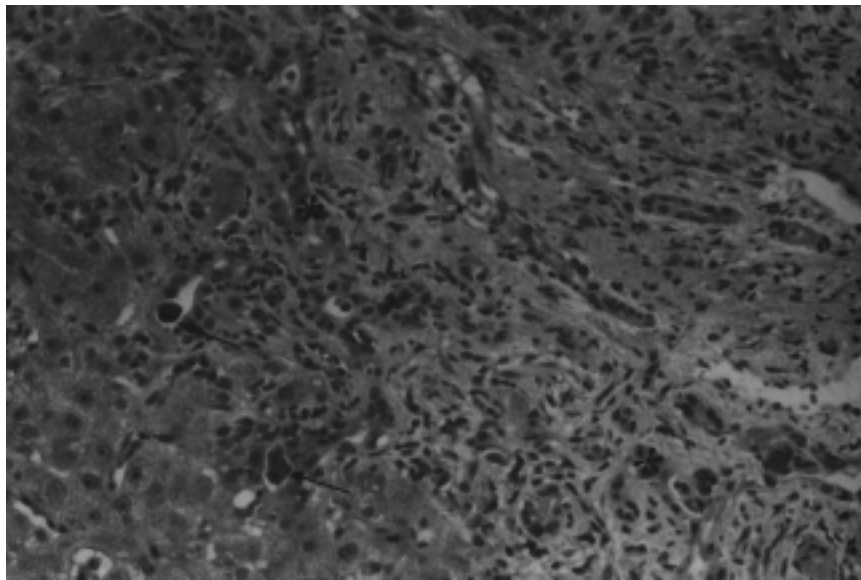


Figura 2 - Reação portal caracterizada por fibrose, edema, infiltrado inflamatório contendo neutrófilos, proliferação ductular (*) e presença de cilindros biliares em ductos neo-formados (→) (H&E, 400X).

pática, por outro lado, estão relacionadas a um amplo espectro de doenças com lesão a nível biliar intra-hepático ou hepatocelular. Geralmente, no adulto, os métodos radiológicos são freqüentemente suficientes para o diagnóstico das colestases extra-hepáticas no adulto⁵, sendo a biópsia hepática indicada, predominantemente, nos casos de colestase intra-hepática, nos quais dúvidas quanto à etiologia ou tipo de lesão, bem como sobreposição de quadros, são mais freqüentes. Entretanto, não é raro o confronto do patologista com casos de diagnóstico diferencial entre colestase extra ou intra-hepática.

Definem-se, como colestase extra-hepática, as situações nas quais há um bloqueio, em qualquer nível, da via biliar extra-hepática ou no “porta-hepatis”, à passagem do fluxo biliar, produzido por cálculos, tumores, cistos e estenoses de natureza variada, que constituem as principais causas de icterícia obstrutiva.

A seqüência cronológica exata da reação hepática ao processo obstrutivo é difícil de ser estabelecida, admitindo-se a existência de alterações evolutivas, subdivididas em precoces e tardias. Inicialmente, observa-se colestase intracelular e canalicular em zona III, associada a reação portal, caracterizada por edema e infiltrado inflamatório misto, contendo neutrófilos, proliferação ductular e proliferação fibroblástica. Nesta fase, podem-se observar, também, focos isolados de necrose hepatocelular e proliferação de células de Kupffer. A intensidade da reação portal é variável, dependendo, provavelmente, do tipo e localização da obstrução. Com a persistência da obstrução, aumenta a proliferação ductular, originando numerosos ductos neoformados, há aumento do componente neutrofílico do infiltrado inflamatório e fibrose (Figura 2). Na obstrução extra-hepática, a proliferação ductular dá-se, principalmente, através da hiperplasia de células do ducto biliar, que se torna tortuoso⁴. Pode ocorrer, também, metaplasia ductular de hepatócitos periporais ou neoformação a par-

tir de células primitivas⁶. O pigmento biliar passa a ser distribuído em todo o lóbulo, surgindo sob a forma de cilindros castanho-esverdeados, em ductos neoformados. A intensidade da reação portal e a presença de cilindros biliares em ductos neoformados são dados fundamentais para o diagnóstico de obstrução.

A presença de pigmento biliar no interior do hepatócito leva a alterações de praticamente todas as organelas, principalmente mitocôndrias, lisossomos, retículo endoplasmático e citoesqueleto, dependentes da duração e da intensidade da colestase, que podem levar à lesão – balonização citoplasmática –, e morte celular nas áreas colestáticas. Nestas circunstâncias, ocorre uma reação sinusoidal, caracterizada pela proliferação de células de Kupffer que fagocitam o pigmento e hepatócitos necróticos. Portanto, a presença de pigmento em células de Kupffer implica numa certa duração e intensidade da colestase. A nível hepatocelular, pode-se observar, também, aspecto de indução citoplasmática em zona III, devido a hipertrofia do retículo endoplasmático. As alterações a nível do citoesqueleto levam à formação de inclusões intracitoplasmáticas do tipo hialino de Mallory, de distribuição periportal (Figura 3).

Nas colestases de longa duração, o acúmulo de sais biliares leva ao aparecimento de colestase definida pela presença de acúmulos de histiócitos xantomatosos,

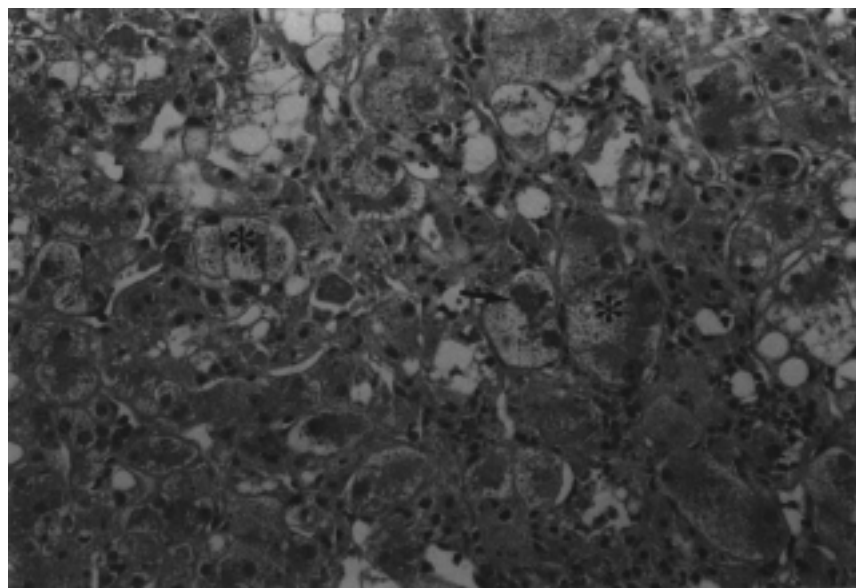


Figura 3 - Alterações citoplasmáticas hepatocelulares secundárias a colestase crônica: balonização (*) e formação de inclusões eosinofílicas do tipo hialino de Mallory (→) (H&E, 400X).

a nível lobular e periportal. Este tipo de alteração ocorre mesmo na ausência de pigmento biliar, como nas obstruções parciais ou em doenças intra-hepáticas como a cirrose biliar primária, na qual a bilirrubinostase costuma ser um fenômeno mais tardio.

Embora, atualmente, detectado raras vezes, em biópsias hepáticas, devido à intervenção terapêutica cada vez mais precoce, no processo obstrutivo, é altamente característico de obstrução extra-hepática, de longa duração a presença de infartos biliares, isto é, grandes cilindros intralobulares, que levam a focos de necrose hepatocelular e a formação de estruturas granulomatosas, constituídas por macrófagos xantomatosos e por células gigantes multinucleadas, ao redor dos mesmos (Figura 4).

Uma complicação da obstrução extra-hepática é o aparecimento de colangite, definida, histologicamente, pela permeação de ductos biliares originais, interlobulares ou septais por células inflamatórias polimorfonucleares.

Os eventos decorrentes da obstrução extra-hepática, principalmente a nível portal, são muito bem conhecidos e estudados, experimentalmente, sendo clássicos os modelos experimentais de cirrose e hipertensão portal por meio da ligadura do ducto biliar^{4,7}. Nas fases iniciais da obstrução, a reação portal é discreta, tornando-se progressivamente mais intensa, com a per-

sistência do processo obstrutivo, que estimula a proliferação de colágeno, e a evolução para cirrose. Em qualquer fase do processo, o alívio da obstrução leva a uma redução da proliferação de colágeno e ao desaparecimento da colestase, mesmo na permanência das alterações estruturais⁷.

É importante ressaltar que, mesmo nas fases cirróticas de obstrução mecânica extra-hepática, não ocorre desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos⁸.

Existe um problema de nomenclatura relacionado à colestase extra-hepática devido ao fato de muitos patologistas denominarem como cirrose biliar secundária qualquer quadro obstrutivo com fibrose portal, independente de ele estar na fase cirrótica ou não. É mais conveniente que o processo seja denominado segundo a fase em que se encontra, fibrose biliar secundária, fibrose biliar secundária em transformação nodular e, finalmente, cirrose biliar secundária.

Na Tabela I, encontram-se resumidas as principais alterações lobulares e portais, precoces e tardias, observadas na obstrução extra-hepática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Do ponto de vista histopatológico, valoriza-se, como marcadores de processo obstrutivo, a intensidade da reação portal, em termos de proliferação ductular, infiltrado neutrofílico e fibrose, e a presença de cilindros biliares em ductos neoformados. A diferenciação entre colestase extra ou intra-hepática pode ser muito difícil, sendo fundamental a correlação com achados clínicos e principalmente radiológicos.

O estudo anatomo-patológico do fígado, na icterícia obstrutiva, apresenta graus diferentes de importância na criança, particularmente no recém-nascido, e no adulto.

A biópsia hepática desempenha papel fundamental no diagnóstico da icterícia obstrutiva do re-

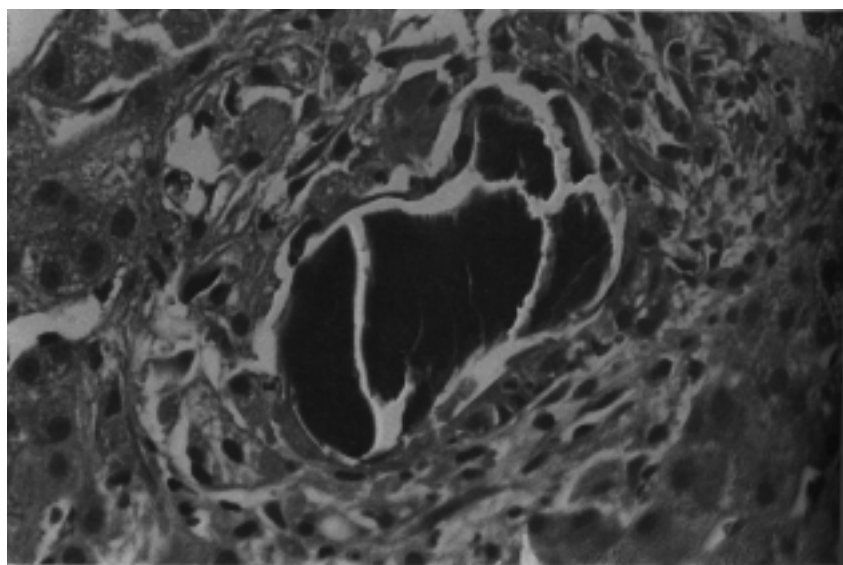


Figura 4 - Infarto biliar: hepatócitos necróticos substituídos por cilindro biliar envolto por macrófagos epitelióides e xantomatosos (H&E, 650X).

Tabela I - Principais alterações lobulares e portais nas fases precoce e tardia da obstrução extra-hepática

	PRECOCES	TARDIAS
LOBULARES	bilirrubinostase intracelular e canalicular em zona III rosetas hepatocelulares necroses focais hipertrofia de células de Kupffer	bilirrubinostase difusa balonização hepatocelular (feathery degeneration) colatestase hialino de Mallory periportal infarto biliar
PORTAIS	edema infiltrado inflamatório (linfócitos, neutrófilos) proliferação ductular discreta, podendo conter cilindros biliares proliferação fibroblástica	infiltrado inflamatório, contendo numerosos neutrófilos intensa proliferação ductular cilindros biliares em ductos neoformados proeminentes fibrose septos porta-porta transformação nodular

cém-nascido, principalmente no diferencial entre hepatite neonatal e atresia de vias biliares. A atresia de vias biliares é o resultado final de um processo inflamatório destrutivo que afeta a via biliar intra e extra-hepática, levando à fibrose e obliteração da via biliar e à cirrose hepática, sendo a causa mais frequente de colestase crônica da infância e a principal indicação de transplante hepático, no grupo pediátrico⁹.

A possibilidade de tratamento através da portoenteroanastomose depende fundamentalmente do diagnóstico precoce, nas primeiras semanas de vida, devendo a operação ser realizada, preferencialmente, antes de dois meses de idade e na ausência de colangite. Nas crianças, nas quais se consegue boa drenagem biliar e desaparecimento da icterícia, a sobrevida de dez anos chega a 92%¹⁰. Entretanto, por se tratar de um procedimento não curativo e dependente de numerosas variáveis, a indicação de transplante hepático subsequente à portoenteroanastomose é frequente, ocorrendo em cerca de 80% dos casos¹¹.

Os dados laboratoriais e radiológicos são, geralmente, inconclusivos na atresia de vias biliares, desempenhando a biópsia hepática papel fundamental no diagnóstico. Dentre os achados histológicos, destacam-se a presença de reação portal (edema, neutrófilos, fibrose, proliferação ductular) na maior parte dos espaços porta, presentes na amostra, e a presença de cilindros biliares intraductais, independentemente do grau de lesão hepatocelular ou colestase a nível lobular. Em recente trabalho, Zerbini et al.¹² descreveram a importância destes marcadores, aplicados sob a forma de um mo-

delo matemático, com acuracidade diagnóstica de 90.5%, sensibilidade de 100% e especificidade de 75.9%.

Os marcadores histológicos associados com pior prognóstico são comprometimento importante da via biliar intra-hepática, a presença de cirrose e alto grau de lesão hepatocelular (componente hepatítico) na biópsia inicial, e a ausência de ductos a nível hilar¹³. A evolução, após a portoenteroanastomose, parece estar diretamente relacionada com o tamanho de ductos biliares remanescentes na porção proximal do “porta hepatis”. A presença de ductos com lúmen maior que 150µ e revestidos por epitélio colunar tem sido associada com bons resultados^{14,15}.

As dificuldades diagnósticas, na obstrução extra-hepática do adulto, ocorrem nos casos de obstrução biliar incompleta, segmentar, subtotal ou intermitente, nas fases iniciais, quando o quadro predominante é colestase em zona III, e nos casos em que os achados radiológicos são inconclusivos ou de difícil interpretação.

A obstrução biliar incompleta está frequentemente associada a pancreatite crônica e neoplasias de evolução lenta. Tipicamente, não cursa com colestase morfológica¹⁶, levando a uma reação portal mais insidiosa, também caracterizada por fibrose e proliferação ductal, tendendo o infiltrado inflamatório a ser predominantemente linfomonocitário e periductal, havendo também alterações degenerativas do epitélio biliar.

A colestase intra-hepática compreende um amplo espectro de doenças bastante diferentes entre si, que têm em comum a presença de distúrbio da secreção

biliar, decorrente de mecanismo localizado dentro dos limites anatômicos do fígado, a nível hepatocelular, canalicular, colangiolar ou ductular. Excluindo-se o fígado histologicamente normal, que pode ser encontrado em alguns tipos de colestase, e tendo como parâmetro a presença de colestase morfológica, grau de lesão hepatocelular, grau de comprometimento portal e dano estrutural, podemos definir os seguintes padrões morfológicos de colestase intra-hepática: colestase pura, colestase reacional/colangiolar, hepatite colestática, doença hepatobiliar crônica, ativa, ductopênica, e as colangites agudas e crônicas, não ductopênicas. Existe, ainda, a colestase que aparece no decorrer de doenças previamente estabelecidas, não primariamente colestáticas.

Os principais diagnósticos diferenciais com processos obstrutivos no adulto compreendem:

1 - Colestase pura: Caracterizada pela presença de colestase intracelular e canalicular, predominantemente em zona III, estando os espaços porta e os hepatócitos de áreas não colestáticas minimamente alterados ou preservados¹⁷. Este quadro pode ocorrer em associação ao uso de drogas, principalmente derivados hormonais, como anticoncepcionais e anabolizantes¹⁸ geralmente com evolução benigna e remissão após a suspensão do agente causal, embora exista a possibilidade de evolução para cronicidade, que se caracteriza pelo surgimento de comprometimento portal e fibrose; durante o terceiro trimestre da gravidez, possivelmente relacionado a fatores hormonais e predisposição genética¹⁹ e na colestase familiar recorrente, doença de base genética, na qual ocorrem múltiplos episódios de colestase clínica, laboratorial e morfológica, durante a vida do indivíduo. Tida, inicialmente, como doença não evolutiva, este conceito tem mudado diante do relato de casos com aparecimento de alterações portais e fibrose progressivas²⁰.

2 - Doença hepatobiliar crônica, ativa, ductopênica: Este grupo caracteriza-se pela presença de reação portal proeminente, graus variados de lesão de ductos biliares interlobulares ou septais, com evolução para ductopenia (desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos), necrose de hepatócitos periportais ou periseptais (placa limitante hepatocelular), e colestase morfológica de aparecimento precoce ou tardio, predominantemente periportal ou periseptal, nas fases cirróticas. A reação portal é caracterizada por fibrose, infiltrado inflamatório, geralmente misto, composto por linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos, prolifera-

ção ductular, principalmente a partir de hepatócitos da placa limitante²¹.

Nas fases tardias, observam-se também as consequências da colestase crônica, decorrentes do acúmulo de sais biliares no tecido, como a formação de agrupamentos de células xantomatosas, intralobulares e periportais, e as alterações do citoesqueleto, com o aparecimento de corpúsculos de Mallory, também em localização periseptal.

Destacamos, neste grupo, doenças metabólicas, distúrbios de sais biliares e a deficiência de alfa 1 antitripsina; doenças de base imunológica, como a cirrose biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP), e sarcoidose²²; e muitas outras, ainda obscuras, como a ductopenia idiopática, do adulto²³. Algumas podem apresentar marcadores histopatológicos específicos, importantes para o diagnóstico diferencial, como os granulomas periductais da CBP, ou a fibrose concêntrica ductal da CEP. Entretanto, mais do que um diagnóstico específico, que depende de outros dados para ser concluído (presença de anticorpos anti-mitocôndriais na CBP e quadro colangiográfico na CEP), a biópsia é fundamental para definir o estadiamento e o grau de atividade da doença.

As doenças hepatobiliares crônicas, ductopênicas evoluem para cirrose e constituem indicação de transplante.

3 - Colestase reacional/colangiolítica: Caracteriza-se pela presença de cilindros biliares no interior de colangiolos dilatados, podendo ou não haver colestase intra-hepatocitária e canalicular. Este padrão de colestase é observado no decorrer de infecções graves, septicemia, nutrição parenteral prolongada, choque, e na icterícia pós-operatória^{24,25}.

A colestase colangiolar também pode ser decorrente de necrose hepática extensa, ocorrendo na fase de regeneração de hepatites agudas graves.

Devido à freqüente associação com infecções, este quadro foi, inicialmente, denominado colangite lenta²⁶, nome que consideramos impróprio, por não se tratar realmente de colangite. Presume-se que tenha importância, na gênese deste quadro, uma alteração do conteúdo de água da bile secundária, à ação de toxinas, choque ou outras causas, resultando numa bile mais espessa, com tendência a deposição a nível colangiolar²⁶.

A evolução do quadro colestático vai depender da gravidade da doença de base, havendo regressão na maioria dos casos.

4 - Hepatite aguda colestática: Nestes casos, observa-se lesão hepatocelular difusa, associada a colestase intracelular ou canalicular, geralmente em zona III. Embora, virtualmente, qualquer hepatite aguda possa cursar com colestase, como as de etiologia viral, principalmente pelos vírus das hepatites C e E, este quadro é mais freqüentemente produzido por drogas, tais como anestésicos, propiltiuracil, eritromicina, etc.^{18,26}.

Independente da presença de colestase tecidual, hepatites agudas, quer sejam virais, metabólicas ou tóxicas, levam à colestase clínica.

Nas hepatites agudas graves, com necrose confluyente ou necrose hepática submaciça, sempre se observa colestase tecidual, principalmente, na fase de regeneração.

As hepatites colestáticas também são passíveis de evolução para a cronicidade, através de formas colangíticas ou ductopênicas.

5 - Colangite aguda: Caracteriza-se pela permeação de ductos biliares interlobulares ou septais por neutrófilos, acompanhada de reação portal. A colangite aguda é classicamente associada à infecção ascendente da via biliar, decorrente de obstrução. Entretanto, ela nem sempre se acompanha de evidências histopatológicas de obstrução extra-hepática ou colestase morfológica¹⁹. Ocorre, também, associada a choque endotóxico²⁷ e a drogas, havendo, neste grupo, relato de casos com evolução para ductopenia²⁸.

6 - Colangite crônica: Caracteriza-se pela presença de inflamação crônica de ductos biliares intra-hepáticos com infiltrado inflamatório misto, fibrose, e proliferação glandular periductal, evoluindo com surtos de colangite supurativa, que podem levar a quadros graves de septicemia. A colestase morfológica pode ou não estar presente. Apresentam este padrão de lesão a colangioepatite oriental, descrita nas parasitoses de vias biliares intra-hepáticas como a clonorquíase e, em nosso meio, a ascariíase²⁹, a doença de Caroli, e a litíase intra-hepática. Embora a lesão da via biliar seja importante, não costumam cursar com ductopenia.

7 - Colestase no decurso de doenças previamente estabelecidas: Geralmente, o aparecimento de colestase morfológica, em doenças não primariamente colestáticas, está associado a agravamento da doença. Isto é observado na esteatoepatite alcoólica, onde a presença de colestase, associada à metaplasia ductular, que freqüentemente ocorre nesta doença, pode levar à confusão diagnóstica com doença hepatobiliar; nas cirroses de etiologia viral, no decurso de descom-

pensação por infecção, choque ou desenvolvimento de neoplasia; nos surtos de atividade da hepatite autoimune ou seroconversão AgHBe/AntiHBe, na hepatite crônica, ou cirrose pelo vírus da hepatite B, sendo, nestes dois últimos casos, acompanhada por alto grau de lesão hepatocelular.

ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DAS VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICAS

Em termos gerais, podemos dividir as doenças da via biliar extra-hepática em colangiopatias congênitas, que incluem a atresia de vias biliares, já abordada anteriormente, e o cisto de colédoco; colangiopatias inflamatórias, tais como colangite esclerosante primária, doenças parasitárias e estenoses iatrogênicas, e colangiopatias neoplásicas, que compreendem os adenocarcinomas, originados em diferentes níveis da via biliar. As neoplasias benignas de ductos biliares extra-hepáticos são extremamente raras, havendo relatos de casos de adenomas e tumor de células granulosas^{30,31}.

O estudo anatomopatológico das vias biliares extra-hepáticas é importante no contexto da definição do diagnóstico do processo obstrutivo, principalmente no diferencial entre colangiopatias inflamatórias e neoplásicas.

O cisto de colédoco é constituído por uma dilatação focal fusiforme ou esférica do ducto biliar comum, que pode conter, na cavidade, grandes quantidades de bile – um a dois litros –, obstruindo secundariamente outros ductos ou o duodeno. Pode estar associado a outras más-formações congênitas da via biliar ou de outros locais, ou a doença hepática do grupo das doenças hepatobiliares fibropolicísticas. Geralmente, é diagnosticado por métodos radiológicos, principalmente ultra-sonografia, e, embora seja a causa mais comum de icterícia obstrutiva na infância, pode se manifestar em qualquer idade. Macroscopicamente, apresenta parede fibrosa, estando a extremidade distal geralmente estenosada. O aspecto histológico depende da idade do paciente na época da ressecção. No recém-nascido, mostra-se revestido por epitélio colunar, com inflamação escassa; em crianças maiores, nota-se maior grau de inflamação e erosões, com descontinuidade do epitélio; em adultos, nota-se intensa inflamação e destruição epitelial, e a presença de estruturas glandulares intramurais metaplásicas. Pode ocorrer, também, em adultos, associação com papiloma e adenocarcinoma³², e, mais raramente, com tumores carcinóides e de origem muscular^{33,34}.

No grupo das colangiopatias inflamatórias destaca-se a colangite esclerosante primária, por ser uma doença progressiva, na qual ocorre uma fibrose progressiva dos ductos biliares, de causa desconhecida, que leva a episódios recorrentes de colangite aguda, à colestase crônica e à cirrose hepática, fortemente associada com o desenvolvimento de colangiocarcinoma, podendo ser considerada uma doença pré-neoplásica.

A prevalência da CEP é estimada em pelo menos dois a sete casos por cem mil habitantes³⁵. Cerca de 70 - 80% dos casos de CEP apresentam associação com doença intestinal inflamatória crônica, principalmente retocolite ulcerativa³⁵. Observa-se, também, aumento da incidência de neoplasias colorretais, em pacientes portadores de RCUI, que desenvolvem CEP³⁶. Embora comprometa a via biliar como um todo, 15 a 20% dos pacientes apresentam predomínio de estenoses extra-hepáticas, principalmente hilares³⁷. Como já referido, o aspecto radiológico é característico e considerado o “gold standard” diagnóstico. Entretanto, na presença de estenose localizada é necessário excluir-se a possibilidade de colangiocarcinoma.

O exame histológico de ductos biliares extra-hepáticos, na CEP, mostra espessamento fibroso da parede e a presença de infiltrado inflamatório, geralmente, linfomonocitário, que tende a se tornar mais denso ao redor das glândulas periductais. Tais achados são inespecíficos e podem estar presentes também em estenoses iatrogênicas.

O termo “colangiopatias neoplásicas” refere-se a adenocarcinomas originados nos ductos biliares intra ou extra-hepáticos, a partir de colangiócitos ou de glândulas periductais, denominados, genericamente, de colangiocarcinomas e classificados, quanto ao local de origem, como periféricos, originados em ductos intra-hepáticos, e extra-hepáticos, que podem ser proximais (ducto hepático comum, direito ou esquerdo), mediais (ducto hepático comum entre o cístico e o pâncreas) e distais (região periampular). Existe uma predileção quanto à origem em áreas de bifurcação e região periampular. O termo tumor de Klatskin ou hilar é utilizado para tumores originados na bifurcação dos ductos hepáticos direito e esquerdo. Cerca de 99% dos colangiocarcinomas são extra-hepáticos, dos quais 4% multicêntricos, 50% hilares, 25% mediais e 20% distais.

Incide mais frequentemente no sexo masculino (1.3 a 2.4) e em torno da quinta década. A icterícia é a manifestação clínica mais frequente, estando presente em 90% dos casos, geralmente acompanhada de prurido, emagrecimento, anorexia e desconforto abdomi-

nal. Cerca de um terço dos pacientes apresenta evidências de episódios de colangite aguda. Uma forma rara, porém importante, de apresentação do colangiocarcinoma extra-hepático é o complexo atrofia-hipertrofia, que ocorre quando o tumor obstrui o fluxo biliar de um dos lobos hepáticos. O lobo afetado evolui com atrofia e o lobo contralateral desenvolve hipertrofia compensatória que pode se manifestar como massa abdominal e aumento de fosfatase alcalina³⁸.

Existem fatores de risco bem documentados para colangiocarcinoma, cujo denominador comum parece ser a estase e inflamação crônica da via biliar. O fator de risco mais importante, pelo menos no Ocidente, é a CEP. Cerca de 10 a 30% dos pacientes com CEP desenvolvem colangiocarcinoma³⁹. O aparecimento da neoplasia, geralmente, se associa à deterioração clínica. Um método importante para diagnóstico de colangiocarcinoma, no contexto da CEP, é a dosagem do marcador tumoral CA 19-9, que, na presença da neoplasia, pode atingir níveis muito elevados³⁹. Muitas vezes, o tumor só é detectado durante a dissecação para transplante hepático, contra-indicando a realização do mesmo, ou no exame anatomopatológico do fígado retirado, restringindo o prognóstico do paciente após o transplante.

A retocolite ulcerativa idiopática, à qual, frequentemente, a CEP está associada, também é considerada um fator importante, sendo o risco relativo, nos pacientes portadores desta doença, estimado em trinta vezes o da população normal³⁵. Ainda não é bem estabelecido se a RCUI constitui um fator de risco independente ou se este se relaciona ao desenvolvimento de CEP. Outros fatores de risco incluem a infestação da via biliar por parasitas como a clonorchíase, prevalente no extremo Oriente, calcinose intra-hepática, doença de Caroli, e cisto de colédoco.

Histologicamente, os colangiocarcinomas são adenocarcinomas com graus variados de diferenciação, frequentemente bem diferenciados, e intensamente desmoplásicos, sendo o padrão típico representado por estruturas glandulares discretamente atípicas, em meio a grande quantidade de colágeno (Figura 5). Devido a esta forma característica, apresentam crescimento difuso ao redor da parede e ao longo dos ductos biliares, não constituindo nódulos ou massas. Esta forma de apresentação tem implicações importantes, diagnósticas, terapêuticas e prognósticas.

Existe uma forma conhecida como colangiocarcinoma papilar, intraductal, de crescimento limitado e melhor prognóstico, após ressecção, quando comparada com o tipo difuso.

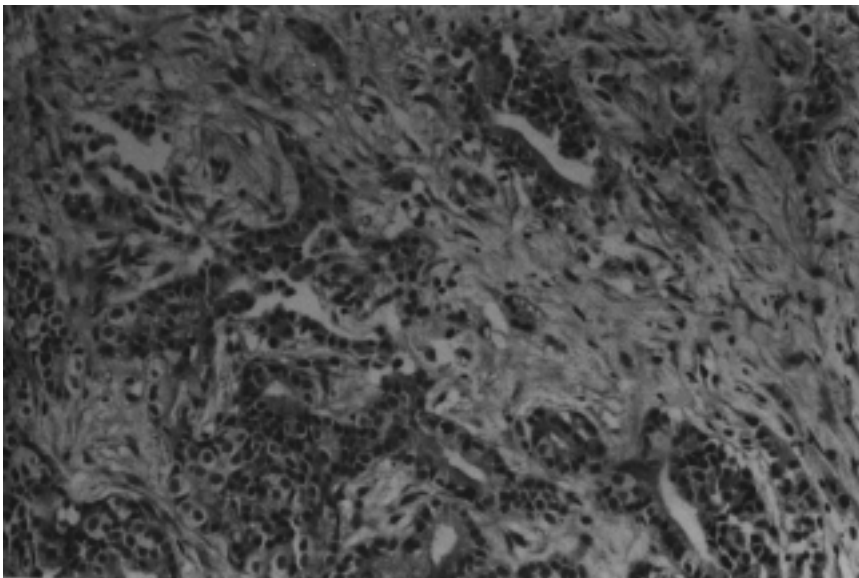


Figura 5 - Colangiocarcinoma: estruturas glandulares neoplásicas dispostas em estroma conjuntivo denso, caracterizando desmoplasia (H&E, 450X).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial entre colangiopatias inflamatórias e neoplásicas é, muitas vezes, difícil de ser feito, mesmo com a utilização de vários métodos.

O estudo anatomopatológico pode ser feito pela análise citológica de amostras obtidas através de aspiração ou escovado biliar, por via endoscópica. Os critérios citológicos que favorecem o diagnóstico de neoplasia são irregularidades do contorno nuclear, cromatina densa e aumento da relação núcleo-citoplasmática⁴⁰. Em geral, os procedimentos citológicos possibilitam colheita de material adequado em cerca de 70% dos casos⁴¹.

As amostras obtidas através de escovado, nas áreas suspeitas, possibilitam maior sensibilidade diagnóstica, variando entretanto de 44 a 100%⁴⁰.

As biópsias endoscópicas transpapilares têm mostrado sensibilidade em torno de 88%⁴². No caso de biópsias, são critérios importantes da malignidade: a presença de heterogeneidade celular, isto é, células aparentemente normais ao lado de outras com alterações nucleares, dentro de uma glândula; aumento da relação nucleocitoplasmática; proeminência nucleolar e deposição concêntrica de colágeno ao redor das glândulas. Há sobreposição de aspectos histológicos entre processo inflamatório, intensamente ativo, que leva a alterações degenerativas e regenerativas importantes, e lesões muito bem diferenciadas, sendo importante, nestas circunstâncias, a procura de evidências de invasão perineural ou vascular.

A utilização de marcadores imuno-histoquímicos, disponíveis para utilização de rotina, acrescenta poucas informações às obtidas pelo aspecto morfológico, destacando-se, neste sentido, o padrão de positividade ao CEA, que, nas células neoplásicas, tende a ser citoplasmático, difuso, enquanto que, no epitélio normal, apresenta positividade luminal⁴³.

LEITÃO RMC. Pathology of obstructive jaundice. *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 209-219, apr./june 1997.

ABSTRACT: In this article extrahepatic cholestasis was seen by two point of view.: liver changes induced by cholestasis and pathological study of extrahepatic cholangiopathies. Hepatic morphological changes and the main markers of extrahepatic obstruction were analyzed and compared with differential diagnosis spectrum of intrahepatic cholestasis. Pathological evaluation of extrahepatic cholangiopathies include main aspects of specific diseases and differential diagnosis of inflammatory and neoplastic ones.

UNITERMS: Bile Duct Obstruction, Extrahepatic. Cholestasis, Intrahepatic. Biopsis. Liver. Cholestasis. Pathology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - DESMET VJ. Morphologic and histochemical aspects of cholestasis. In: POPPER H & SCHAFFNER F eds. **Progress in liver disease**. Grune and Stratton, New York, p.97-132, 1972.
- 2 - PHILLIPS M et al. **The liver: An atlas of ultrastructural pathology**. Raven Press, New York, 1986.
- 3 - DESMET VJ et al. A clinical and histochemical study of cholestasis. **Gut** **11**: 516-522, 1970.
- 4 - KANTOURAS J et al. Prolongade bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. **Br J Exp Pathol** **65**: 305-311, 1984.
- 5 - SCHIFF E R & SCHIFF L. Needle biopsy of the liver. In SCHIFF L & SCHIFF E R. eds. **Diseases of the liver**. J. B. Lippincott, Philadelphia, v. 1, p. 216-221, 1993.
- 6 - DE VOS R & DESMET V. Ultrastructural characteristics of novel epithelial cell types identified in human pathologic specimens with chronic ductular reaction. **Am J Pathol** **6**: 1441-1450, 1992.
- 7 - ZIMMERMANN H et al. Reversibility of secondary biliary fibrosis by biliodigestive anastomosis in the rat. **Gastroenterology** **103**: 579-589, 1992.
- 8 - LEITÃO RM et al. Histological and imunohistochemical markers of vanishing bile duct syndrome in primary billiary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). **Hepatology** **12**: A428, 1990.
- 9 - OTTE JB et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. **Hepatology** **20**: 41S-48S, 1994.
- 10 - MOWAT AP et al. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease : selective screening in the third week of life. **Arch Dis Child** **72**: 90-92, 1995.
- 11 - LAURENT J et al. Long-term out-come after surgery for biliary atresia: Study of 40 patients surviving for more than 10 years. **Gastroenterology** **99**: 1793-1797, 1990.
- 12 - ZERBINI MCN et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review of the problem on statistical grounds. **Mod Pathol**. In Press.
- 13 - BALISTRERI WF et al. Biliary atresia: Summary of a Symposium. **Hepatology** **23**: 1682-1697, 1996.
- 14 - CHANDRA RS & ALTMAN RP: Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: a histopathological study with clinical correlation. **J Pediatr** **93**:196-200, 1978.
- 15 - TAN CEL et al. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. **J Pediatr Surg** **29**: 1459-1464, 1994.
- 16 - COOPER AB et al. Selective biliary obstruction: a model for the study of lipid metabolism in cholestasis. **Gastroenterology** **66**: 574 - 587, 1974.
- 17 - GAYOTTO LCC. Cell changes in cholestasis - A computer assisted morphological and morphometric analysis of light microscopic alterations. **Thesis. Royal Free Hospital School of Medicine**, London, 1974.
- 18 - LEITÃO RMC. Doença hepática induzida por droga. In: **I Jornada de Patologia del MERCOSUR**, Oficina del Libro AEM, Montevideo, 1994.
- 19 - PHILLIPS MJ et al. Mechanisms of cholestasis. **Lab Invest** **54**: 593-606, 1986.
- 20 - BERNARD R et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: report of 26 cases. **J Clin Gastroenterol** **11**: 546-551, 1989.
- 21 - AYRES RC et al. New monoclonal antibodies reacting with bile ducts: further insights into the pathogenesis of bile ductular proliferation in biliary diseases. **J Pathol** **165**: 153-161, 1991.
- 22 - DEVANEY K et al. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. **Am J Surg Pathol** **17**: 1272-1280, 1993.
- 23 - LUDWIG J. Idiopathic adulthood ductopenia: a cause of chronic cholestatic liver disease and billiary cirrhosis. **J Hepatol** **7**: 193-201, 1988.
- 24 - BALISTRERI WF & BOVE KE. Hepatobiliary consequences of parenteral hyperalimentation. In: POOPPER, H. & SCHAFFNER, F. eds. **Progress in liver disease**. W.B. Saunders, Philadelphia, v. 9, p. 567-602, 1990.
- 25 - LEFKOWITCHI JH & MENDEZ L. Morphologic features of hepatic injury in cardiac disease and shock. **J Hepatol** **2**: 313-327, 1986.
- 26 - LEFKOWITCH JH. Bile ductular cholestais: an ominous histopathologic sign related to sepsis and "cholangitis lenta". **Hum Pathol** **13**: 19-25, 1982.
- 27 - ISHAK KG & ROGERS WA. Cryptogenic acute cholangitis - association with toxic shock syndrome. **Am J Clin Pathol** **76**: 619-626, 1981.
- 28 - ECKSTEIN RP et al. Flucloxacillin induced liver disease: histopathological findings at biopsy and autopsy. **Pathology** **25**: 223-228, 1993.
- 29 - GAYOTTO LCC et al. Hepatobiliary alterations in massive biliary ascariasis. Histopathological aspects of an autopsy case. **Rev Inst Med Trop São Paulo**. **32**: 91-95, 1990.
- 30 - ALBORES-SAAVEDRA J et al. Primary papillary hyperplasia of the gallblader and cystic and common bile ducts. **Hum Pathol** **21**: 228-231, 1990.
- 31 - EISEN RN et al. Granullar cell tumor of the biliary tree. A report of two cases and a review of the literature. **Am J Surg Pathol** **15**: 460-465, 1991.
- 32 - OHITA H et al. Biliary papillomatosis with the point mutation of k-ras gene arising in congenital choledochal cyst. **Gastroenterology** **105**: 1209-1212, 1993.
- 33 - UEYAMA T et al. Carcinoid tumor arising in the wall of a congenital bile duct cyst. **Arch Pathol Lab Med** **116**: 291-293, 1992.
- 34 - PATIL KK et al. Embryonal rhabdomyosarcoma within a choledochal cyst. **Can Assoc Radiol J** **43**: 145-148, 1992.
- 35 - OLSSON R et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. **Gastroenterology** **100**: 1319-1323, 1991.

- 36 - ROSE CB et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. **Ann Surg** **213**: 21-25, 1991.
- 37 - LEE JG et al. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. **Hepatology** **21**: 661-667, 1995.
- 38 - HADJIS NS et al. Nonoperative approach to hilar cancer determined by the atrophy-hypertrophy cancer. **Am J Surg** **157**: 395-399, 1989.
- 39 - RAMAGE JK et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. **Gastroenterology** **108**: 865-869, 1995.
- 40 - COHEN MB et al. Brush cytology of extra-hepatic biliary tract: comparison of cytologic features of adenocarcinoma and benign biliary strictures. **Mod Pathol** **8**: 498-502, 1995.
- 41 - DESA LA et al. Cytodiagnosis in the management of extra-hepatic biliary stricture. **Gut** **32**: 1188-1191, 1991.
- 42 - SUGIYAMA M et al. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. **Am J Gastroenterol** **91**: 465-467, 1996.
- 43 - NAKAJIMA T & KONDO Y. Well differentiated cholangiocarcinoma; diagnostic significance of morphologic and immunohistochemical parameters. **Am J Surg Pathol** **13**: 569-573, 1989.

Recebido para publicação em 05/05/97

Aprovado para publicação em 28/05/97