Guía para la interpretación de la Biopsia Hepática o el Exámen Metódico de la Biopsia Hepática

DR. MIGUEL BRUGUERA







~ /		
Guia nara	la interpretación	de la biopsia hepática
Cold para		ac la biopsia riopalica

Contenido

GUIA PARA LA INTERPRETACION DE LA BIOPSIA HEPATICA	7
PRODUCCION EDITORIAL	7
AUTOR	7
BREVE BIOGRAFIA DE MIGUEL BRUGUERA CORTADA	8
PRESENTACION	8
Dedicatoria	10
CONTENIDO	11
Conceptos básicos	11
INTRODUCCION	11
Utilidad de la biopsia hepática	11
Tipos de espécimen	12
Impacto de la experiencia del patólogo	13
El informe de la biopsia hepática	13
Petición de la biopsia hepática	13
BIBLIOGRAFIA	13
HISTOLOGIA HEPATICA NORMAL	14
Introducción	14
BIBLIOGRAFIA	19
LESIONES ELEMENTALES	19
Introducción	19
Cambios en los hepatocitos	20
Cambios necro-inflamatorios	33
Alteraciones del núcleo de los hepatocitos	38
Alteraciones biliares	40
Cambios vasculares	46
Depósitos de material sinusoidal y células sinusoidales	49
BIBLIOGRAFIA	55
TINCIONES DE LA BIOPSIA HEPATICA	57
Introducción	57
¿Qué ofrece cada tinción?	57
Técnicas de inmunohistoquímica	
Microscopia de luz polarizada	70

Cuantificación de metales	73
BIBLIOGRAFIA	73
SISTEMATICA DE EXAMEN DE LA BIOPSIA HEPATICA	75
Introducción	75
Método	75
Examen de la arquitectura hepática	75
Examen de las venas centrolobulillares	79
Examen de los lobulillos	80
Examen de los espacios porta	81
Grado y estadio	84
Valoración clinico-patológica	84
Precauciones	84
Variación interobservador	86
Error de muestra	87
BIBLIOGRAFIA	87
DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DE LAS LESIONES HISTOLOGICAS FUNDAM	IENTALES 89
INFLAMACION PORTAL	89
BIBLIOGRAFIA	97
FIBROSIS	97
BIBLIOGRAFIA	108
NECROSIS CONFLUENTES	109
BIBLIOGRAFIA	116
COLESTASIS DEL ADULTO	116
BIBLIOGRAFIA	132
DUCTOPENIA	133
BIBLIOGRAFIA	140
REACCION DUCTULAR	141
BIBLIOGRAFIA	145
esteatosis	146
ESTEATOSIS MACROVACUOLAR	147
ESTEATOSIS MICROVACUOLAR	156
BIBLIOGRAFIA	159
GRANULOMAS	162

BIBLIOGRAFIA	172
HEPATOCITOS ESMERILADOS	174
BIBLIOGRAFIA	178
HEPATOCITOS MULTINUCLEADOS	179
BIBLIOGRAFIA	182
HEPATOCITOS CON CITOPLASMA CLARO	184
BIBLIOGRAFIA	187
PIGMENTOS, GRANULOS Y CRISTALES	187
BIBLIOGRAFIA	193
INCLUSIONES GLOBULARES	194
BIBLIOGRAFIA	196
HEMOSIDEROSIS	197
DILATACION SINUSOIDAL Y PELIOSIS HEPATIS	207
BIBLIOGRAFIA	213
OCLUSION DE LAS VENAS CENTROLOBULILLARES	215
BIBLIOGRAFIA	218
CELULAS SINUSOIDALES Y MATERIAL ACELULAR SINUSOIDAL	218
BIBLIOGRAFIA	226
CIRROSIS HEPATICA	228
BIBLIOGRAFIA	230
BIOPSIA HEPATICA APARENTEMENTE NORMAL O CON CAMBIOS MINIMOS	230
BIBLIOGRAFIA	233
SITUACIONES CLINICAS EN LAS QUE ESTA INDICADA UNA BIOPSIA HEPATICA	234
PACIENTE CON HEPATITIS AGUDA	234
BIBLIOGRAFIA	239
HEPATITIS CRONICA	240
BIBLIOGRAFIA	244
HEPATITIS FULMINANTE	245
BIBLIOGRAFIA	251
HIPERTRANSAMINASEMIA PERSISTENTE	254
BIBLIOGRAFIA	257
PATOLOGIA HEPÁTICA EN EL ALCOHOLISMO CRÓNICO	258
BIBLIOGRAFIA	263

HIPERTENSION PORTAL	264
BIBLIOGRAFIA	272
COLESTASIS ANICTERICA	273
BIBLIOGRAFIA	277
PACIENTE CON INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA	279
BIBLIOGRAFIA	281
FIEBRE PROLONGADA DE ORIGEN DESCONOCIDO	283
BIBLIOGRAFIA	286
TRASPLANTADO HEPATICO CON ALTERACION DE LAS PRUEBAS HEPATICAS	287
BIBLIOGRAFIA	304
TUMORES HEPATICOS	307
BIBLIOGRAFIA	323
PATOLOGÍA HEPÁTICA EN LA DIABETES MELLITUS	325
BIBLIOGRAFIA	328
HEPATOPATIA EN PACIENTE EN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	329
BIBLIOGRAFIA	334
PACIENTE CON ENFERMEDAD HEMATOLOGICA Y ALTERACIÓN HEPATICA	336
BIBLIOGRAFIA	347
PACIENTE CON ENFERMEDAD CARDIACA	350
BIBLIOGRAFIA	354
PACIENTES CON ENFERMEDADES INTESTINALES	355
BIBLIOGRAFIA	358

GUIA PARA LA INTERPRETACION DE LA BIOPSIA HEPATICA

PRODUCCION EDITORIAL



Manquehue Sur 520, of 328. Las Condes – Santiago. Chile

Fono: +569 89002133

e-Mail: contacto@editorialiku.cl

web: editorialiku.cl

Derechos reservados

ISBN: 978-956-7936-30-40

Primera Edición, Santiago, 2016

AUTOR

Miguel Bruguera

Profesor emérito de Medicina, Universidad de Barcelona

Consultor emérito del Sericio de Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona

BREVE BIOGRAFIA DE MIGUEL BRUGUERA CORTADA

Médico hepatólogo con interés en la política sanitària y en la historia de ka medicina. Actualmente es profesor emérito de Medicina de la Universitat de Barcelona y consultor honorario del Hospital Clinic de Barcelona

Licenciado en Medicina y Cirugia por la Universitat de Barcelona (1965), con título de especialista en Medicina Interna y del Aparato Digestivo. Formación de postgrado en Hepatologia en el Hôpital Saint Antoine de Paris con el Prof. Jacques Caroli (1967-68),

A su regreso a Barcelona es médico asistente en el servicio de Medicina Interna del Prof. Gibert Queraltó, en el Hospital Clínic, donde contribuye con el Dr. Rodés a crear la primera Unidad de Hepatologia de Espanya. En 1971 es Médico Adjunto y de 2000 a 2012 es consultor del servicio de Hepatologia del Hospital Clínic. Profesor Titular de medicina de la Universidad de Barcelona desde 1985. Durante los 40 años de vida hospitalaria se ha dedicado a la actividad asistencial, a la docencia y a la investigación clínica, especialmente en el campo de la epidemiologia de las hepatitis víricas y en el de la histopatologia hepàtica.

Ha ejercido cargos de representación en el campo académico (presidente de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (1993 – 97) y en el campo profesional. (presidente del Col·legi Oficial de Médicos de Barcelona (1994 – 2009), presidente del Patronato Fundación Museo de Historia de la Medicina de Catalunya (1995 - 2016), presidente de la Comissión de Ordenación de la profesión mèdica del Departamento de Salut, Generalitat de Catalunya (2005 – 2009), y miembro del Consejo de Gobierno del Hospital Clinic de Barcelona (desde 2010). Elegido miembro numerario de la Real Academia de Medicina de Catalunya en 2012.

Le han concedido la medalla Narcís Monturiol al mérito científico el año 2001, la medalla Josep Trueta al mérito sanitario el 2010 y la Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya el 2010. Elegido Personalitat sanitària del año (2010) por Ediciones Mayo.

PRESENTACION

La biopsia hepática ha sido fundamental para el desarrollo de la Hepatologia. Indispensable durante muchísimos años para el diagnóstico de gran número de enfermedades, su papel se ha reducido en estos últimos años debido al desarrollo de métodos de imagen, pruebas de laboratorio, sistemas para medir la fibrosis del hígado y técnicas virológicas, que permiten obtener el diagnóstico sin riesgos

para el paciente en numerosas ocasiones. No obstante, es todavía, y probablemente lo seguirá siendo, un procedimiento fundamental para la correcta atención de los pacientes hepáticos. Ejemplo de esta afirmación es que la biopsia hepática es todavía insustituible para la identificación de las complicaciones que pueden tener los pacientes transplantados hepáticos.

Las enfermedades del hígado tienen una limitada manera de manifestarse, por lo que el diagnóstico clínico no siempre es fácil por la similitud de síntomas y signos que causan enfermedades de causa diversa y que requieren tratamientos distintos. El patólogo contribuirá al reconocimiento de la enfermedad que padece el paciente a través del examen de la biopsia hepática, si es capaz de reconocer las diferencias, a menudo sutiles, entre unas enfermedades y otras. Para ello debe aplicar una sistemática para que el examen de la biopsia ofrezca las mayores probabilidades de contribuir a la resolución del problema diagnóstico.

Existen muchos textos de Histopatología hepática que han sido, y son, de extraordinaria utilidad para conocer el sustrato patológico de las enfermedades hepáticas, pero no siempre permiten resolver las dudas o problemas que encuentra el patólogo ante un caso de difícil diagnóstico o cuando el diagnóstico anatomopatológico no justifica las manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas que presenta el paciente. En muchos de estos casos la consulta de un texto no resuelve las dudas del patólogo incapaz de relacionar los distintos cambios histológicos presentes en la biopsia hepática con la expresión clínica de la enfermedad, y no puede sugerir al clínico las opciones diagnósticas más verosímiles.

Este libro se ha escrito para ayudar al patólogo en la interpretación de una biopsia hepática a partir de la lesión, o las lesiones, observadas en las preparaciones histológicas que examina, con la esperanza que pueda contribuir a resolver dudas diagnósticas y a resolver las incógnitas que han justificado la indicación de la biopsia. La orientación del libro es la misma que he seguido durante años de práctica cuando mostraba las biopsias hepáticas a los médicos del servicio de hepatologia del Hospital Clinic y a los numerosos colegas que a lo largo de los años han pasado temporadas acompañándome en mi trabajo de revisar las biopsias hepáticas de nuestros pacientes. Muchos de ellos me han manifestado la utilidad de este método.

El libro se ha organizado en dos partes, precedidas por unos breves capítulos sobre las lesiones elementales del hígado y los procedimientos utilizados en el laboratorio.

La primera parte incluye capítulos breves, en los que se examinan los distintos patrones lesiones que pueden verse en las distintas enfermedades hepáticas y las lesiones histológicas más fácilmente reconocibles, que puedan servir de guía para un examen metódico del espécimen. La búsqueda sistematizada de los cambios histológicos asociados a la lesión más destacada de la preparación examinada

facilita, en muchas ocasiones, identificar la causa o las causas más probables que pueden haber causado tales lesiones. La segunda parte se ha organizado de acuerdo al problema clínico que presenta el paciente y que ha representado la indicación para efectuar la biopsia hepática. De este modo el patólogo podrá tratar de identificar cuál de las distintas formas de daño hepático que ocurren en las diferentes situaciones clínicas que se presentan en la práctica médica es la que con mayor probabilidad padece el paciente.

Es un libro de manejo sencillo, que indica la sistemática a seguir en cada circunstancia, con imágenes ilustrativas, para que el patólogo lo tenga a su alcance en el momento de examinar una biopsia hepática y también en el momento de discutir con el clínico que ha indicado la práctica de la biopsia cual es la alternativa diagnóstica más verosímil. El libro incluye ilustraciones de las lesiones más habituales, pero no es un atlas de anatomía patológica del hígado, pues ya existen muchos libros excelentes de esta naturaleza.

La orientación del libro es la misma que he seguido durante muchos años de práctica cuando mostraba las biopsias hepáticas a los médicos del servicio de Hepatologia del Hospital Clinic y a los numerosos colegas patólogos y clínicos que a lo largo de los años han pasado temporadas acompañándome en el trabajo de examinar las biopsias hepáticas de nuestros pacientes. Muchos de estos colegas han reconocido la utilidad de este método.

Dedico este libro a los patólogos que desvelaron mi afición por la histopatología hepática, Jacques Scotto, patólogo del Hôpital Saint Antoine de Paris, donde efectue una estancia en el servicio de Jacques Caroli en los años 1967 y 1968, y Peter J Scheuer, del Royal Free Hospital de Londres, en cuyo servicio pasé unos meses en 1973, y a los patólogos españoles que han compartido mi interés por el hígado, los Dres. Alberto Moreno, Francico Colina y Rosa Miquel, con quienes he compartido numerosas actividades académicas. A todos en agradecimiento por los conocimientos que he recibido de ellos.

Miguel Bruguera

Dedicatoria

A MI ESPOSA MERCÈ LOPEZ POR SU ESTÍMULO

CONTENIDO

Conceptos básicos

INTRODUCCION

Utilidad de la biopsia hepática

La biopsia hepática es uno de los procedimientos de mayor utilidad en el diagnóstico de las enfermedades del hígado (1). Sus indicaciones se han ido reduciendo a raíz de la incorporación de procedimientos diagnósticos no invasivos, tanto serológicos como inmunológicos o de imagen. Persiste sin embargo una indicación fundamental de la práctica de una biopsia hepática que es la incapacidad de llegar a un diagnóstico de seguridad con los métodos no invasivos al alcance del médico. En la tabla 1 se señalan las indicaciones habituales de una biopsia hepática en la actualidad.

Tabla 1. Indicaciones de la biopsia hepática

Elevación inexplicada de los enzimas hepáticos

Hepatomegalia de causa no aclarada

Estudio de una masa hepática

Disfunción hepática postrasplante hepático o de médula ósea

Evaluación de una hipertensión portal no cirrótica

Diagnóstico de una colestasis intrahepática atípica

Determinar el estadio de una enfermedad hepática crónica

Investigación de una insuficiencia hepática grave sin causa conocida

Tipos de espécimen

La mayoría son especímenes se obtienen en la actualidad por punción percutánea bajo control ecográfico (2). Algunos médicos obtienen la biopsia por punción percutánea después de haber examinado mediante ecografía la situación y tamaño del hígado y la ausencia de lesiones quísticas o vasculares que representen un riesgo para la punción a ciegas. Otras se obtienen por aspiración por vía transyugular, generalmente en el curso de un examen hemodinámico, o si la punción percutánea está contraindicada porque hay déficit en la coagulación o presencia de ascitis (3). En los casos de tumores hepáticos es más frecuente la obtención de especímenes citológicos mediante una punción aspirativa (4).

Los especímenes obtenidos con una biopsia transyugular son, a menudo, de menor tamaño y son fragmentados, lo que dificulta en ocasiones el diagnóstico histológico de cirrosis, que en estos casos se suele basar en el hallazgo de un gradiente de venosa portal elevado.

Una limitación de la biopsia es que no estén representadas, en el cilindro de tejido hepático examinado, las alteraciones más características de la enfermedad que padece el paciente, ya que la distribución de las mismas en el parénquima hepático puede ser aleatoria, especialmente en las lesiones focales y en las lesiones infiltrativas. Para reducir el error de muestra de una biopsia hepática es conveniente que el espécimen sea de tamaño suficiente. El espécimen ideal debería ser de una longitud no inferior a 2.5 cm y de una anchura superior a 1.4 mm. y contener un mínimo de 6 espacios porta (5-7). Schiano et al (8) demostraron que en la hepatitis crónica C los cilindros de al menos 10 mm reflejan con fidelidad el grado y el estadio de la enfermedad.

En realidad, el espécimen adecuado es el que permite hacer el diagnóstico, que a veces se consigue en cilindros de pequeño tamaño. Si en el espécimen examinado no están representados un número suficiente de espacios porta y la enfermedad sospechada se caracteriza por alteraciones portales, como sucede en la cirrosis biliar primeria o en el rechazo celular del hígado trasplantado, el patólogo considerará el espécimen como inadecuado si no ha conseguido ningún diagnóstico alternativo.

Impacto de la experiencia del patólogo.

Los expertos en hepatopatología pueden hallar cambios sutiles con valor diagnóstico en el examen de biopsias que han sido consideradas inespecíficos por patólogos generales poco avezados en ver biopsias hepáticas (9). Los patólogos con menos experiencia en la interpretación de la biopsia hepática pueden recurrir a excelentes textos disponibles, algunos muy exhaustivos, como el Mac Sween's Pathology of the liver (10), o el Practical Hepatic Pathology, de Romil Saxena (11) y otros menos extensos y muy prácticos, como el Scheuer's Liver biopsy interpretration de Jay H Lefkowitch (12), o el de Biopsy Interpretation of the liver de Michael Torbenson (13).

El informe de la biopsia hepática

El clínico que ha solicitado la biopsia espera del patólogo una o todas las siguientes acciones: 1) que haga el diagnóstico del padecimiento del paciente al que no se ha llegado mediante procedimientos no invasivos; 2) confirme la presunción diagnóstica basada en la clínica; 3) dé una explicación plausible de las manifestaciones clínicas del paciente. En consecuencia, la redacción del informe de la biopsia debería dar respuesta a estas exigencias e incluir eventualmente datos complementarios como el grado de intensidad del daño, la etiología más verosímil, así como descartar otras posibles explicaciones del cuadro clínico del paciente.

Petición de la biopsia hepática

Si no se puede acceder a la información de la historia clínica del paciente, como sucede a veces en las biopsias de consulta, debería la petición de examen histopatológico contener un resumen de la historia clínica, incluyendo resultados de los análisis y de los métodos de imagen, así como la sospecha diagnóstica del clínico que ha efectuado tal indicación, para ofrecer al patólogo las mayores oportunidades de que su contribución al estudio del paciente sea de utilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Bravo, AA, Seth, SG, Chopra, S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001;344: 495–500
- 2. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. Liver Int. 2007; 27: 1166-73
- 3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. Hepatology, 2009; 49: 1017-44
- 4. Seitz JF, Giovannini M, Monges G, et al. Comparative study of fine needle aspiration and large caliber needle biopsy under echographic control for the diagnosis of abdominal tumors. Gastroenterol Clin Biol. 1990;14: 529-33

- 5. Holund, B, Poulsen, H, Schlichting, P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen. *Scand J Gastroenterol* 1980;15: 329–335.
- 6. French METAVIR Cooperative Study Group Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994:20: 15–20
- 7. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. J Hepatol. 2003; 39: 239-44
- 8. Schiano TD, Azeem S, Bodian CA et al. Importance of specimen size in accurate needle liver biopsy evaluation of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005; 3: 930-5.
- 9. Coffin CS, Burak KW, Hart J, Gao ZH. The impact of pathologist experience on liver transplant biopsy interpretation. Mod Pathol, 2006; 19: 832-8.
- 10. Burt A, Portmann B, Ferrell L. MacSween's Pathology of the liver. 6^a edición, Elsevier, 2011
- 11. Saxena R. Practical hepatic pathology. Elsevier, Philapelphia, 2011.
- 12. Lefkowitch JH. Lefkowitch Scheuer's liver biopsy interpretation. 8° edición. Elsevier 2015.
- 13. Torbenson M. Biopsy interpretation of the liver. Philadelphia. Wolters Kluwer, 2015.

HISTOLOGIA HEPATICA NORMAL

Introducción

El hígado se organiza en elementos parenquimatosos, vasculares, y biliares. Estos dos últimos se sitúan en un estroma fibroso que les acompaña. La unidad funcional del hígado se denomina acino, que es una estructura tridimensional en la que la sangre fluye de un eje central, formado por la vénula portal y la arteriola hepática terminales, situadas en los espacios porta, hacia los sinusoides y se vacia en las vénulas hepáticas eferentes situadas en la periferia de los acinos (Fig. 1). Cada acino se subdivide en zonas 1, 2 y 3, según su proximidad al eje vascular central, de modo que la oxigenación de las células hepáticas se reduce a medida que se aproximan a las vénulas terminales. La zona 1 es la más próxima a los espacios porta y la 3 la más próxima a las venas eferentes (1).

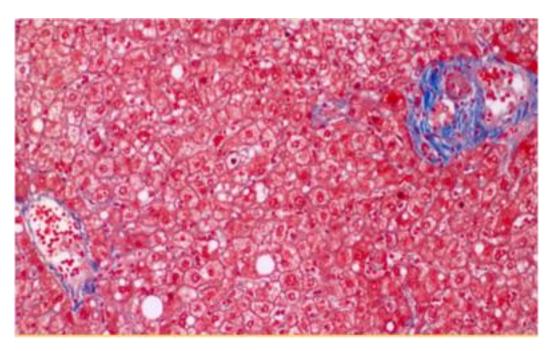


Figura 1 Acino

Los lobulillos hepáticos son unidades anatómicas, de más fácil visualización que los acinos en el examen de una biopsia hepática, razón por la cual ha persistido esta descripción. Cada lobulillo está centrado por una vénula eferente, vena centrolobulillar, y en la periferia se dispone tres o más espacios porta (1) (Fig. 2).

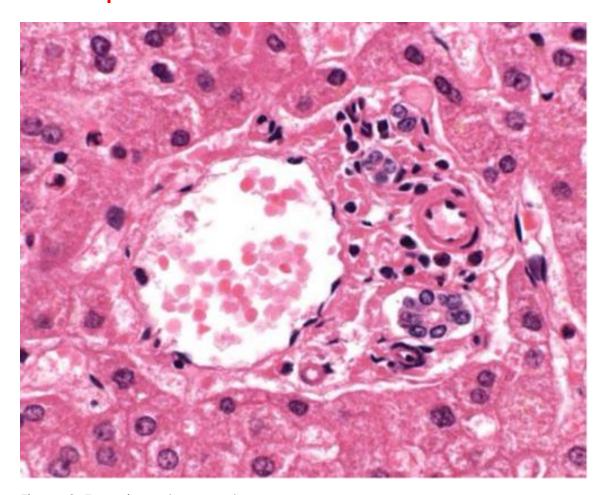


Figura 2. Espacio porta normal

Espacios porta. Cada espacio porta contiene un estroma fibroso en el que se sitúa un conducto biliar junto a una rama de la arteria hepática de calibre similar y una rama de la vena porta de un calibre varias veces superior al de la arteria (Fig. 3). A veces no se reconoce alguno de estos elementos debido a la incidencia del corte. La pared de la vena posee fibras musculares que pueden identificarse mediante una inmunotinción para actina. Puede verse algún linfocito en los espacios porta normales. Los espacios porta mayores contienen más conductos biliares y más arterias (2). Los espacios porta normales poseen un borde nítidio de separación con el parénquima vecino, formado por una capa de hepatocitos que se conoce como membrana limitante.

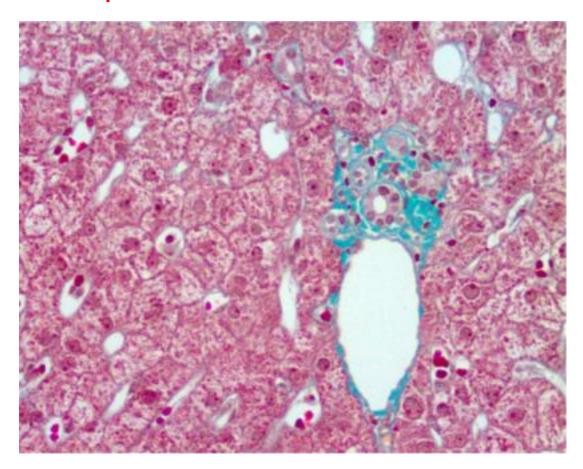


Figura 3. Espacio porta normal

El examen minucioso de una biopsia hepática permite apreciar los espacios porta terminales, carentes de estroma fibroso, formados por la agregación de arteriola, vénula y conducto biliar, formado por 3 a 5 células cuboidales (3) (Fig. 4).

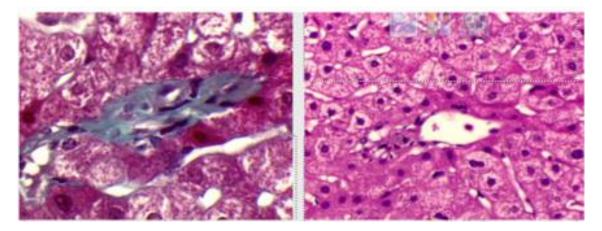


Figura 4. Espacio porta terminal

Conductos biliares. En las biopsias hepáticas obtenidas por punción la mayoría de conductos biliares representados son los conductos biliares interlobulillares y menos frecuentemente los conductos septales proximales, que son los que miden

entre 50 y 100 micras de diámetro, y tienen un epitelio cúbico de más de 6 células. A veces parece que no hay conducto biliar, pero en realidad se halla oculto por un infiltrado inflamatorio. En estos casos conviene efectuar una tinción para citoqueratina 7, que hará visible el conducto biliar oculto o demostrará, si la tinción es negativa, su ausencia.

Arterias hepáticas. Las ramas medias y grandes de la arteria hepática son vasos con una capa elástica interna, una capa muscular de un grosor de dos o tres células y fibras nerviosas en la adventicia. Las ramas de los espacios porta no tienen capa elástica y la íntima está rodeada por unas capas de fibras musculares.

Ramas venosas portales. Las ramas venosas portales poseen una luz amplia y una pared fina. Las ramificaciones de los espacios porta interlobulillares no suelen poseer capa muscular o solo una muscular muy delgada.

Sinusoides. Los sinusoides son capilares tapizados por células endoteliales que poseen un citoplasma fenestrado para permitir el paso bilateral de substancias entre la sangre y los hepatocitos. Se distribuyen desde las ramas venosas y las ramas arteriales terminales que están en los espacios porta hasta las vénulas eferentes centrolobulillares (Fig. 5).

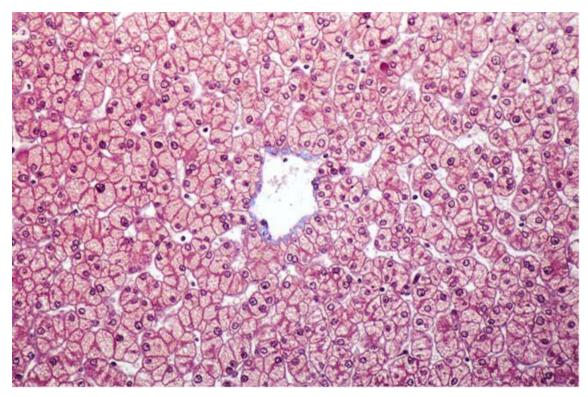


Figura 5. Hígado normal

Los sinusoides están separados de las microvellosidades de la pared de los hepatocitos por el espacio de Disse, que es un espacio virtual en el que se sitúan los lipocitos o células estrelladas.

Células de Kupffer. Son macrófagos fijos situados en la luz sinusoidal, predominando en las regiones periportales, lo que facilita el cumplimiento de su función de endocitosis del material que alcanza el hígado vehiculizado por la sangre. Tienen un núcleo aplanado. Son más numerosos cerca de los espacios porta y pueden contener pigmento ceroide.

Células estrelladas. Denominadas inicialmente células de Ito, y también células perisinusoidales o lipocitos, tienen como función el almacenamiento de vitamina A (4). No suelen reconocerse en los hígados normales, pero pueden verse en circunstancias patológicas cuando contienen vacuolas de grasa, como sucede en la patología alcohólica y en la intoxicación crónica por vitamina A. En estos casos las células estrelladas se transforman en fibroblastos y sintetizan colágena.

Hepatocitos. Tienen una forma poligonal, núcleo central que contiene uno más nucléolos, un citoplasma finamente granular y una membrana celular claramente definida. En la tinción con HE aparecen de color rosa debido a su elevado contenido en glucógeno. Los gránulos citoplasmáticos de aspecto más basófilo corresponden al retículo endoplásmico rugoso. La actividad mitótica del hígado normal es rara. La variabilidad del tamaño de los núcleos (poliplodismo) es propia de las personas de más de 60 años. Se disponen formando cordones unicelulares denominados trabéculas. Cuando las trabéculas son dobles indica que existe un proceso regenerativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Gerber MA, Thung SN. Histology of the liver. Am. J. Surg. Pathol, 1987; 11: 709-22.
- 2. Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. <u>The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard.</u> Hepatology, 1998; 28: 323-31.
- 3. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. Hepatology, 2004; 39:1739-45.
- 4. International Consensus Group Hepatic Stellate cell nomenclature. Hepatology, 1996; 23, 193.

LESIONES ELEMENTALES

Introducción

Este capítulo incluye un glosario de los términos histológicos esenciales referidos a las enfermedades hepáticas (1). Algunos de ellos se describen con mayor detalle en capítulos específicos, como sucede con las inclusiones hepatocelulares (Hepatocitos con Citoplasma Claro), la esmerilización del citoplasma (Hepatocitos esmerilados), los pigmentos y gránulos hepatocitarios (Pigmentos, gránulos y cristales), los granulomas (Granulomas), la colestasis (Colestasis) y la reacción ductular (Reacción ductar).

Cambios en los hepatocitos

<u>Degeneración hidrópica</u> (abalonamiento, ballooning): Se caracteriza por el aumento del volumen de las células hepáticas, que adquieren una forma redondeada, y poseen un citoplasma claro, que les confiere un aspecto vacío, con los elementos citoplasmáticos dispuestos alrededor del núcleo (Fig. 6). Es un cambio que precede a la necrosis lítica y se observa en enfermedades que cursan con daño hepatocelular, como hepatitis vírica, hepatopatia alcohólica, y esteatohepatitis no alcohólica.

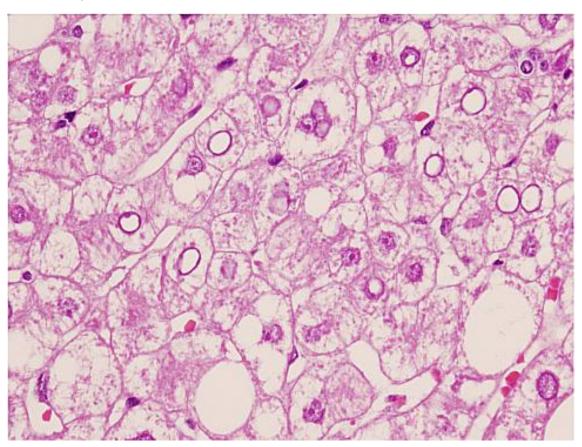


Figura 6. Degeneración hidrópica hepatocelular, asociada a degeneración glicógena nuclear

Debe diferenciarse la degeneración hidrópica de la clarificación del citoplasma en los casos de glucogenosis (Hepatocitos con citoplasma claro). Si hay dudas la tinción de PAS debería ser intensamente positiva en esta última enfermedad y negativa en la degeneración hidrópica. Un aspecto de células vegetales similar al de las glucogenosis en la tinción de HE se ve en las mucopolisacaridosis. Tanto en las glucogenosis como en las mucopolisacaridosis el núcleo de la célula conserva su posición central.

<u>Degeneración acidófila</u>. Consiste en una reducción del tamaño de los hepatocitos, que adquieren un contorno romboideo. Su citoplasma es homogéneamente eosinófilo, y frecuentemente los núcleos son picnóticos (Fig. 7).

Es una lesión precursora de los cuerpos de Councilman. Refleja la existencia de un daño de la membrana celular que causa una pérdida excesiva de agua intracelular.

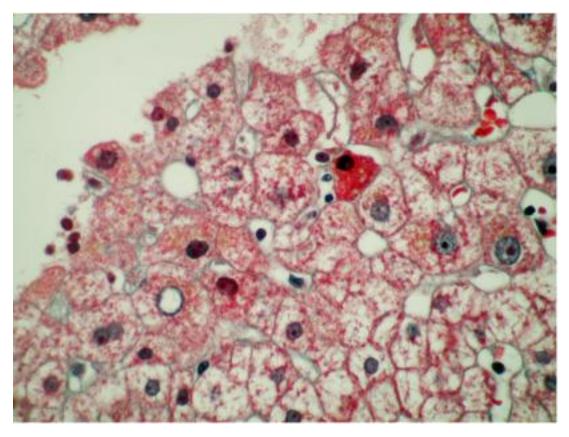


Figura 7. Degeneración acidófila

<u>Degeneración plumosa</u>. Similar a la degeneración hidrópica, de la que se distingue porque el citoplasma es finamente reticulado y por la presencia de pigmento biliar en el citoplasma, a veces difícil de visualizar. Es propia de las colestasis crónicas.

<u>Megamitocondrias</u>. Se observan como inclusiones globulares o aciculares, eosinófilas, de tamaño variable. No se tiñen con la tinción de PAS, pero si con la hematoxilina-ácido fosfotúngstico. Se ven como estructuras individuales o unas pocas por célula (Fig. 8). Es más frecuente observarlas en pacientes con elevado consumo de alcohol (2), pero no son específicas de esta situación (Tabla 1).

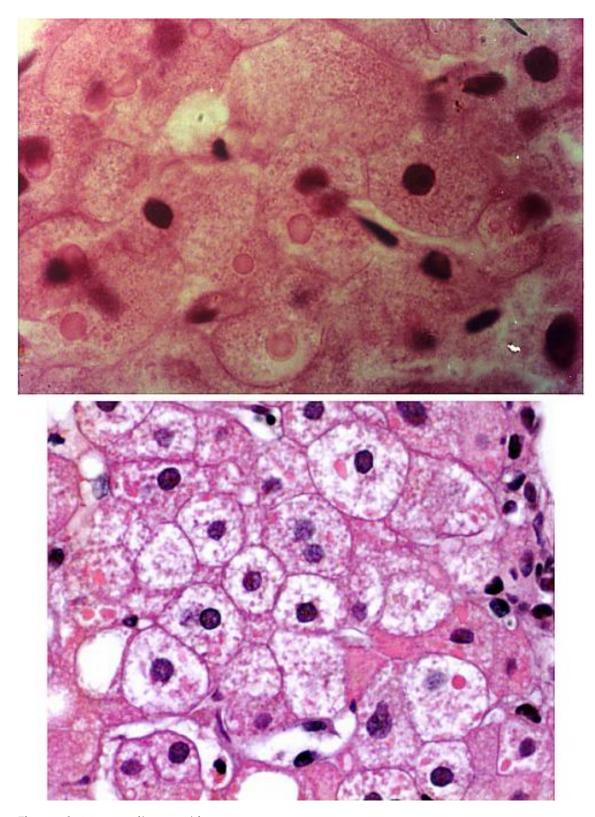


Figura 8. Megamitocondrias

Tabla 1. Enfermedades en las que se han detectado megamitocondrias en el citoplasma de las células hepáticas.

Enfermedad hepática alcohólica Esteatohepatiotis no alcohólica Enfermedad de Wilson Hepatopatia glucogénica Colestasis crónicas.

<u>Hepatocitos esmerilados</u>. Se caracterizan por un aspecto homogéneamente pálido y eosinófilo del citoplasma, a veces formando un cuerpo de inclusión, que desplaza el núcleo a la periferia de la célula (Fig 9). Con frecuencia se identifica un halo claro entre la membrana de la célula y el cuerpo de inclusión. Pueden ser debidos a causas diversas (<u>Hepatocitos esmerilados</u>).

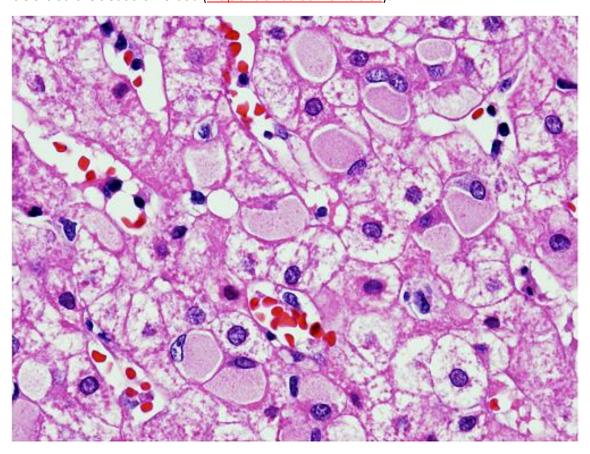


Figura 9. Hepatocitos esmerilados

<u>Hepatocitos oxifílicos</u>. Tienen un citoplasma de aspecto granular y más eosinofílico que el de los demás hepatocitos, con núcleo en situación central (Fig. 10). Es debido al aumento del número de mitocondrias en los hepatocitos (3,4). Se ven en agregados de situación en general periportal o paraseptal. No poseen significación diagnóstica.

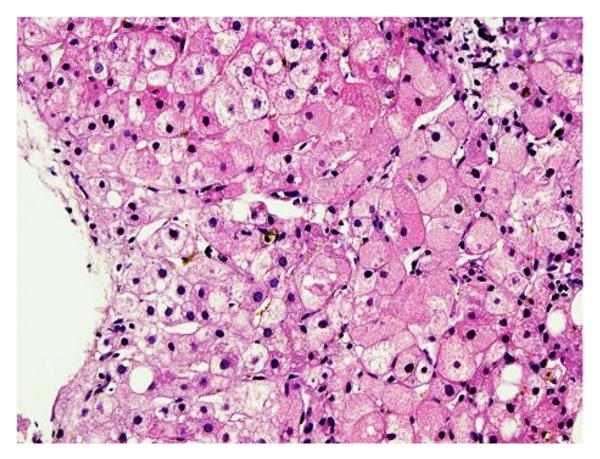


Figura 10. Hepatocitos oxifílicos

<u>Hepatocitos multinucleados</u>. Son hepatocitos de mayor tamaño que los normales, con varios núcleos, que generalmente aparecen como cambios reactivos a un insulto que genera división nuclear, pero no la individualización de las células hijas con desaparición de las membranas celulares que separan hepatocitos contiguos. (<u>Hepatocitos multinucleados</u>). En el citoplasma de hepatocitos multinucleados pueden verse restos de membranas celulares y de pigmento biliar (Fig. 11).

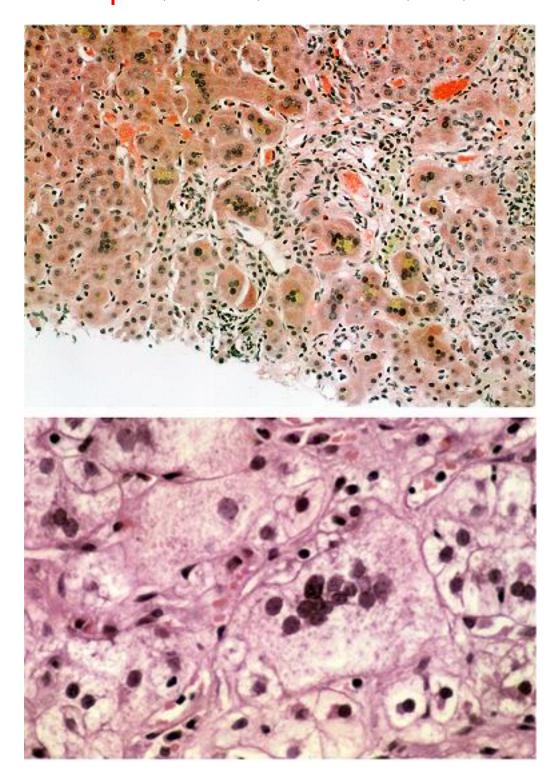


Figura 11. Hepatocitos multinucleados

<u>Hialina de Mallory-Denk</u>. Consiste en una inclusión citoplasmática de contorno irregular, cartográfico, de situación perinuclear, que es intensamente eosinófila en la tinción de HE y azul o roja según la anilina empleada en la tinción de tricrómico de Masson (Fig. 12). Se encuentra en hepatocitos con degeneración hidrópica y

es debida a la agregación de filamentos intermedios de citoqueratina. A veces queda libre después de la ruptura de la membrana hepatocitaria y aparece rodeada de leucocitos polinucleares (Fig. 13). Fue descrita en primer lugar en la hepatitis alcohólica, pero puede hallarse en otras enfermedades (Tabla 2). En la hepatitis alcohólica y en la esteatohepatitis no alcohólica predominan en la zona 3 (centrolobulillar), mientras que en las colestasis crónicas y en la toxicidad por amiodarona en la zona 1 (periportal). Se tiñe con ubicuitina, y con tinciones para p62 y K8/18.

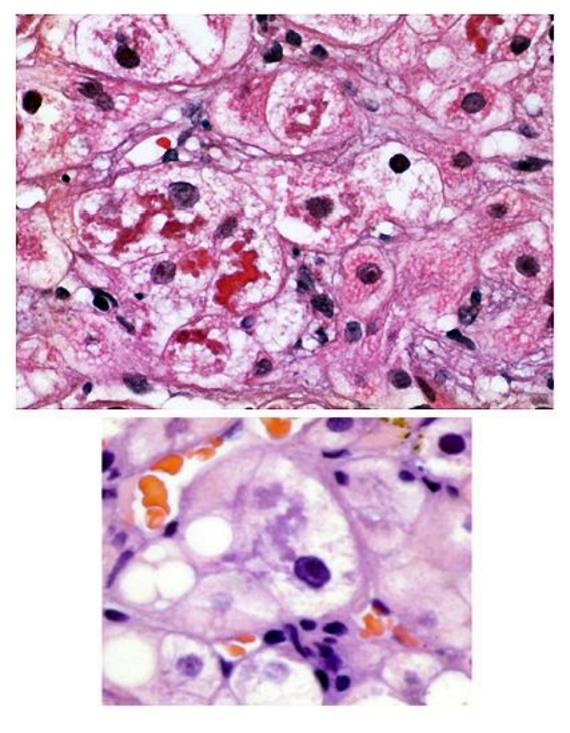


Figura 12. Hialina de Mallory

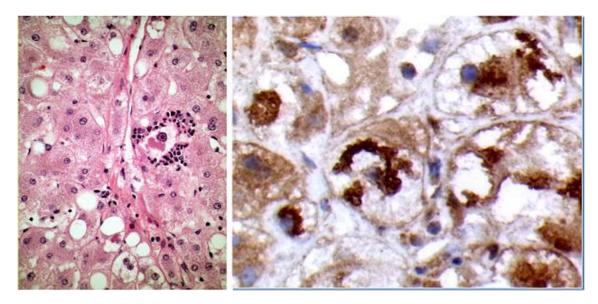


Figura 13. Hialina de Mallory con satelitosis (izq.) e hialina de Mallory teñida con ubiquitina (dcha.)

Tabla 2. Enfermedades que pueden presentar hialina de Mallory-Denk

Hepatitis alcohólica
Esteatohepatitis no alcohólica
Enfermedad de Wilson
Colestasis crónicas
Toxicidad por amiodarona
Enfermedad de Weber-Christian
Cirrosis infantil de la India
Hiperplasia nodular focal
Hepatocarcinoma

<u>Cuerpos de Councilman (cuerpos acidófilos</u>). Son formaciones redondeadas derivadas de hepatocitos acidófilos que han sido expulsados de la trabécula a la luz sinusoidal. Están formados por un citoplasma intensamente acidófilo, con o sin restos nucleares (Fig. 14). Son numerosos en las hepatitis agudas víricas y en la fiebre amarilla.

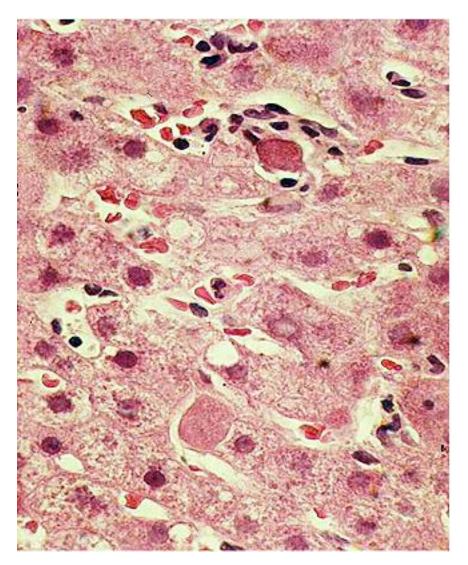


Figura 14. Cuerpos de Councilman

Apoptosis. Define la muerte programada de las células y se manifiesta por la fragmentación de un hepatocito en pequeñas formaciones redondeadas y acidófilas como pequeños cuerpos de Councilman. Son abundantes en las hepatitis víricas, ya que también mueren por apoptosis los hepatocitos agredidos por linfocitos citotóxicos.

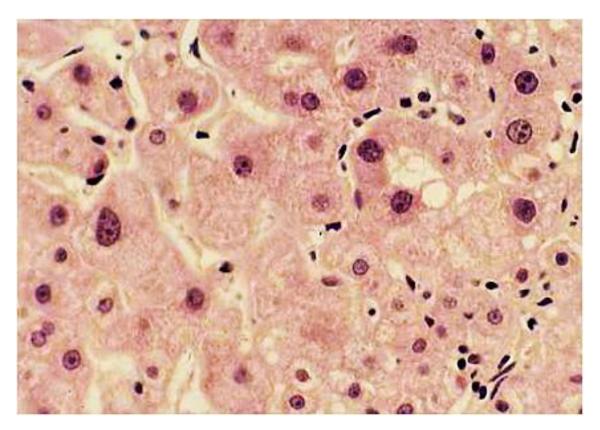


Figura 15. Displasia de células grandes

<u>Atrofia</u>. Se caracteriza por la reducción del tamaño y mayor densidad del citoplasma, que usualmente contiene lipofuscina. Ocurre en la caquexia, y como consecuencia de la compresión por amiloide o por nódulos de hiperplasia regenerativa.

<u>Emperipolesis</u>. Presencia de uno o dos linfocitos en el interior de un hepatocito. Suelen verse ocasionalmente en las hepatitis autoinmunes, y también en procesos hepatíticos agudos.

<u>Displasia hepatocelular</u>. Se han descrito dos tipos de displasia, la displasia de células grandes y la displasia de células pequeñas o de alto grado. Ambas se encuentran preferentemente en hígados cirróticos. La primera se caracteriza por la presencia de hepatocitos grandes, con hipercromatismo y pleomorfismo nuclear y múltiples nucleolos (5) (Fig. 15). La segunda se caracteriza por focos de hepatocitos pequeños con citoplasma acidófilo, núcleos grandes y con discreta atipia, y aumento de la relación núcleo/citoplasma, y actividad proliferativa aumentada (6) (Fig. 16). Ambas lesiones se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular en aquel hígado.

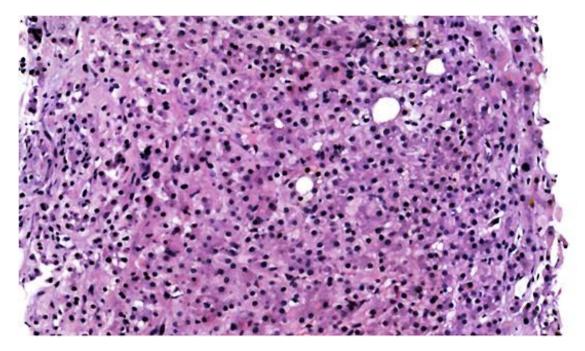


Figura 16. Displasia de células pequeñas

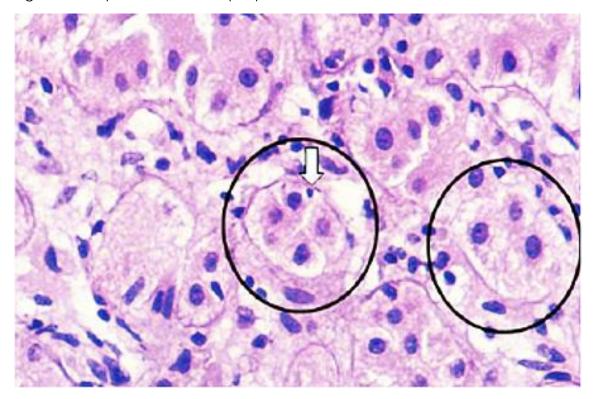


Figura 17. Rosetas en hepatitis autoinmune

Rosetas. Agrupación de tres o más hepatocitos que se disponen alrededor de la luz de un canalículo biliar, generalmente dilatado. Se ven en las colestasis crónicas sin una distribución topográfica particular y en la hepatitis autoinmune en situación periportal (Figs. 17 y 18). Las primeras se denominan también rosetas

colestásicas o transformación seudoglandular de los hepatocitos, y traducen la dilatación de canalículos biliares. Se ven también en la galactosemia y en las hepatitis neonatales.

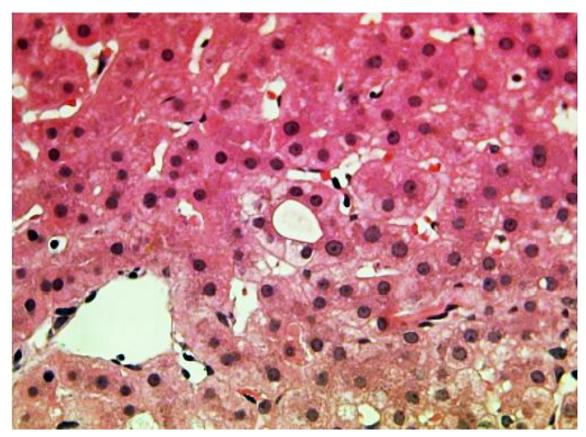
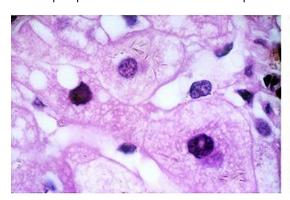


Figura 18. Roseta colestásica

Inclusiones aciculares. Pueden ser debidas a megamitocondrias o a depósitos de uroporfirinas en pacientes con porfiria cutánea tarda. Estas últimas son birrefringentes por lo que pueden identificarse más fácilmente mediante revisión de la preparación con microscopia de luz polarizada (7) (Figs. 19).



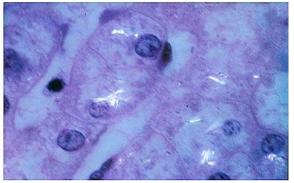


Figura 19. Porfiria cutánea tarda

Cambios necro-inflamatorios

Necrosis lítica. Define la desaparición de uno o más hepatocitos, que están substituidos por un agregado de linfocitos y macrófagos. Según el tamaño de la necrosis se aplican los siguientes términos: focal: grupo de pocas células muertas (Fig. 20); confluente: grupos más extensos de células hepáticas; en puentes: necrosis confluente que se extiende entre espacios porta contiguos o entre venas centrales próximas o entre espacios porta y venas centrales (Fig. 21) y masiva cuando afecta a la totalidad del parénquima (Fig. 22).

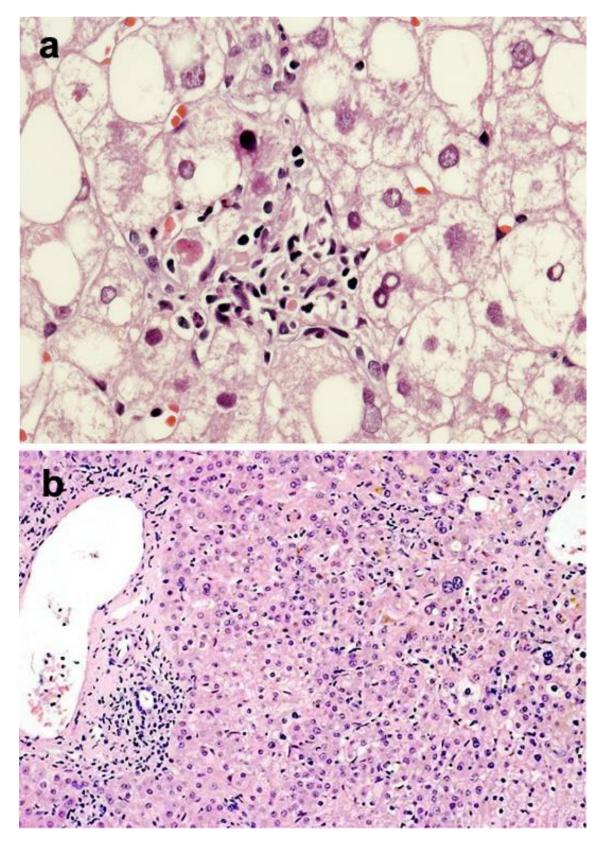


Figura 20. (a) Necrosis focal), (b) hepatitis aguda.

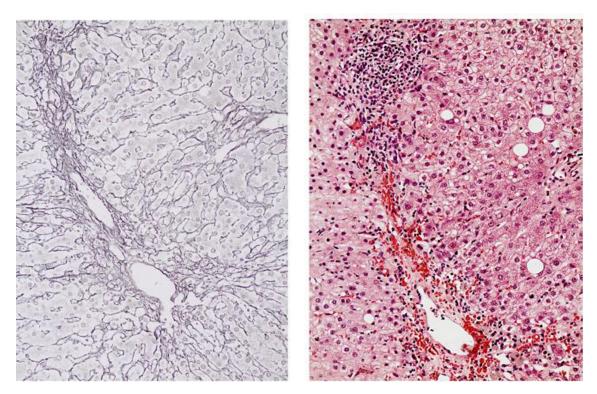


Figura 21. Necrosis en puentes (entre espacio porta y vena central)

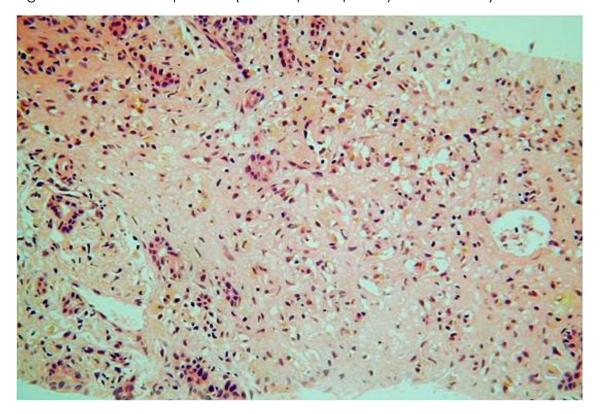


Figura 22. Necrsis hepática masiva

Necrosis coagulativa. Transformación homogéneamente e intensamente acidófila del citoplasma celular, con pérdida de la cohesión entre los hepatocitos, la mayoría de los cuales han perdido el núcleo (Fig. 23). Se ve en las lesiones causadas por un mecanismo isquémico, pero también en algunas infecciones víricas como en el herpes simple, la infección por adenovirus o virus varicela-zóster, y en lesiones tóxicas, como la hepatitis por paracetamol.

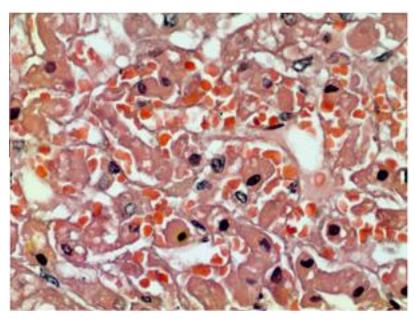


Figura 23. Necrosis isquémica

<u>Hepatitis de interfase</u>. Consiste en la asociación de necrosis de los hepatocitos periportales con una reacción inflamatoria, que determina una irregularidad del contorno de los espacios porta (Fig. 24). El infiltrado celular es linfocítico, aunque en las hepatitis autoinmunes es rico en células plasmáticas. Es un signo que indica progresividad de la enfermedad hepática, y es característico de las hepatitis crónicas víricas, la hepatitis autoinmune y las enfermedades biliares autoinmunes. Anteriormente esta lesión se conocía como necrosis erosiva periportal o piecemeal necrosis. Con frecuencia se acompaña de reacción ductular.

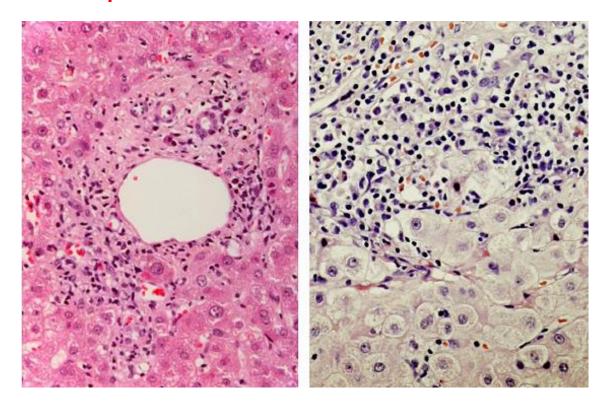


Figura 24. Hepatitis d'interfase

Necrosis focal. Ausencia de pocas células hepáticas con presencia de células inflamatorias, generalmente linfocitos y macrófagos, en el lugar que ocupaban estos hepatocitos. Cuando se acompaña de un infiltrado por polinucleares debe pensarse en algún proceso infeccioso debido a salmonellosis, listeriosis, sepsis por gérmenes gramnegativos, o infección por CMV (Fig. 25). Con la tinción de reticulina las necrosis focales causan una disrupción de la trama de reticulina, y se ven como un agujero en una red.

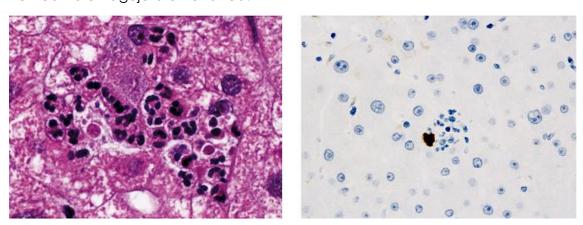


Figura 25. Microabsceso por CMV

<u>Necrosis hepática masiva</u>. Necrosis que afecta a lobulillos completos. Es el substrato morfológico de la mayoría de hepatitis fulminantes (<u>Hepatitis</u> <u>Fulminante</u>).

<u>Necrosis confluente</u>. Necrosis hepatocitaria de mayor dimensión que la necrosis focal, que afecta a una extensión inferior a un lobulillo. Puede ser centrolobulillar (isquemia, rechazo celular, tóxicos, obstrucción en el drenaje venoso de instauración aguda), periportal (hepatitis A, intoxicación por cocaína, por sulfato ferroso o por fósforo) o mediozonal (shock, fiebre amarilla, intoxicación por berilio).

Alteraciones del núcleo de los hepatocitos

<u>Degeneración glucogénica</u>. Núcleos vacíos debido a la invaginación del citoplasma de la célula rico en glucógeno (Fig. 26). Es un cambio inespecífico, pero frecuente en pacientes adultos diabéticos, con glucogenosis y con enfermedad de Wilson. En niños es una alteración común e inespecífica.

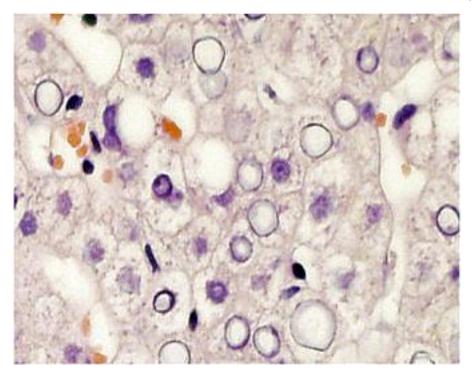


Figura 26. Degeneración glicogénica nuclear

Inclusiones víricas. En caso de infección por CMV son inclusiones eosinófilos grandes rodeadas por un halo claro (Fig. 27) En la infección por virus del herpes simple y varicela-zóster la inclusión del núcleo es homogénea y eosinófila, debido a la acumulación de viriones que rechaza la cromatina nuclear a la periferia, dando una imagen de anillo basófilo (Fig. 28). Tanto en uno como en otro caso los antígenos virales pueden ser identificados con técnicas inmunohistoquímicas.

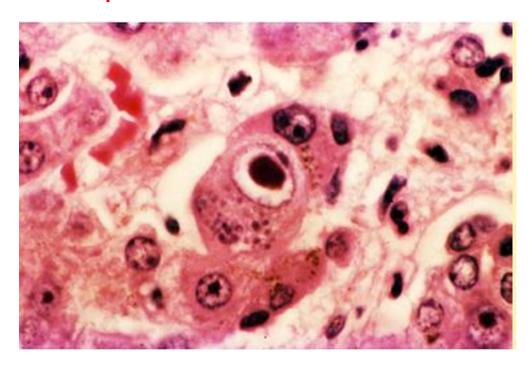


Figura 27. Citomegalovirus

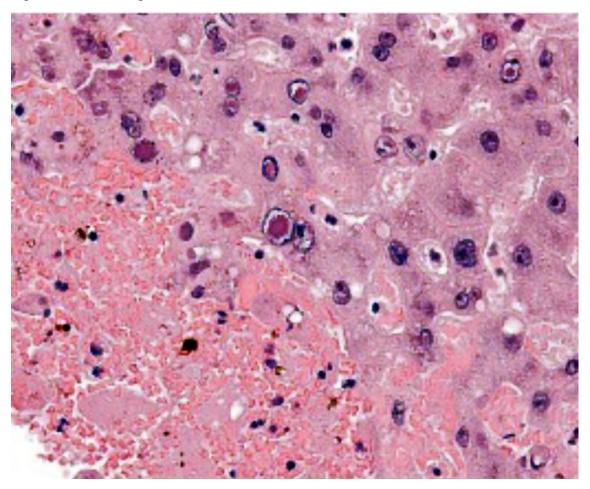


Figura 28. Hepatitis herpética

<u>Mitosis</u>. Representa un cambio regenerativo y son frecuentes en las primeras semanas después de un trasplante hepático, especialmente de donante vivo. También son frecuentes en la mononucleosis infecciosa y en la leptospirosis

Alteraciones biliares

<u>Colestasis</u>. Se define por la presencia de pigmento biliar, ya sea en el citoplasma de los hepatocitos, en la luz de los canalículos biliares, en las células de Kupffer, o en la luz de colangiolos y conductos biliares. La magnitud del depósito de pigmento biliar depende de la intensidad y la duración de la colestasis.

<u>Colestasis colangiolar</u>. Se refiere a la presencia de trombos biliares en la luz de colangiolos periportales dilatados (Fig. 29). Se ve también en pacientes con sepsis, sin que indique la presencia de obstrucción biliar. Se ha denominado también colangitis lenta (8).

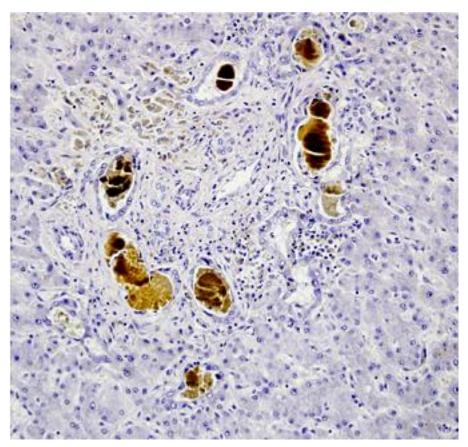


Figura 29. Colestasis colangiolar

<u>Colatoestasis.</u> Afecta a las células hepáticas periportales o paraseptales de pacientes con colestasis crónica. Consiste en el aspecto pálido y granular del citoplasma hepatocitario (Fig. 30). La tinción con rodanina o con orceína revela en estas células la presencia de cobre o de la proteína fijadora del cobre,

respectivamente (Fig. 31). A veces estos hepatocitos contienen también hialina de Mallory-Denk.

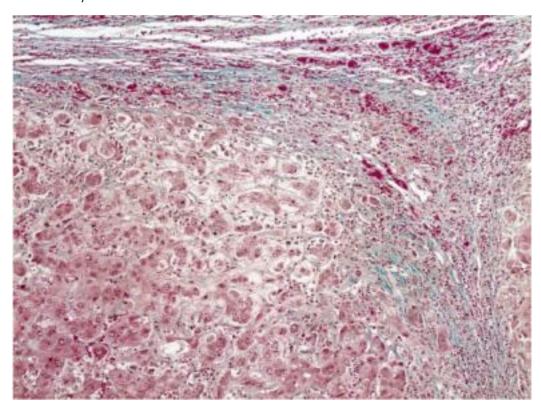


Figura 30. Colatosteasis

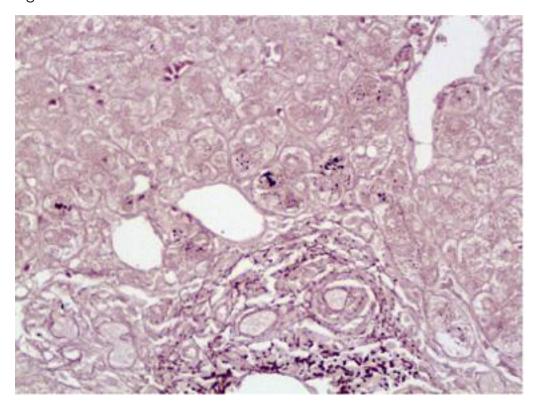


Figura 31. Pigmento orceina +

<u>Histiocitos xantomatosos</u>. Son histiocitos cargados de lípidos que se observan en los sinusoides en colestasis de larga duración. Pueden disponerse en forma de agregados de varias células, y poseen un aspecto espumoso en la tinción con HE.

<u>Lagos biliares</u>. Son extravasaciones de bilis en el parénquima periportal que aparecen por la ruptura de un conducto biliar cuando existe una elevada presión en su luz como consecuencia de un obstáculo mecánico (Fig. 32).

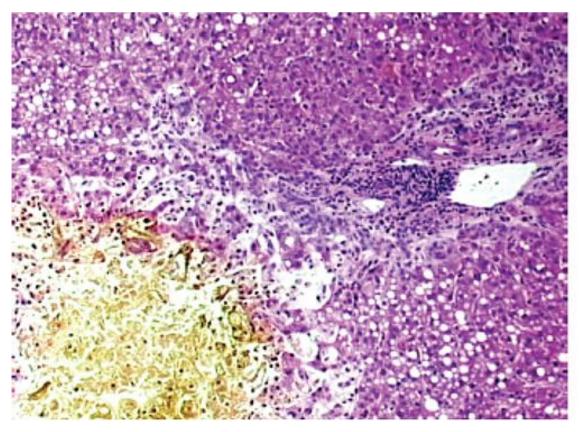


Figura 32. Lago biliar

<u>Ductopenia</u>. Término usado para designar una desaparición de los conductos biliares en más del 50 % de espacios porta. Sus causas y su diagnóstico diferencial se expone en el capítulo <u>Ductopenia</u>.

Reacción ductular. Consiste en una proliferación de colangiolos, generalmente irregulares y a menudo sin luz, en las áreas periportales junto a edema e infiltración neutrofílica (Reacción Ductular) (Fig. 33). Estas estructuras derivan de la metaplasia de hepatocitos periportales pluripotenciales o de las células ovales periportales. Su presencia evoca una obstrucción biliar, completa o incompleta, especialmente si existe edema del estroma portal, pero también se halla presente en pacientes que han experimentado necrosis hepatocelulares extensas (9,10).

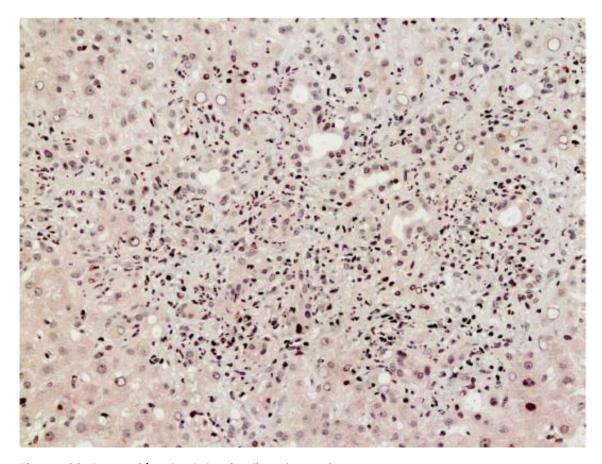


Figura 33. Reacción ductular (polinucleares)

Un tipo especial de proliferación colangiolar periportal ocurre en la mucoviscidosis (fibrosis quística), en la que es característica la presencia de un material eosinófilo denso en la luz de los colangiolos (Fig. 34). Debe distinguirse de la bilis por su color anaranjado y porque se tiñe con la tinción de PAS.

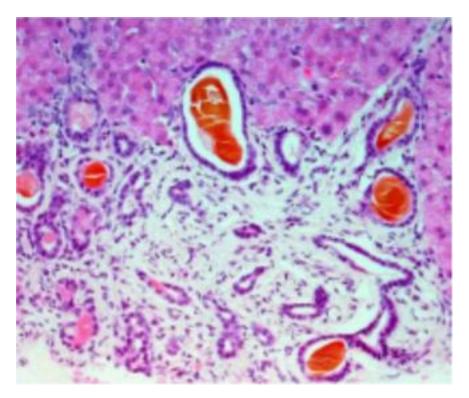


Figura 34. Mucoviscidosis

<u>Colangitis supurativa</u> (ascendente). Es característica de la obstrucción coledociana, y se reconoce por la presencia de polinucleares en la luz de los conductos biliares interlobulillares. Se utiliza el término colangiolitis cuando el proceso inflamatorio afecta a los colangiolos.

<u>Colangitis no supurativa</u>. Lesión destructiva del epitelio de los conductos biliares sin relación con un agente infeccioso, sino con un mecanismo inmunológico, como sucede en el hígado trasplantado o en la cirrosis biliar primaria (Fig. 35). Los conductos biliares dañados exhiben irregularidad y vacuolización de los colangiocitos, estratificación y pleomorfismo nuclear, y están rodeados de linfocitos y células plasmáticas. En la tabla 3 se indican las enfermedades en las que se pueden ver lesiones de colangitis destructiva.

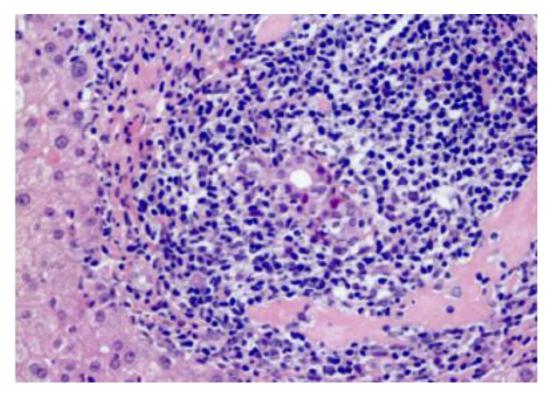


Figura 35. Colangitis linfocítica (CBP)

La presencia de de un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos alrededor de conductos biliares con signos de colangitis debe evocar la posibilidad de una infestación por Fasciola hepatica o por Ascaris lumbricoides.

Tabla 3. Enfermedades asociadas con colangitis destructiva

Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Rechazo agudo de injerto hepático Enfermedad del injerto contra el huésped Hepatitis colestásica tóxica Hepatitis aguda E (11)

<u>Microhamartoma biliar</u> (complejo de von Meyemburg). Es una lesión causada por una malformación de la placa ductal. Se caracteriza por un estroma fibroso denso en la periferia de un espacio porta en donde se ubica un gran número de conductos biliares dilatados, cuyo epitelio es normal, en cuya luz puede haber algún trombo biliar (Fig.36).

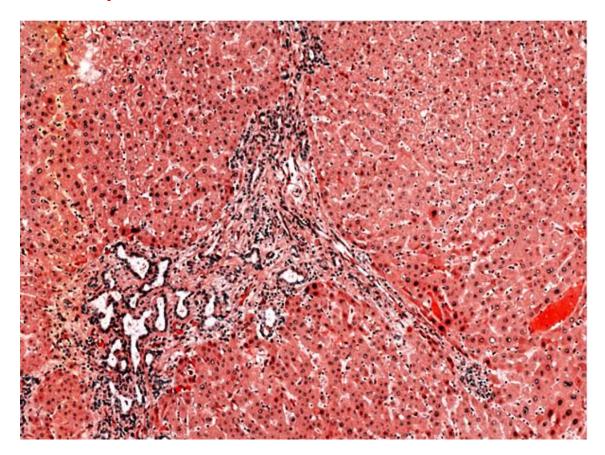


Figura 36. Microhamartoma

Cambios vasculares

<u>Pileflebitis</u>: Es consecuencia de una infección bacteriana en algún territorio intestinal, como apendicitis, diverticulitis, u onfalitis, que alcanza el hígado a través de la circulación portal y lesiona las ramas venosas portales, en cuya pared se pueden observar fenómenos inflamatorios con un infiltrado celular preferentemente polinuclear (12). Puede ser el origen de un absceso cuando se produce una rotura de la pared de la vena y el paso de pus al parénquima vecino.

<u>Fibrosis obliterativa de ramas venosas portales</u>: Afecta a venas de pequeño y medio tamaño (0.2 – 3 mm de diámetro) y consiste en una reducción del calibre por esclerosis o engrosamiento de la pared de la vena (13).

Obliteración venas centrales. Puede ser debida un engrosamiento fibroso de la pared de las vénulas terminales, como puede verse en hepatopatias alcohólicas y en la congestión pasiva crónica, o a una enfermedad veno-oclusiva cuando la ocupación de la luz se hace a expensas de un material colágeno laxo, mixoide, que incluye células sanguíneas, en situación por debajo de la íntima de la vena (Fig. 37).



Figura 37.

Endotelitis: Inflamación generalmente linfocítica de la capa endotelial de las ramas venosas portales o de las venas centrolobulillares. Es característica del rechazo celular del injerto hepático, pero también es habitual en las hepatitis agudas.

Peliosis: Designa la presencia de cavidades quísticas llenas de sangre, carentes de pared y de situación topográfica no determinada (Fig. 38). Constituye un grado extremo de dilatación sinusoidal. Se ha observado en enfermedades consuntivas, como el cáncer o la tuberculosis, y por la acción de fármacos, especialmente los anabolizantes En la infección por Bartonella henselae las cavidades pelióticas se incluyen en un estroma mixoide en el que se pueden identificar los agentes responsables mediante tinción de Warthin Starry (14). Se ha descrito en pacientes con infección por VIH y son la contrapartida hepática de la angiomatosis bacilar cutánea.

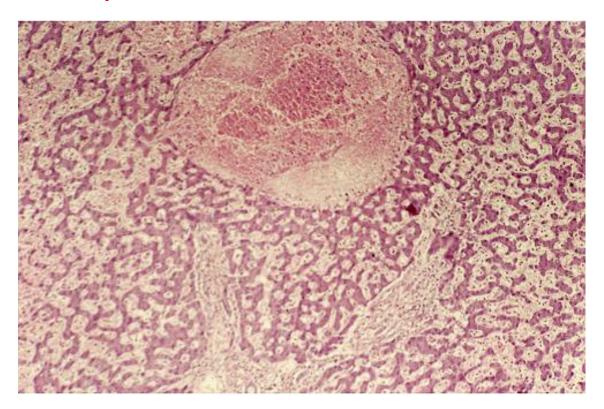


Figura 38. Peliosis

<u>Vasos aberrantes periportales</u>. So vasos situados en el límite entre espacio porta y lobulillo, que se observan en casos de hipertensión portal idiopática, y también en caso de trombosis portal extrahepática (15), que ejercen una función de circulación colateral que salvaría el obstáculo en el flujo venoso en uno o más puntos de la circulación portal (Fig. 39).

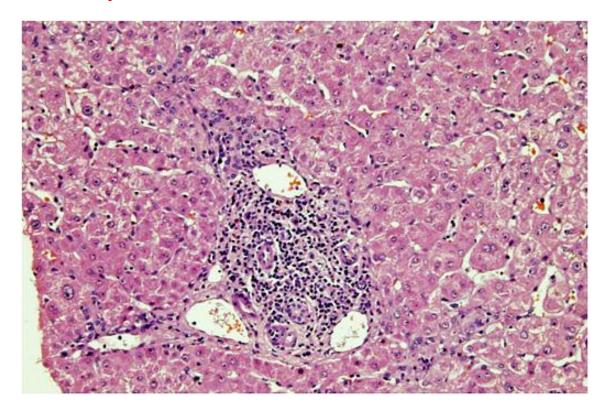


Figura 39. Vasos aberrantes paraportales

<u>Arteritis</u>. Se puede ver en ramas arteriales en espacios porta de mediano o gran tamaño en casos de poliarteritis nodosa (16), en arteritis de células gigantes (17) o en reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Otros cambios arteriales. Las ramas de la arteria hepática pueden mostrar diversas alteraciones, como engrosamiento de la pared por hialinización como ocurre en el envejecimiento o por depósito de amiloide que puede ser revelado por la tinción de rojo Congo. En los pacientes con rechazo crónico de un trasplante hepático pueden verse en arterias de gran calibre, raramente presentes en un espécimen obtenido por punción, depósitos subintimales de macrófagos espumosos.

Depósitos de material sinusoidal y células sinusoidales

Amiloidosis: Es un material eosinófilo homogéneo formado por substancia amiloide que se puede localizar en los espacios de Disse o en la pared de los vasos sanguíneos de los espacios porta, y algunas veces en forma de depósitos globulares en espacios de Disse o en el estroma portal (18) o impregnando homogéneamente todo el estroma conectivo portal (Fig. 40). Se identifica por su tinción positiva con rojo Congo y su birefringencia de color verde manzana en las preparaciones teñidas con rojo Congo (19) (Fig. 41). Para distinguir el depósito de amiloide de las amiloidosis primarias (AL) del de las amiloidosis secundarias (AA) se puede aplicar permanganato potásico a la preparación antes de teñirla con rojo Congo, ya que el permanganato potásico impide la fijación del rojo Congo de la

amiloide AA, pero no en la amiloide AL. En cambio, la distribución de la amiloide, sinusoidal o vascular, no permite diferenciar ambos tipos de amiloidosis (20).

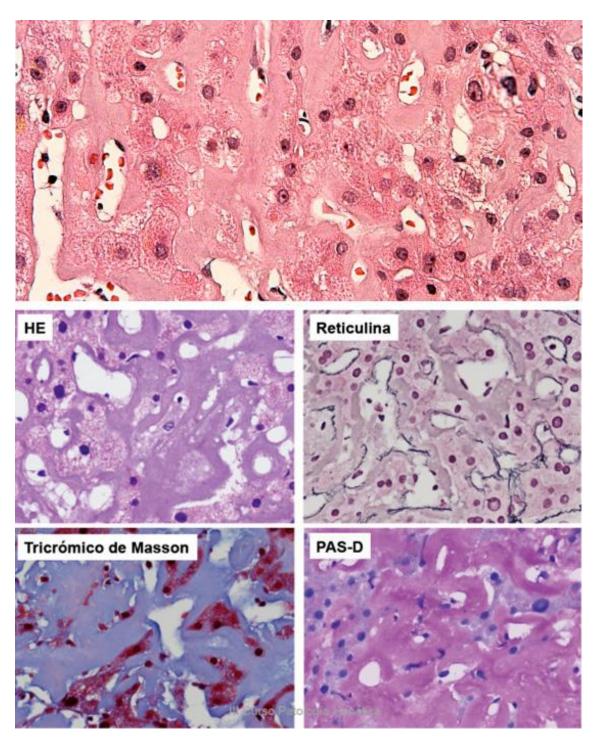


Figura 40. Amiloidosis

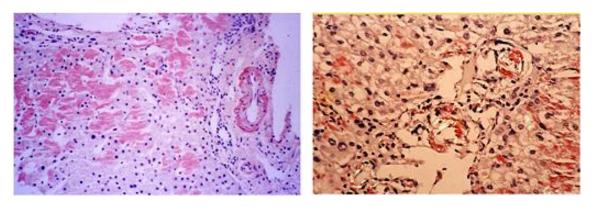


Figura 41. Tinción Rojo Congo para amiloidosis y examen con luz polarizada

<u>Depósito de cadenas ligeras</u>. Posee una apariencia idéntica a la amiloidosis, pero se distingue de ésta porque se tiñe con PAS, pero no con la tinción de rojo Congo (21) Puede identificarse mediante inmunohistoquímica para cadenas ligeras kappa o lambda (Fig. 42).

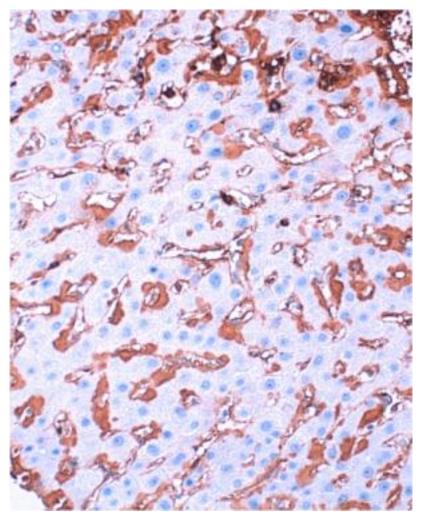


Figura 42. Cadenas ligeras tipo lambda

<u>Depósitos de fibrina</u>. Se ven en la zona 1 de los acinos (región periportal) en la eclampsia asociada, a fenómenos hemorrágicos (22,23) (Fig. 43). También puede ocurrir en casos de coagulación intravascular diseminada, aunque con una topografia más irregular que en la eclampsia. La fibrina se identifica mediante la tinción de hematoxilina fosfotúngstica o medioante histoquímica utilizando sueros antifibrinógeno.

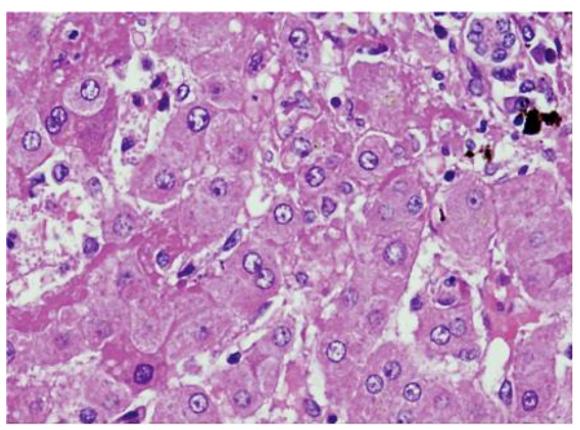


Figura 43. Eclampsia

<u>Células de Kupffer</u>. Células del sistema mononuclear fagocítico localizadas en los sinusoides. Aumentan en número y tamaño en respuesta a numerosas situaciones patológicas. En su interior pueden verse pigmentos (malárico, hemosiderina), hematíes (hemofagocitosis) o agentes infecciosos (Kala-azar). Después de una lesión hepatítica las células de Kupffer contienen ceroide, que es un material PAS positivo que procede de los hepatocitos necrosados (Fig. 44).

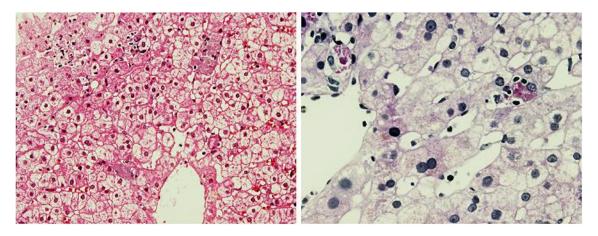


Figura 44. Pigmento ceroide. Tinciones con HE (izq.) y PAS con diastasa (dcha.)

Células estrelladas (células de Ito). Células del espacio de Disse, que almacenan vitamina A y pueden producir fibras colágenas ante determinadas circunstancias patológicas. No se visualizan en condiciones normales, pero se pueden identificar porque contienen una vacuola de grasa cuando experimentan una activación (Fibrosis) (Fig. 45). Se identifican muy fácilmente mediante la tinción inmunohistoquímica de la actina. Son visibles en la hepatopatia alcohólica, la intoxicación por vitamina A (24), la intoxicación por amiodarona (25), y en la la distrofia miotónica (26).

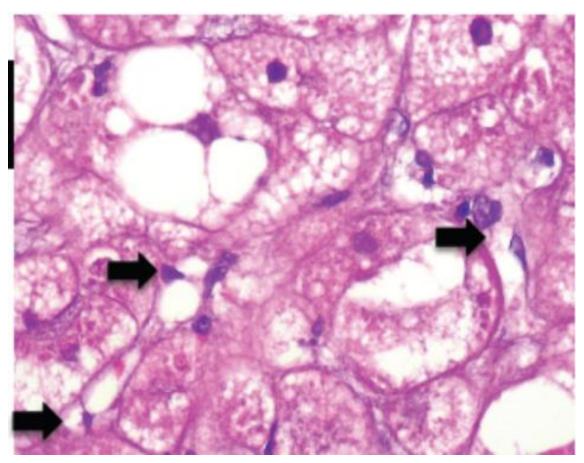


Figura 45. Células de Ito

<u>Macrófagos espumosos</u>. Distintas situaciones pueden dar un aspecto espumoso al citoplasma de macrófagos sinusoidales, como concurre en la enfermedad de Niemann Pick (Fig. 46) y en la enfermedad de Gaucher (Fig. 47). En ambos casos estas células se tiñen con el PAS. Las células de Gaucher muestran estriaciones en el citoplasma muy características.

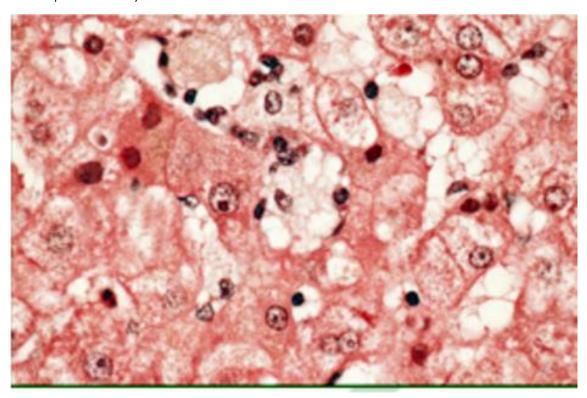


Figura 46. Células de Niemann Pick

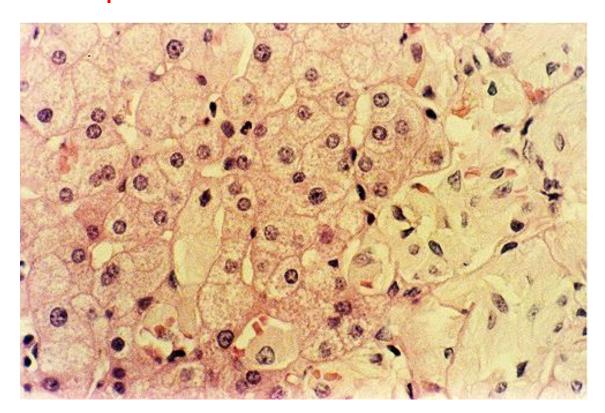


Figura 47. Células de Gaucher

BIBLIOGRAFIA

- 1. Popper H. General pathology of the liver: light microscopic aspects serving diagnosis and interpretation. Semin. Liver Dis, 1986; 6: 175-84.
- 2. Bruguera M, Bertran A, Bombí JA, Rodes J. Giant mitochondria in hepatocytes: a diagnostic hint for alcoholic liver disease. Gastroenterology, 1977; 73: 1383-7.
- 3. Lefkowitch JH, Arborgh BA, Scheuer PJ. Oxyphilic granular hepatocytes. Mitochondrion-rich liver cells in hepatic disease. Am. J Clin Pathol, 1980; 74: 432-41.
- 4. Gerber MA, Thung SN. Hepatic oncocytes. Incidence, staining characteristics, and ultrastructural features. Am. J Clin Pathol, 1981; 75: 498-503.
- 5. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. J Clin Pathol, 1973; 26: 217-23.
- 6. Watanabe S, Okita K, Harada T et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. Cancer, 1983; 51: 2197-205.
- 7. Cortes JM et al. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. Histopathology, 1980; 4: 471-85.
- 8. Lefkowitch JH. Bile ductular cholestasis an ominous histopathologic sign related to sepsis and "cholangitis lenta". Hum Pathol, 1982; 13: 19-24.
- 9. Roskams T, Desmet V. Ductular reaction and its diagnostic significance. Semin Diagn Pathol, 1998; 15: 259-69.

- Roskams T, Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I Types of ductal reaction reconsidered. Virchows Arch., 2011; 458: 251-9.
- 11. Wendum D, Nachury M, Yver M et al. Acute hepatitis E: a cause of lymphocytic destructive cholangitis. Hum Pathol, 2005; 36: 436-8.
- 12. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): diagnosis and management in the modern era. Clin Infect Dis, 1995; 21: 1114-20.
- 13. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M et al. Obliterative portal venopathy: Portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol, 2011; 54: 455-61.
- 14. Perkocha LA, Graghan SM, Benedict Yen TS et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. New Engl J Med., 1990; 323: 1581-6.
- 15. Ohbu M, Okuidaira M, Watanabe K, Kaneko S, Takai T. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of noncirrhotic portal hypertension. Hepatology, 1994; 20: 302-8.
- 16. Cowan RE, Mallinson CN, Thomas GE, Thomson AD. Polyarteritis nodosa of the liver: a report of two cases. Postgrad.Med. J., 1977; 53: 89-93.
- 17. Mecklenburg I, Brumberger V, Burchardi C, Rademacher A, Pfeifer KJ, Folwaczny C. Hepatic involvement in a patient with giant cell arteritis. Dig Dis Sci. 2006; 51: 39-40.
- 18. Kanel GC, Uchida T, Peters RL. Globular hepatic amyloid An unusual morphologic presentation. Hepatology, 1981; 1: 647-5.
- 19. Tan SY, Pepys MB. Amyloidosis. Histopathology, 1994; 25: 403-14.
- 20. Park MA. <u>Mueller PS</u>, <u>Kyle RA</u>, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. <u>Medicine (Baltimore)</u>. 2003; 82: 291-8.
- 21. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. Am J Pathol, 1984; 115: 186-93.
- 22. Faa G, Van Eykemn P, De Vos R et al. Light chain deposition disease of the liver associated with AL-type amyloidosis and severe cholestasis. J Hepatol, 1991; 12: 75-82.
- 23. Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. N Engl J Med, 1976; 295: 578-82.
- 24. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in toxaemia of pregnancy. Am. J. Gastroenterol, 1986; 81: 1138-44.
- 25. Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. N Engl J Med. 1974; 291: 435-40.

- 26. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology. 1989;9:679-85
- 27. Poynard T, Bedossa P, Naveau S et al. Perisinusoidal cells (Ito-cells) enlargement in a family with myotonic dystrophy. Liver, 1989; 9: 276-8.

TINCIONES DE LA BIOPSIA HEPATICA

Introducción

La tinción que se emplea sistemáticamente para el diagnóstico histopatológico de las biopsias hepáticas es la hematoxilina eosina (H-E). La utilización de tinciones especiales para un adecuado examen de una biopsia hepática proporciona mayor seguridad en la interpretación de los hallazgos morfológicos efectuados con la tinción de HE, y en ocasiones permite apreciar alteraciones que eran inaparentes o que habrían pasado desapercibidas en el examen de la preparación teñida con H-E (1,2).

Tabla 1. Tinciones utilizadas en histopatología hepática

Tinción	Información que proporciona
Hematoxilina – eosina	Examen inicial
Reticulina	Fibrosis, cirrosis, colapso post-necrótico,
Tricrómico de Masson	Fibrosis, cirrosis, hialina de Mallory, alfa 1 antitripsina
Rojo Sirio	Colágena
Perl's	Hemosiderina
PAS	Glucógeno
PAS con diastasa	Alfa1 antitripsina, ceroide, membrana basal de conductos biliares interlobulillares, hepatocitos esmerilados por cianamida
Orceína	HBsAg, proteina fijadora del cobre, fibras elásticas
Rojo Congo	Amiloide
Plata metenamina	Hongos
Ziehl Neelsen	Micobacterias, bacilo de Hansen

¿Qué ofrece cada tinción?

<u>Hematoxilina-eosina</u>. Es la tinción con la que usualmente el patólogo inicia la revisión de una biopsia hepática.

<u>Tricrómico</u>. Tiñe selectivamente el colágeno tipo III, presente en los espacios porta en condiciones normales. Cuando hay un aumento de la síntesis del colágeno portal en el curso de distintas enfermedades hepáticas se detecta fácilmente con

esta tinción, que también tiñe el colágeno pericelular sinusoidal (Fig. 48). Facilita el reconocimiento de las venas centrolobulillares, porque tiñe la pared de verde o azul, según se utilice en la reacción anilina verde o azul, y permite comprobar si la luz del vaso está libre o ocluida. La tinción de tricrómico también permite teñir la amiloide situada en el espacio de Disse y facilitar su reconocimiento.

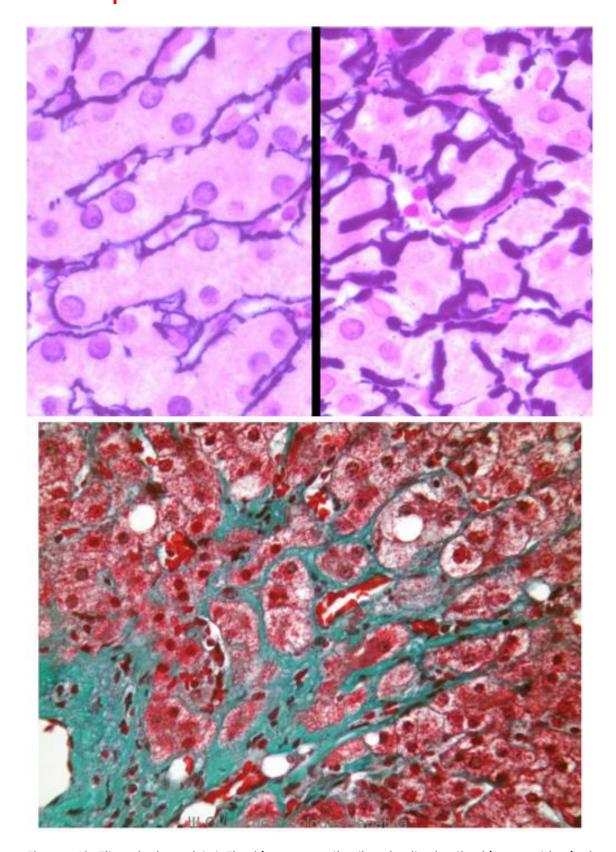


Figura 48. Fibrosis sinusoidal. Tinción para reticulina (arriba) y tinción con tricrómico de Masson (abajo)

Con la tinción de tricrómico se pueden visualizar megamitocondrias por su aspecto globular de color rojo en el interior de los hepatocitos (Fig 49), así como la hialina de Mallory, que se tiñe de color verde o rojo y los glóbulos de alfa 1 antitripsina que también se tiñen de rojo (Fig. 50).

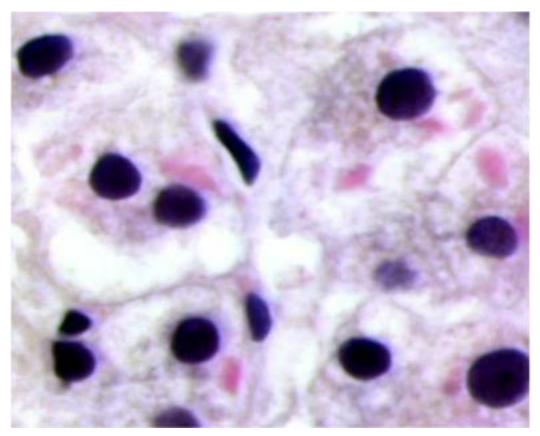


Figura 49. Megamitocondrias

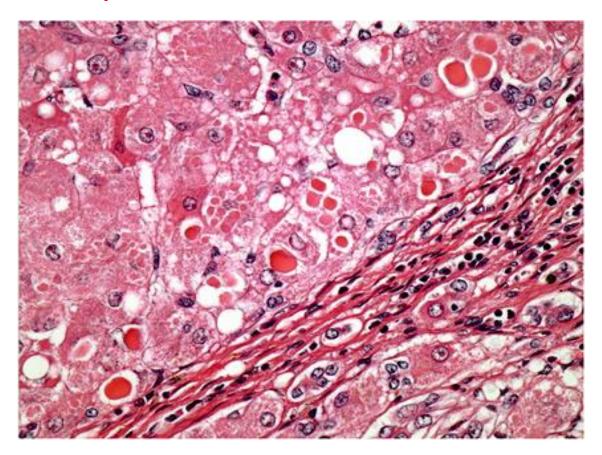


Figura 50. Inclusiones de alfa 1 antitripsina

Reticulina. Tiñe preferentemente el colágeno tipo I. Permite apreciar con mucha claridad el estado de la arquitectura hepática, revelando la presencia de colapsos de reticulina (Fig. 51), que traducen la existencia previa de necrosis focales, o la existencia de áreas de reacción ductular periportal. Permite apreciar fácilmente si las trabéculas son de aspecto normal, unicelulares, o dobles traduciendo signos de regeneración. Es la tinción que permite identificar con mayor claridad los nódulos regenerativos de la hiperplasia nodular regenerativa (Fig. 52).

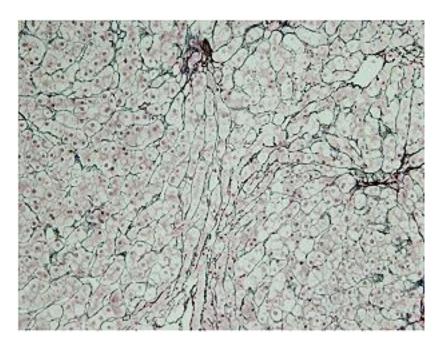


Figura 51. Colapso postnecrótico

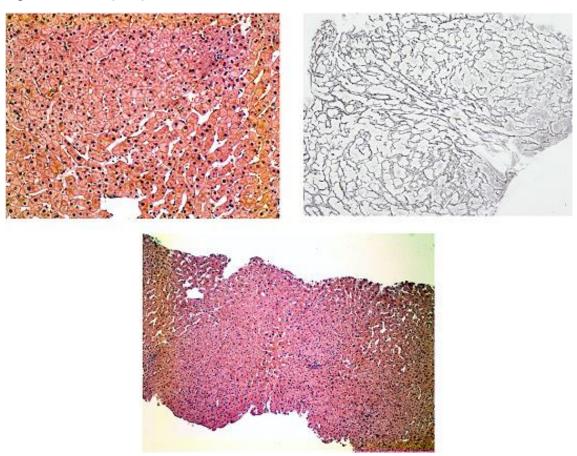


Figura 52. Hiperplasia Nodular Regenerativa

Perl's. Tiñe los gránulos de hemosiderina de color azul intenso, y permite determinar su localización hepatocitaria, macrófagica o mixta (Pigmentos, gránulos y cristales) (Fig. 53). La tinción de Perl's también es útil para identificar pigmento biliar situado en los hepatocitos, que no se reconoce claramente en la preparación teñida con HE, ya que se distingue por su color verdoso sobre el fondo de color rosa con que se tiñe el parénquima hepático. La tinció de Perl's no tiñe la ferritina, que no suele verse en esta tinción, aunque en ocasiones se revela como una coloración azul pálido y homogénea.

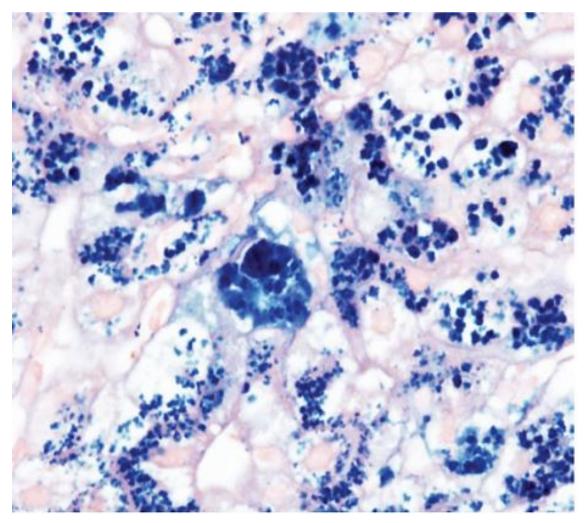


Figura 53. Hemosiderina (tinción de Perl's)

<u>PAS</u>. La tinción de PAS tiñe el glucógeno celular. Los hepatocitos esmerilados cargados de un depósito de glucógeno anormal, presentes en la epilepsia de Lafora y en la toxicidad por cianamida, se tiñen con PAS (<u>Hepatocitos esmerilados</u>), así como las inclusiones globulares hepatocitarias constituidas por material plasmático, globulinas y fibrinógeno, que se ven en caso de obstrucción crónica del drenaje venoso del hígado (Fig. 54) (<u>Paciente con enfermedad cardíaca</u>).

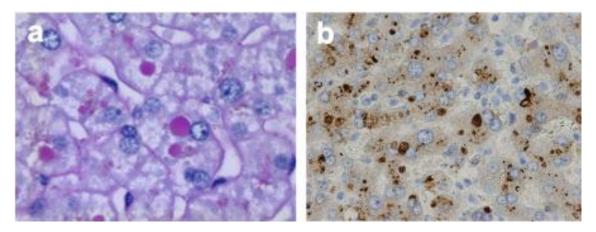


Figura 54. Inclusiones de gammaglobulinas. a) Tinción con PAS + D y b) inmunohistoquímica.

PAS + Diastasa (PAS+D). La digestión con diastasa antes de la tinción de PAS (antes con saliva y con las amilasas se diluye el glucógeno, elimina el glucógeno, y solo identifica las glucoproteínas no glucogénicas, como es el material fagocitado después de necrosis celulares presente en los macrófagos y conocido como pigmento ceroide, y también los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos formados por alfa 1 antitripsina (Fig. 55). La tinción de PAS+D tiñe la membrana basal de los conductos biliares, por lo que esta tinción es útil para ver lesiones iniciales de pérdida de la integridad de la membrana basal de estos conductos en casos de cirrosis biliar primaria (Fig. 56). También se utiliza en el reconocimiento de hongos.

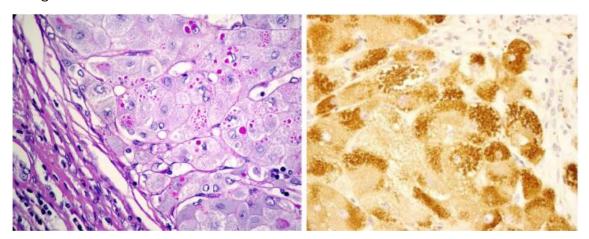


Figura 55. Alfa 1 antitripsina

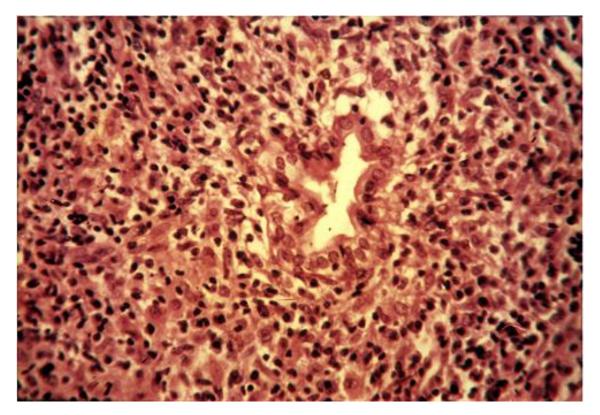


Figura 56. Rotura de la membrana basal de un CBIL en una CBP

Rojo Congo. Tiñe la substancia amiloide, la cual da una birefringencia de color verde manzana expuesta a microscopio de luz polarizada. No tiñe en cambio los depósitos de cadenas ligeras.

<u>Orceina</u> (o tinción de Shikata). Permite reconocer los hepatocitos esmerilados cargados con antígeno de superficie, causados por la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), que se tiñen de color negruzco (Fig. 57), a diferencia de los relacionados con otras etiologías (<u>Hepatocitos esmerilados</u>) que no se tiñen con la orceína.

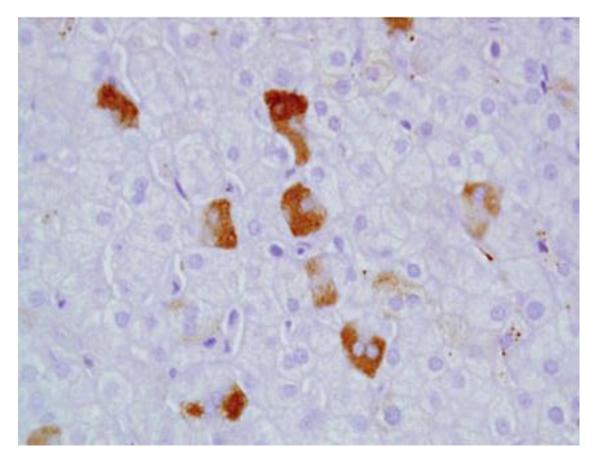


Figura 57. Tinción con orceina positiva

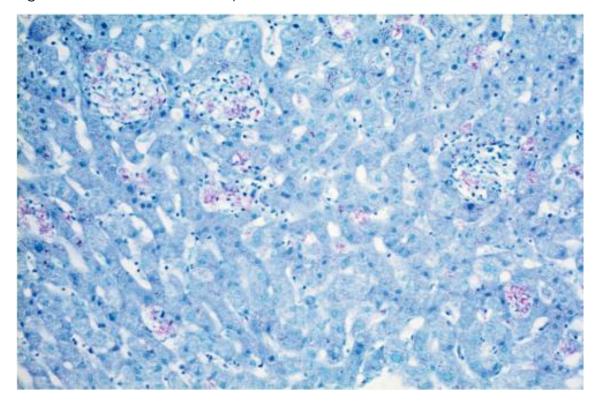


Figura 58. Lepra lepromatosa

También se identifican con la tinción de orceína los depósitos de cobre citoplasmático en forma de gránulos de color negro situados en los hepatocitos periportales y paraseptales en las colestasis obstructivas crónicas con cambios de colatoestasis (3,4) (Fig.31). En realidad la orceína tiñe la metalotioneína que es la proteína a la que está unido el cobre citoplasmático. En la enfermedad de Wilson el depósito de cobre tiene una distribución irregular en el parénquima, por lo que solo se detecta en pocos pacientes y de carácter focal (5).

<u>Otras tinciones</u>. Tinciones poco usadas por su escasa sensibilidad, son la de la rodanina y la de ácido rubeánico, que permiten identificar depósitos de cobre en el citoplasma de los hepatocitos en forma de gránulos de color rojo. La tinción de Warthin-Starry sirve para identificar espiroquetas y leptospira. La de Ziehl-Neelsen es útil para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes, como el bacilo de Koch y el bacilo de Hansen (Fig. 58). La de plata metenamina sirva para la identificación de hongos (Fig. 59).

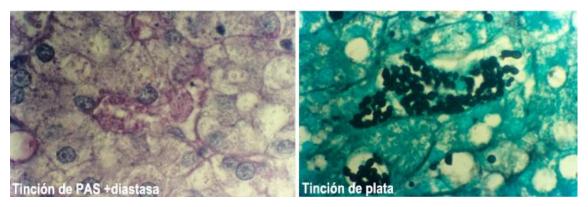


Figura 59. Histoplasmosis

Rojo Sirio. Tiñe el colágeno tipo I (Fig. 60)

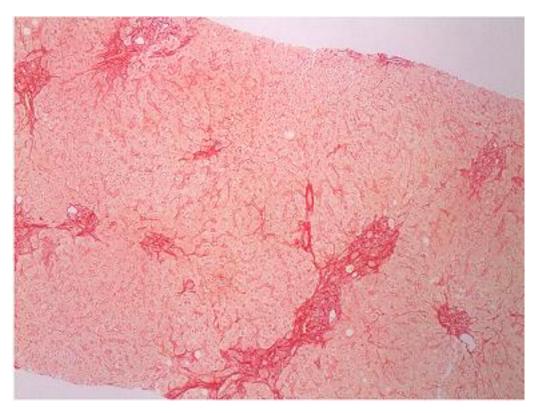


Figura 60. Tinción de Rojo Sirio

Técnicas de inmunohistoquímica

Habitualmente se utiliza el método de las inmunoperoxidasas para demostrar la presencia de antígenos de linfocitos, de agentes infecciosos víricos, bacterianos o parasitarios, y también de otras substancias, como cadenas ligeras, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, o tumores, utilizando anticuerpos mono o policlonales. Algunas de estas tinciones pueden efectuarse en especímenes incluidos en parafina, pero otros precisan de material fijado por congelación.

Infección por VHB. Se puede identificar HBsAg en el citoplasma de los hepatocitos y HBcAg en el núcleo en pacientes con infección crónica por VHB. La positividad de la tinción del HBcAg mediante anti HBc indica replicación viral activa. Se manifiesta en forma de la tinción de un número variable de núcleos de hepatocitos, y a veces del citoplasma celular (Fig. 61). Siempre indica que se trata de una infección crónica, ya que en las hepatitis agudas B la tinción es negativa pues las células que contienen virus con las que se necrosan (6). La tinción citoplasmática del HBcAg es un marcador de replicación viral intensa (7) y se correlaciona con la intensidad del daño hepático (8).

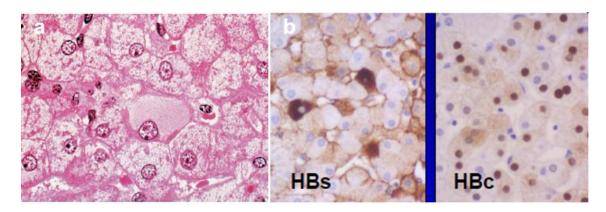


Figura 61. a) Hepatocito esmerilado, b) Inmunohistoquímica VHB

Otras infecciones víricas. La tinción con inmunoperoxidasa utilizando anti CMV puede revelar la presencia de antígeno CMV en células hepáticas, biliares, endoteliales y de Kupffer, no solo en las inclusiones nucleares identificadas en la tinción de HE sino también en células sin inclusiones (9) (Fig 62). Así mismo se puede reconocer la presencia de inclusiones virales de virus del herpes simple con antisueros específicos.

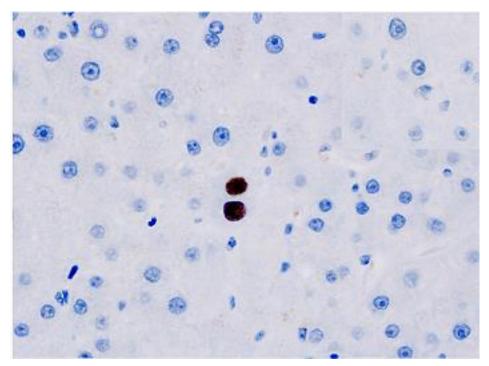


Figura 62. CMV

<u>Déficit de AAT</u>. La utilización de la tinción inmunohistoquímica de la AAT con antisuero anti AAT se efectúa cuando la sospecha de déficit de AAT no se ha confirmado mediante la tinción de PAS+D.

<u>Colestasis crónica</u>. La tinción para citoqueratina 7 (CK7) identifica el epitelio de conductos biliares y colangiolos (Fig. 63). Facilita el reconocimiento de si existe o no

ductopenia y proliferación ductular, ya que permite ver si el conducto biliar nativo está presente o no en el espacio porta. Permite valorar la magnitud de una reacción ductular (11).

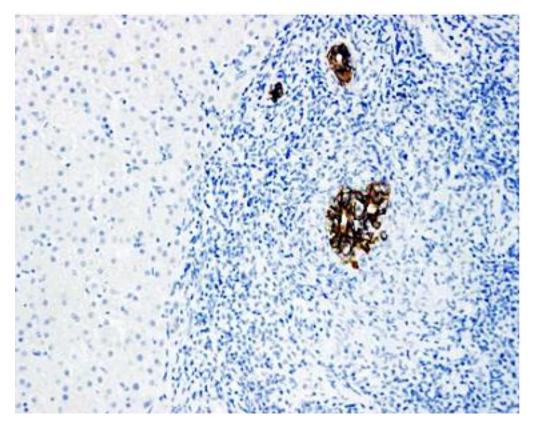


Figura 63. Conducto biliar lesionado en el centro de la imagen teñido para citoqueratina 7K 7, en una CBP

<u>Tumores hepáticos</u>. La utilización de tres inmunotinciones, para glipican 3, Hep Par 1, y glutamina sintetasa, es muy útil para diferenciar un hepatocarcinoma de otros tumores malignos y de nódulos cirróticos displásicos. Deben aplicarse los tres en la misma biopsia y se puede considerar el diagnóstico de hepatocarcinoma si al menos dos de ellas dan un resultado positivo (especificidad de 100 %) (12,13) (<u>Tumores hepáticos</u>).

Microscopia de luz polarizada

Se utiliza para identificar estructuras cristalinas birrefringentes, como las partículas de sílice desprendidas de catéteres siliconados (14) (Fig. 64), cristales de colesterol en la enfermedad por acumulación de ésteres colesterol (15) (Fig. 65) o de cistina en la cistinosis (Fig. 66), depósitos aciculares de uroporfirina en la porfiria cutánea (16) (Fig. 67), amiloide teñida con rojo Congo y cristales de protoporfirina en la protoporfiria eritropoyética (17) (Fig. 68).

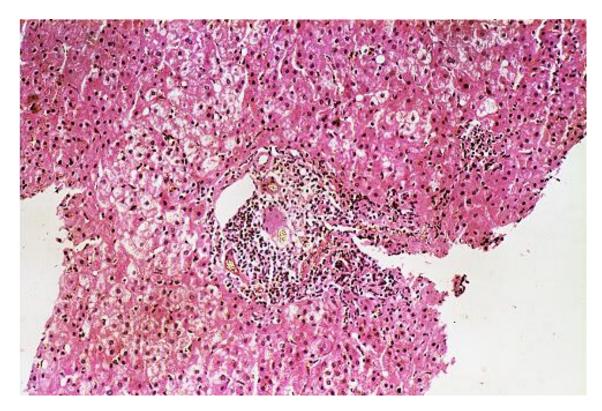


Figura 64. Silicona

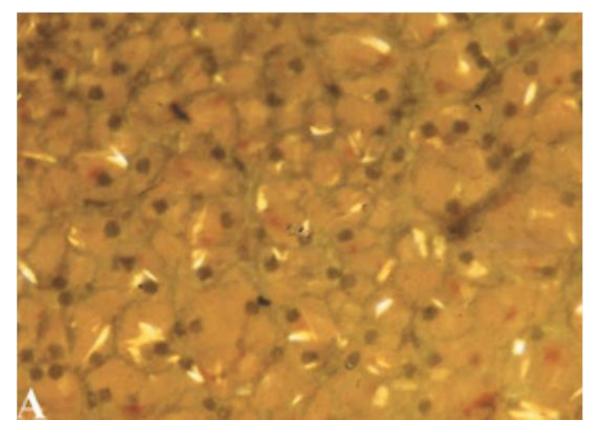


Figura 65. Cristales de colesterol

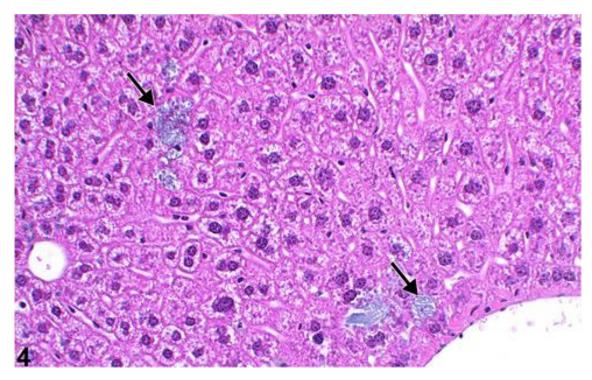


Figura 66. Cristales de hematoxilina no filtrada

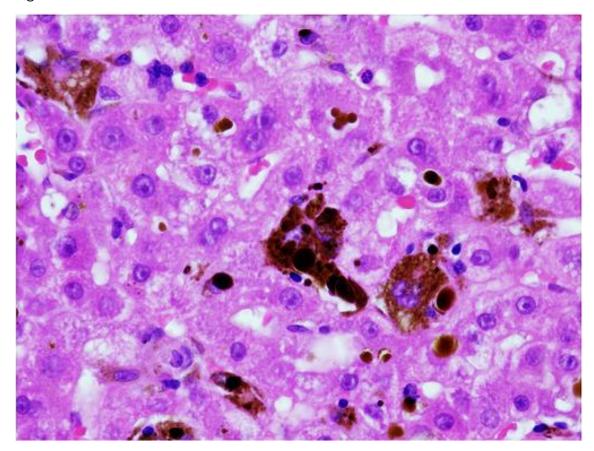


Figura 67. Protoporfirina

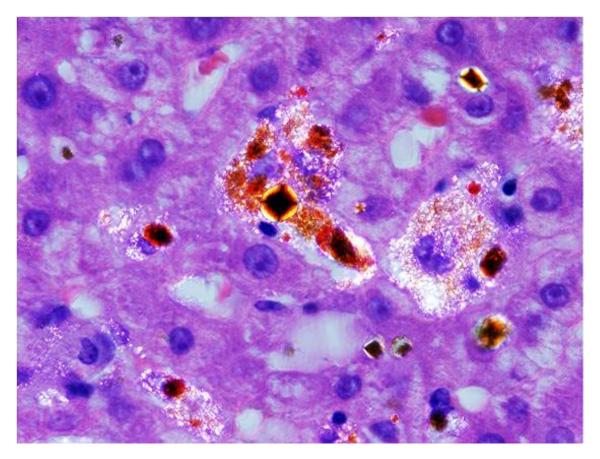


Figura 68. Protoporfirina (luz polarizada)

Cuantificación de metales

Puede medirse la concentración de hierro y de cobre en especímenes de biopsia hepática mediante espectofotometria de absorción atómica. Puede utilizarse el mismo espécimen incluido en parafina que se ha utilizado para el examen histológico convencional, extrayendo la parafina en primer lugar y luego desecando el espécimen en aguja antes de pesarlo y tratarlo con ácido nítrico con objeto de destruir el tejido y liberar los metales (18,19).

BIBLIOGRAFIA

- Krishna M. Role of special stains in diagnostic liver pathology. Clin Liver Dis., 2013;
 S8-S10.
- 2. Lefkowitch JH. Special stains in diagnostic liver pathology. Semin Diag Pathol, 2006; 23: 190-8.
- 3. Guarascio P, Yentis F, Cevikbas U, Portmann B, Williams R. Value of copperassociated protein in diagnostic assessment of liver biopsy. J Clin Pathol, 1983; 36: 18-23
- 4. Sumithran E, Looi LM. Copper-binding protein in liver cells. Hum Pathol, 1985; 16: 677-82.
- 5. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. Semin Liver Dis, 2011; 31: 239-44.

- 6. Bianchi L. Gudat F. Immunopathology of hepatitis B. En Popper H, Schaffner F. Progress in liver diseases, VI. New York: Grune and Stratton; 1979; p 371-92.
- 7. Naoumov NV, Portmann B, Tedder RS et al. Detection of hepatitis B virus antigens in liver tissue. A relation to viral replication and histology in chronic hepatitis B infection. Gastroenterology, 1990; 99: 1248-53.
- 8. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. Gastroenterology, 1987; 92: 220 5.
- 9. Vanstapel MJ, Desmet VJ. Cytomegalovirus hepatitis: a histological and immunohistochemical study. Appl Pathol, 1983; 1: 41-9.
- 10. Denk H, Stumptner C, Zatloukal K. Mallory bodies revisited. J Hepatol. 2000; 32: 689-702
- 11. Bateman AC, Hubscher SG. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. Histopathology, 2010; 56: 415-25.
- 12. Tremosini S, Forner A, Boix L, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. Gut. 2012; 61: 1481-7.
- 13. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. Hepatology. 2007; 45: 725-34.
- 14. Leong ADY, Disney APS, Gowe DW: Refractile particles in liver of haemodyalisis patients. Lancet 1981; 1: 889
- 15. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013;58: 1230-43.
- 16. Cortes JM, Iliva H, Paradinas FJ et al. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. Histopathology, 1980; 4: 471-85
- 17. Bruguera M, Esquerda JE, Mascaró JM, Piñol J. Erythropoietic protoporphyria. A light, electron, and polarization microscopical study of the liver in three patients. Arch Pathol Lab Med. 1976;100: 587-9
- 18. Olynyk JK, O'Neill R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron concentration in fresh and paraffin-embedded tissue: diagnostic implications. Gastroenterology, 1994; 106: 674-7.
- 19. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease Methods in pathology. Am J Clin Pathol, 1994; 102: 443-6.

SISTEMATICA DE EXAMEN DE LA BIOPSIA HEPATICA

Introducción

Es recomendable efectuar un examen sistemático de la biopsia hepática sin conocimiento de la historia clínica con objeto de hacer una orientación diagnóstica no influenciada por la sospecha diagnóstica del clínico que ha efectuado la indicación de biopsia hepática. No obstante, antes de escribir el dictamen con su diagnóstico correspondiente debería tenerse en cuenta la información clínica disponible puesto que esto puede ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica inicial, o revisar algún aspecto que haya pasado inadvertido, y sobre todo tratar de establecer una correlación clínico-patológica, que puede ayudar al clínico a tomar una decisión (1).

En este sentido el patólogo debe tener conocimiento de cuál era la razón por la que se ha efectuado la biopsia, ya que para cada situación unos diagnósticos son más plausibles que otros.

Método

El examen de la biopsia hepática exige examinar todos los compartimentos del hígado, e identificar las lesiones más destacadas, y especialmente aquellas que por su personalidad permitirán alcanzar el diagnóstico.

Deben examinarse todos los fragmentos obtenidos en la punción, especialmente en las biopsias transyugulares que son muy fragmentadas. Es mejor iniciar el examen después de una valoración del estado de la arquitectura hepática, con el examen de las venas eferentes (centrolobulillares) y seguir hacia las regiones portales, recorriendo las distintas zonas de los acinis, 3, 2 y 1.

Examen de la arquitectura hepática.

Al principio debe examinarse una preparación teñida con HE con poco aumento para hacerse una idea de la arquitectura general, y de si las alteraciones son más evidentes en los espacio porta o en los lobulillos. Con ello se puede apreciar fácilmente si hay cirrosis o una fibrosis extensa, o zonas extensas de necrosis hepatocelular o de tumor que alteren la arquitectura hepática normal.

La arquitectura hepática se considera normal cuando existe una equidistancia entre espacios porta y venas centrales (Fig. 69). La pérdida de esta equidistancia puede ser causada por fibrosis, en forma de septos de punto de partida portal (fig. 70) o de puentes fibrosos que unen áreas centrolobulillares entre si. Cuando los septos fibrosis engloban nódulos redondeados de tejido hepático hablamos de cirrosis hepática (2) (Fig. 71).

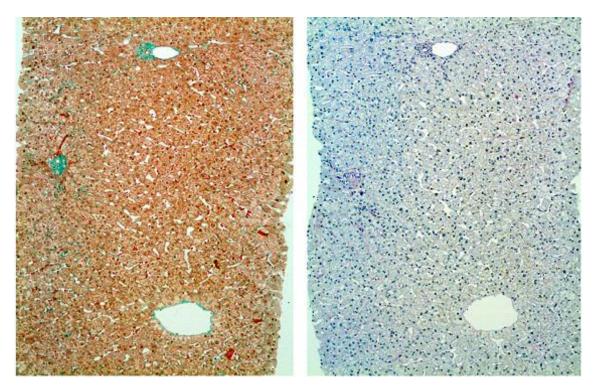


Figura 69. Arquitectura normal

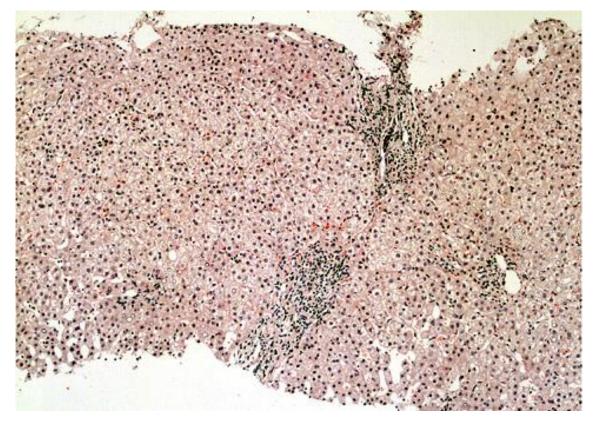


Figura 70. Hepatitis crónica

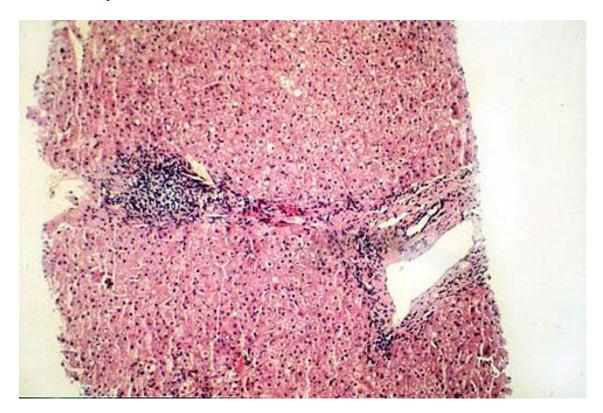


Figura 71. Puente fibroso porta-porta

En otras ocasiones la alteración de la arquitectura hepática es más sutil, y consiste en la presencia de áreas regenerativas de carácter nodular que no están delimitadas por tejido fibroso, sino por trabéculas hepáticas comprimidas y a veces por áreas de dilatación sinusoidal (Fig. 72). Este es el sustrato de la hiperplasia nodular regenerativa, que se reconoce más fácilmente en las preparaciones teñidas para fibras de reticulina (Fig. 73).

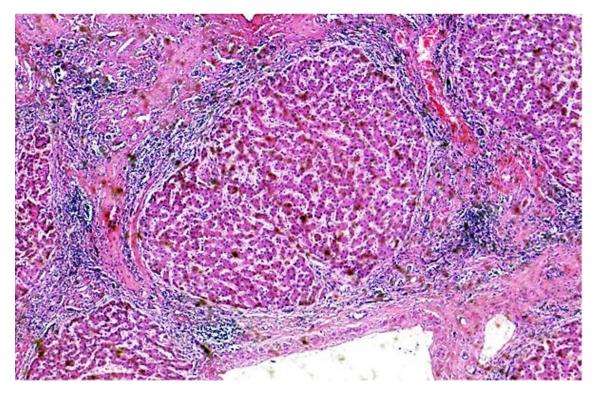


Figura 72. Cirrosis

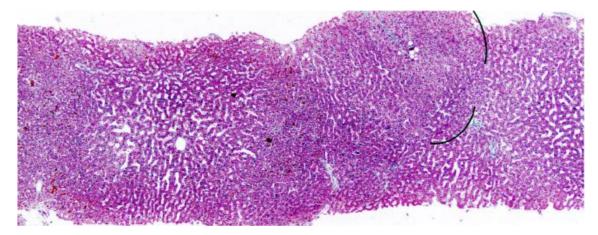


Figura 73. Hiperplasia nodular regenerativa

También son causa de alteración de la arquitectura hepática la presencia de vasos aberrantes, de dilatación sinusoidal de topografía irregular, o de necrosis confluentes.

En las biopsias con conservación de la arquitectura hepática se deberá apreciar si las lesiones son más llamativas en los espacios porta o en los lobulillos, lo que permitirá decidir por cual compartimento se deberá iniciar un examen más minucioso a mayor aumento, el cual nos permitirá establecer un diagnóstico anatomopatológico antes de revisar las preparaciones teñidas con tricrómico de Masson, tinción de Perls y para reticulina, que son las que suelen hacerse

sistemáticamente en todas las biopsias hepáticas, o solicitar exámenes complementarios con tinciones especiales (<u>Tinciones de la biopsia hepática</u>).

Examen de las venas centrolobulillares

Hay que ver si presentan alguna alteración, como oclusión de la luz, fleboesclerosis (Fig. 74), endotelitis (Fig. 75), o flebitis, y consignar en el informe si afecta a la totalidad de las venas presentes en el espécimen o solo a algunas. En el capítulo Oclusión de las venas centrlobulillares se examina la interpretación de estas lesiones.

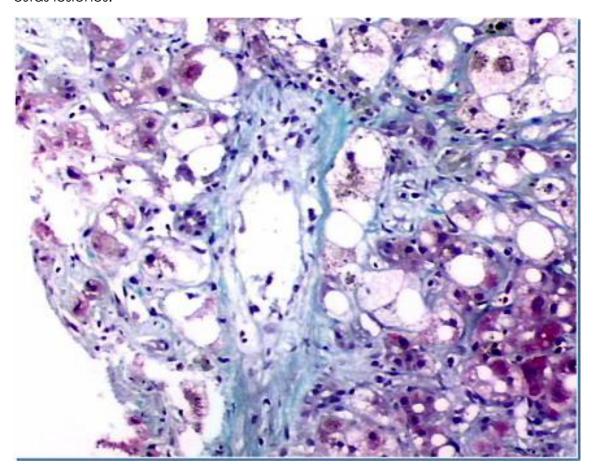


Figura 74. Fleboesclerosis

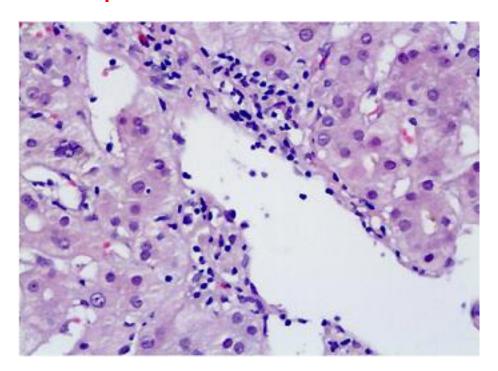


Figura 75. Endotelitis

Examen de los lobulillos.

Debe hacerse con objeto de buscar si hay cambios en el compartimento hepatocelular y sinusoidal, precisando cuál es la situación topográfica de las alteraciones observadas, es decir la zona del acino donde preferentemente se asientan tales alteraciones o si son de distribución irregular.

El examen de los hepatocitos debe incluir la búsqueda de cambios degenerativos y la presencia de inclusiones y depósitos pigmentarios (Hepatocitos con citoplasma claro y Pigmentos, gránulos y cristales.), así como la existencia de necrosis (Necrosis confluentes). El examen de los sinusoides debe incluir la valoración del calibre, así como el estado de las células del revestimiento y la naturaleza de las células presentes en las luces sinusoidales (Células sinusoidales y material acelular sinusoidal), así como la posible existencia de depósitos de substancias extracelulares, como amiloide o colágena.

Es importante reconocer si existe un patrón de carácter hepatítico, caracterizado por una irregularidad en el aspecto tintorial de los hepatocitos, variación de su tamaño y presencia de elementos celulares inflamatorios en forma de agregados (necrosis focales) o distribuidos en la luz sinusoidal (Fig. 76).

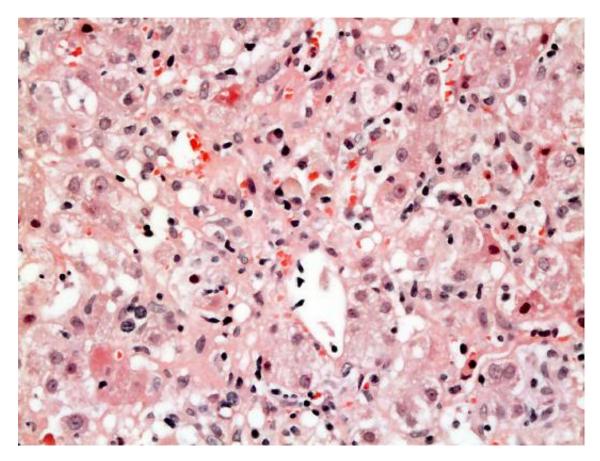


Figura 76. Patrón hepatítico

Debe registrarse la posible existencia de lesiones focales, como granulomas (<u>Colestasis</u>) y finalmente examinar las células no parenquimatosas, como las células de Kupffer, las células estrelladas y las células endoteliales.

Examen de los espacios porta

Deberá tener en cuenta el tamaño, si hay fibrosis, el tipo celular del infiltrado portal y su intensidad, así como el estado de la membrana limitante que separa los espacios porta de los lobulillos, el número y el estado de las ramas venosas portales, de las arteriolas y de los conductos biliares.

La existencia de fibrosis portal y de lesiones de interfase es propia de las enfermedades hepáticas crónicas (Fig.77), mientras que la inflamación portal en ausencia de fibrosis y de daño de la membrana limitante sugiere una enfermedad aguda.

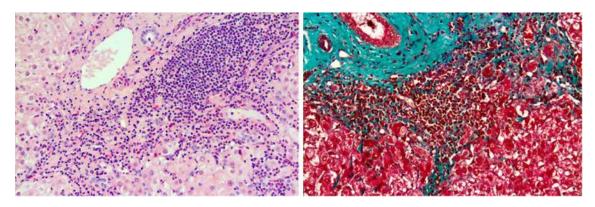


Figura 77. Hepatitis de interfase

La composición del infiltrado celular aporta información de valor diagnóstico. Permite distinguir entre una infiltración neoplásica hematológica y una enfermedad de base inflamatoria, y entre éstas sugerir una enfermedad de base autoinmune cuando hay muchas células plasmáticas, o un mecanismo tóxico o parasitario si hay muchos eosinófilos.

El examen de los conductos biliares interlobulillares es de la mayor importancia. Debe apreciarse si el número es paralelo al de ramas arteriales, y si su epitelio es normal o presenta alteraciones degenerativas o inflamatorias. Es esencial determinar si hay espacios porta que carecen de conducto biliar y en caso afirmativo determinar la proporción de espacios porta ductopénicos.

Conviene examinar si en el citoplasma de macrófagos portales se ven cristales, que pueden identificarse más claramente con microscopía de luz polarizada, y pueden corresponder a talco (3) o a sílice (4) (Fig. 78).

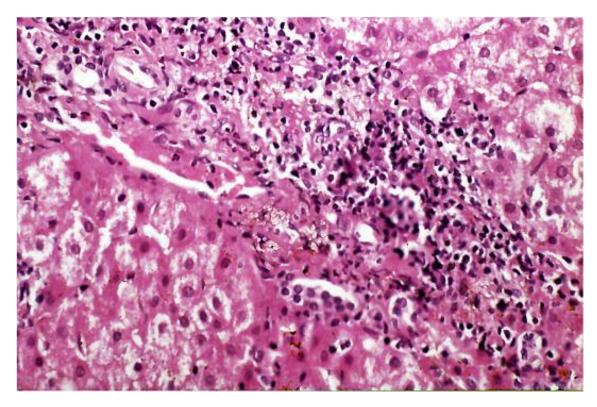


Figura 78. Cristales de sílice en el espacio porta.

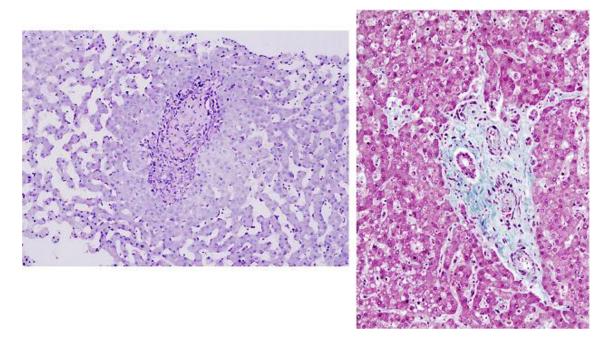


Figura 79. Obliteración rama venosa portal

Las venas portales también pueden ser objeto de alteración, como lesión inflamatoria del endotelio (endotelitis) (Fig 75), ocupación de la luz por tumor o material inflamatorio como en la pileflebitis o una reducción del tamaño de la luz,

que puede llegar a la obliteración (Fig. 79), como ocurre en la hipertensión portal idiopática.

Las arterias pueden mostrar depósito de substancia amiloide, cambios de arterioesclerosis o signos de arteritis.

Deben examinarse cuidadosamente los márgenes de los espacios porta para apreciar la existencia de necrosis hepatocelulares con elementos inflamatorios (hepatitis de interfase), reacción ductular (cap.2.6.), depósitos de hemosiderina en hepatocitos, o depósitos de fibrina característica de las lesiones hepáticas de la eclampsia. Es útil hacer sistemáticamente una tinción con orceina ya que si la tinción es positiva debe sospecharse una enfermedad biliar obstructiva

Grado y estadio

A principios de la década de los 90 se introdujo el concepto de determinar el grado y el estadio de las biopsias hepáticas con hepatitis crónica (5,6). Más tarde se aplicó el mismo criterio en otras enfermedades, como la esteatohepatitis no alcohólica (7). El grado valora la actividad de la enfermedad en función de la extensión de las necrosis celulares y la inflamación. El estadio determina la situación en que se halla un paciente determinado en el espectro de la enfermedad, desde su etapa inicial a la final, y se basa en general en la extensión de la fibrosis.

Valoración clinico-patológica

Una vez efectuada la descripción de las lesiones observadas en la biopsia y efectuado un diagnóstico histológico, es conveniente comprobar si existe compatibilidad entre este diagnóstico y la clínica del paciente, y si encajan los hallazgos clínicos con lo que se ha visto en la biopsia. A veces la falta de correlación obliga a un reexamen de la biopsia, que permite la rectificación del diagnóstico inicial, el hallazgo de cambios que habían pasado desapercibidos o al menos encontrar una justificación a la falta de correlación, como podría ser un cilindro pequeño o de situación subcapsular.

Precauciones

Hay que evitar interpretaciones erróneas de anomalías sin valor patológico, como las que se observan en la región subcapsular y los artefactos de la biopsia.

Región subcapsular. La región subcapsular suele poseer un elevado contenido en colágena de la que parten septos hacia el interior del parénquima y pueden inducir una impresión equivocada que se trata de una cirrosis hepática (8) (Fig 80).

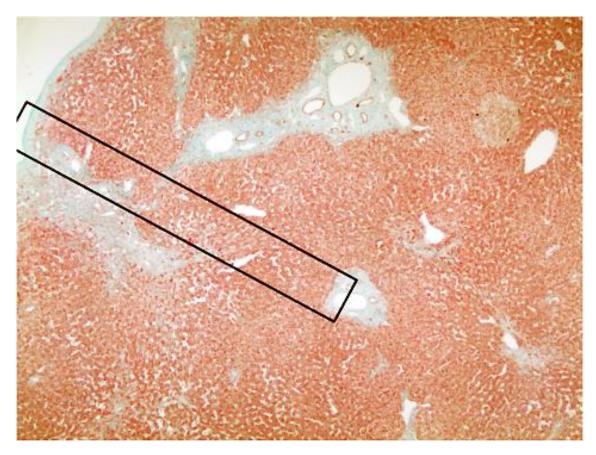


Figura 80. Región subcapsular

Un cililindro subcapsular puede evaluar erróneamente un exceso de fibrosis

<u>Artefactos.</u> En las biopsias quirúrgicas es corriente encontrar pequeños acúmulos de leucocitos polinucleares en las regiones centrolobulillares, en mayor número cuanto más larga ha sido la intervención antes de la obtención de la biopsia (9). Se denomina hepatitis quirúrgica (fig. 81).

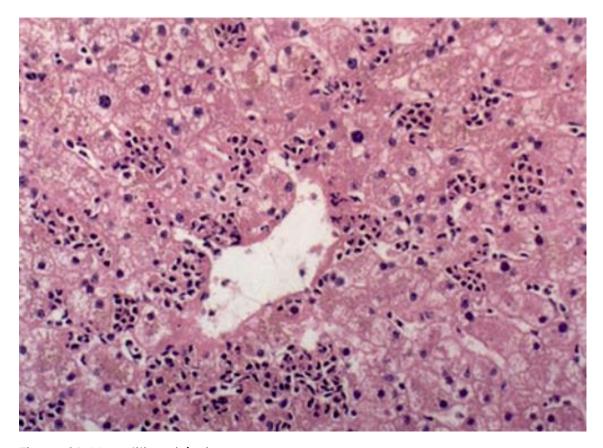


Figura 81. Hepatitis quirúrgica

A veces se ven diferencias en la coloración de la parte central del espécimen, donde las células son más claras, en relación a las partes más periféricas causados por un déficit de fijación.

Las biopsias quirúrgicas obtenidas con bisturí eléctrico muestran quemaduras en la zona de corte, consistentes en destrucción de las características citológicas, formación de espacios vacio.

Otros artefactos pueden ser causados por defectos en el corte con el micrótomo (excesivo grosor) o con la coloración de la preparación.

Variación interobservador

Una limitación importante del examen de la biopsia hepática es la variabilidad de interpretaciones que pueden alcanzar observadores distintos de la misma preparación histológica (10). En parte esta variación depende del grado de conocimiento en Histopatología hepática que tenga el que examina la biopsia, pero muy especialmente del número de biopsias hepáticas que debe interpretar de modo regular, así como el seguimiento que haga de los casos examinados con objeto de poder confirmar o modificar su interpretación inicial.

Error de muestra

Un espécimen de biopsia hepática viene a representar aproximadamente 1/50.000 del total del volumen del hígado, y por tanto es plausible que las lesiones presentes en el espécimen examinado no representen la totalidad de los cambios existentes en el hígado, especialmente en el caso de las lesiones que se distribuyen de manera irregular. Este fenómeno ocurre también en enfermedades difusas en las que se interpretaba, erróneamente, que las lesiones se distribuyen de modo uniforme en todo el hígado. Esto también ocurre en el caso de algunas alteraciones de la arquitectura hepática como en las cirrosis macronodulares. Este riesgo aumenta de manera inversamente proporcional al tamaño de la biopsia (11). Por consiguiente cuando mayor es el espécimen más oportunidades de no cometer errores en la valoración de los hallazgos histológicos, especialmente en la hepatitis C (12-15).

No existe consenso en cual debe ser el tamaño mínimo de un espécimen para que su interpretación histológica sea valorable. Algunos autores indican que el tamaño mínimo deberías ser de 2 cm. de largo i 1 mm. de ancho para minimizar los errores de muestra o que contuviera al menos 11 espacios porta completos (12). Colloredo et al (15) han demostrado que el tamaño de la biopsia influye en la gradación y el estadiaje de las hepatitis crónicas de etiología vírica. En las biopsias de pequeño tamaño (<1cm) se ve menos inflamación y fibrosis que en las biopsias de mayor tamaño (1.5 cm), y en éstas menos que en las de un tamaño igual o superior a 3 cm.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Bateman AC. Patterns of histological change in liver disease: my approach to "medical" liver biopsy reporting. Histopathology, 2007; 51: 585-96
- 2. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A et al. An appraisal of the histological assessment of liver fibrosis. Gut, 2006; 55: 569-78.
- 3. Allaire GS, Goodman ZG, Ishak KG et al. Talc in liver tissue of intravenous drug abusers with chronic hepatitis: a comparative study. Am J Clin Pathol, 1989; 92: 583-8.
- 4. Estruch R, Urbano Ispizua A, Bruguera M, et al. Detection by analysis of dispersion of x-ray energy of **silicone** particles in the liver of a patient in a dialysis program. Med Clin (Barc). 1985; 85: 25-7.
- 5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995; 22: 696–9.
- 6. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol, 1991; 13: 372-4.
- 7. Kleiner DE, Brunt EM. Van Natta M et al. Design and validation of a histologic scoring system for nonalcoholic fatty lñiver disease. Hepatology, 2005; 41: 1313-21.
- 8. Petrelli M, Scheuer PJ. Variation in subcapsular structure and its significance in the interpretation of wedge biopsies. J Clin Pathol., 1967; 20: 743-8.

- 9. Christoffersen P, Poulsen H, Skeie E. Focal liver cell necrosis accompanied by infiltration of granulocytes during operation. Acta hepatoesplenol, 1970; 17: 240-5.
- Petz D, Klauck S, Rohl FW et al. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. Virchows Arch., 2003; 442: 238-44.
- 11. Regev A, Bertho M, Jefferes LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol, 2002; 97: 2614-8.
- 12. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis, 2004; 24: 89-97.
- 13. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology, 2003; 38: 1449-57.
- 14. Scheuer PJ, Liver biopsy size matter in chronic hepatitis: bigger is better. Hepatology, 2003; 38: 1356-8.
- 15. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A et al. Impact of liver biopsy size on the histological evaluation of chronic hepatitis: the smaller the sample, the mildest the disease. J Hepatol, 2003; 39: 239-44.
- 16. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading, and staging. Hepatology, 1994; 19: 1513-20.
- 17. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol, 1995; 19: 1409-17.
- 18. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C,. Hepatology, 1994; 20: 15-20.

DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DE LAS LESIONES HISTOLOGICAS FUNDAMENTALES

INFLAMACION PORTAL

La inflamación portal es la característica esencial de las hepatopatías crónica, tanto en las hepatitis de cualquier etiología, como de las fases iniciales de las enfermedades colestásicas, como la cirrosis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP). En estas últimas, además de la inflamación, es prominente la alteración de los conductos biliares. También se halla presente en enfermedades agudas, como las hepatitis víricas o en el rechazo celular del injerto hepático.

El componente celular de la inflamación portal es básicamente linfocítico, al que pueden añadirse en menor grado otras líneas celulares, como eosinófilos, polinucleares y células plasmáticas. En algunas enfermedades malignas, como los linfomas, puede existir un infiltrado portal por células malignas que se puede confundir con una inflamación.

La inflamación puede estar restringida a los espacios porta, situación que también se ha denominado hepatitis portal, o asociarse con necrosis de los hepatocitos de la membrana limitante, con penetración del infiltrado inflamatorio en el parénquima adyacente al espacio porta, fenómeno denominado hepatitis periportal. Este fenómeno de daño periportal se había denominado antes necrosis erosiva periportal (píecemeal necrosis) (1), y actualmente recibe el nombre de hepatitis de interfase (2). Se considera que es un signo histológico de progresividad del daño hepático.

Sistemática diagnóstica

El examen de una biopsia hepática con inflamación de los espacios porta debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- a) ¿Es la inflamación portal el cambio histológico más destacado del espécimen que se examina? (Fig. 82),
- b) ¿La inflamación está restringida al espacio porta o se asocia a hepatitis de interfase?;
- c) ¿Es el componente celular del infiltrado portal mayoritariamente linfocítico o contiene otro tipo de células?;
- d) ¿Cómo están los conductos biliares, las arterias y las venas?,
- e) ¿Hay alteraciones en los lobulillos? y
- f) ¿Hay fibrosis asociada a la inflamación?
- a) Inflamación portal como elemento más destacado de la biopsia hepática. Debe pensarse en este caso en alguna de las enfermedades hepáticas incluidas en la tabla 1. La información clínica puede facilitar notablemente el diagnóstico.

Tabla 1. Enfermedades hepáticas asociadas con inflamación portal.

Hepatitis aguda, vírica o por fármacos
Hepatitis crónica, vírica, autoinmune o por fármacos
Cirrosis biliar primaria (estadio inicial)
Colangitis esclerosante primaria (estadio inicial)
Rechazo celular del trasplante hepático
Enfermedad del injerto contra el huésped
Enfermedad de Wilson
Hepatitis reactiva inespecífica

b) ¿Hay hepatitis de interfase?. La existencia de hepatitis de interfase sugiere enfermedad progresiva, ya sea una hepatitis crónica vírica o autoinmune, o una enfermedad colestásica, CBP o CEP, avanzada (Fig. 24). Debe tenerse en cuenta

que existe una excepción a esta regla, ya que la hepatitis A puede asociarse a necrosis periportal (3).

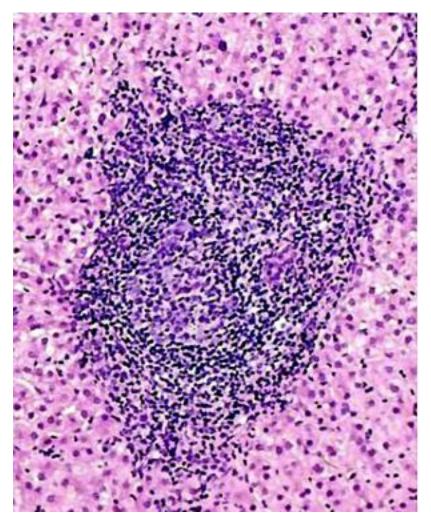


Figura 82. Portitis

La ausencia de hepatitis de interfase suele verse en enfermedades agudas (como la hepatitis vírica, el rechazo celular, o la enfermedad del injerto contra el huésped) o en enfermedades crónicas en fase inicial (tanto hepatitis crónicas como enfermedades colestásicas) o en las que cursan con escasa tendencia a la progresividad. Contrariamente, si la hepatitis de interfase contiene una reacción ductular (Reacción ductular) debe evocarse el diagnóstico de enfermedad biliar o de una enfermedad asociada a una necrosis hepatocelular extensa. La tinción con orceina puede ayudar a diferenciar ambas situaciones, ya que es a menudo positiva en el primer caso y negativo en el segundo. Cuando la hepatitis de interfase es inexistente el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI) es improbable (49).

c) Tipo de celularidad preferente. En primer lugar, debe comprobarse que las células del infiltrado portal son células inflamatorias y no neoplásicas. Si se tienen

dudas en examen de la preparación teñida con HE, debe procederse a efectuar tinciones para poblaciones linfocitarias, que podrían revelar la presencia de un linfoma (Figs. 83 y 84). En estos casos la población celular es muy homogénea y causa una expansión del tamaño de los espacios porta sin desbordar sus límites ni causar necrosis del parénquima periportal.

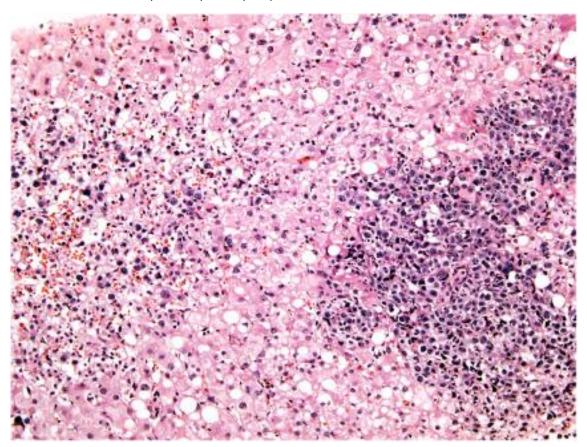


Figura 83. Linfoma no Hodgkin

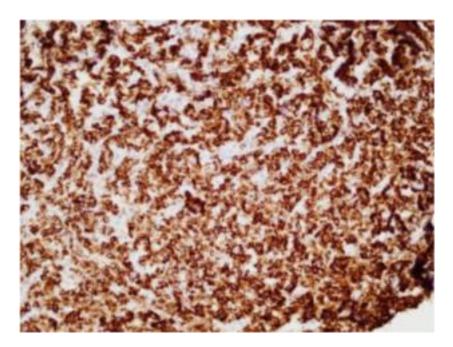


Figura 84. Linfoma no Hodkin. Tinciòn con CD20, para demostrar células B

El infiltrado linfocitario de carácter inflamatorio suele distribuirse de forma homogénea en el estroma portal. En ocasiones adopta un aspecto nodular, que es característico de la hepatitis crónica C (5) (Fig. 85). En un infiltrado inflamatorio portal debe examinarse si existe un número elevado de células no linfocíticas que puedan sugerir un diagnóstico específico (Tabla 2). Cuando hay un elevado número de eosinófilos deben considerarse los siguientes diagnósticos hepatitis por fármacos, CBP, rechazo celular, enfermedad eosinofílica, mastocitosis, arteritis, infección por larva migrans visceral o esquistosomiasis en la fase anterior a la formación de un granuloma alrededor del huevo del parásito. También se ve ocasionalmente en pacientes con hepatitis crónica C (6). Si hay un elevado número de polinucleares debe buscarse una enfermedad infecciosa bacteriana, como una pileflebitis o una colangitis ascendente, y si destaca el número de células plasmáticas debe evocarse el diagnóstico de HAI, de CBP, una infiltración por mieloma, o una colangitis esclerosante asociada a IgG4 (Fig. 86).

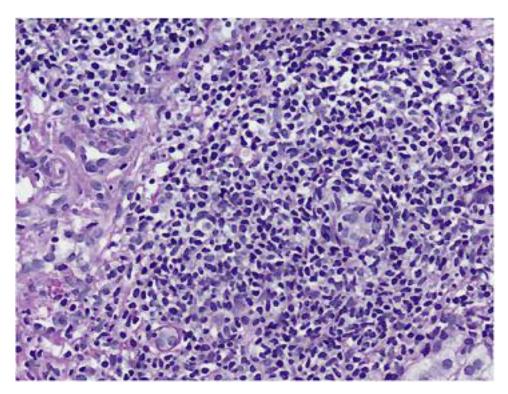


Figura 85. Folículo linfoide portal

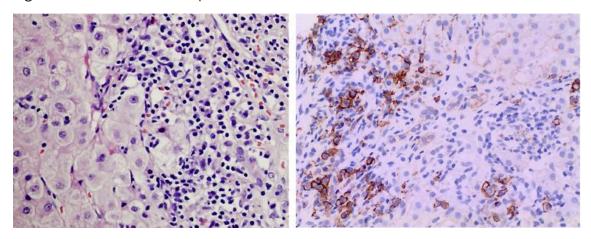


Figura 86. Células plasmáticas en la hepatitis de interfase

Para distinguir entre CBP y HAI como causas de un aumento del número de plasmáticas en el infiltrado portal, cuando las alteraciones propias de la CBP como la lesión de colangitis destructiva o presencia de un granuloma epitelioide en lugar del conducto biliar no se hallan presentes, se ha sugerido efectuar la tinción de las inmunoglobulinas que fabrican las células plasmáticas. Si hay más células positivas para IgM que para IgG el diagnóstico será CBP, mientras que si el número de células positivas para IgG supera al de células positivas para IgM el diagnóstico será HAI (7).

La presencia de macrófagos de citoplasma grande en el infiltrado portal sugiere una hepatitis previa, y usualmente se asocia a la presencia de macrófagos en los

lobulillos. No obstante, ante el hallazgo de un número elevado de macrófagos con ceroide en los espacios porta, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una enfermedad de Whipple si el paciente presenta un síndrome febril prolongado (8). También pueden hallarse en los espacios porta granulomas epitelioides. Las causas más comunes son la CBP y la sarcoidosis.

Tabla 2. Enfermedades en las que determinados tipos celulares se observan en cantidad superior a lo normal en el infiltrado inflamatorio portal.

Eosinófilos	Hepatitis tóxica (hipersensibilidad)
	Cirrosis biliar primaria,
	Rechazo celular post trasplante hepático
	Parasitosis (esquistosomiasis, larva migrans visceral)
	Enfermedad eosinofílica (eosinofilia
	sistémica, gastroenteri tis eosinofílica)
	Mastocitosis
	Arteritis
	Hepatitis crónica C
Plasmáticas	Mieloma
	Hepatitis autoinmune
	Cirrosis biliar primaria,
Polinucleares	Colangitis asociada a IgG4,
	Gammapatia monoclonal
	Colangitis ascendente (obstrucción biliar
	extrahepática),
	Pileflebitis
Macrófagos	Periarteritis nodosa,
	Resolución de hepatitis aguda
	Cirrosis biliar primaria (granuloma)
	Enfermedad de Whipple

d) Estado de vasos y conductos biliares. La existencia de daño en el epitelio de los conductos biliares, con o sin colangitis asociada, debe evocar el diagnóstico de una enfermedad biliar, CBP o CEP, de un rechazo celular o de una enfermedad del injerto contra el huésped, ya que en las hepatitis crónicas no se observan cambios en los conductos biliares.

En algunos casos podemos constatar ausencia de conducto biliar (<u>Ductopenia</u>), debido a la destrucción del conducto biliar nativo. En los pacientes con antecedente de trasplante hepático es indispensable examinar el estado de la pared de las ramas venosas portales, ya que su inflamación, denominada endotelialitis, permite efectuar el diagnóstico de rechazo celular. La existencia de arteritis de las ramas arteriales de los espacios porta es propia de las vasculitis.

e) ¿Hay alteraciones en los lobulillos? El examen de los lobulillos puede aportar información sobre la duración del proceso. Los cambios lobulillares son muy prominentes en las hepatitis agudas, víricas o causadas por fármacos. Se observa

en estos casos un pleomorfismo lobulillar causado por la coexistencia de distintas lesiones (Fig. 87), como degeneración hidrópica de los hepatocitos, cuerpos acidófilos, necrosis focales y infiltración sinusoidal (<u>Paciente con hepatitis aguda</u>). En cambio, en las enfermedades crónicas el daño lobulillar es menos aparente, especialmente falta el aspecto de movimiento lobulillar (*unrest*) que se observa en la hepatitis aguda.

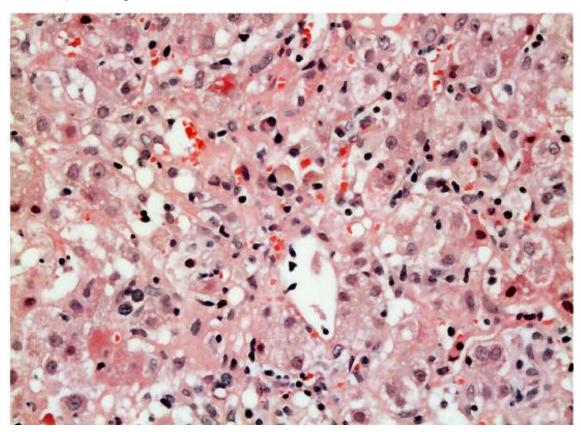


Figura 87. Hepatitis aguda

Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que puede existir simultáneamente signos de hepatitis lobulillar en presencia de daño portal crónico, como sucede en caso de reactivación de una hepatitis crónica por virus de la hepatitis B o C (9), o por el efecto hepatotóxico de algún fármaco, como se ha visto en pacientes con hepatitis crónica C que tomaban ibuprofeno (10). Cuando la inflamación portal se acompaña de infiltración sinusoidal por linfocitos sin necrosis hepatocelulares debe pensarse en una mononucleosis infecciosa o en una enfermedad linfoproliferativa. Si el paciente es de raza negra debe pensarse también en un síndrome de esplenomegalia tropical (11).

En la esteatosis hepática no alcohólica hay inflamación portal leve en cerca de dos terceras partes de los casos y acentuada en alrededor del 15 %. La inflamación portal se asocia a enfermedad progresiva (12).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Popper H. Changing concepts of the evolution of chronic hepatitis and the role of piecemeal necrosis. Hepatology, 1983; 3. 758–62
- 2. Czaja AJ, Carpenter HA. Histologic findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. Hepatology, 1997; 26: 459–66
- 3. Teixeira MR, Weller IV, Murray A et al. The pathology of hepatitis A in man. Liver, 1982; 2: 53-60.
- 4. Geller SA. Autoimmune hepatitis: Histopathology. Clinics Liver Dis., 2014; 3: 19-23.
- 5. Mosnier JF, Degott C, Marcellin P et al. The intrahepatic lymphoid nodule and its environment in chronic active hepatitis C: an immunohistochemical study. Hepatology, 1993; 17: 366-71.
- 6. Tarantino G, Cabibi D, Cammà C et al Liver eosinophilic infiltrate is a significant finding in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat, 2008; 15: 523-30.
- 7. Daniels JA, Torbenson M, Anders RA, Boitnott JK. Immunostaining of plasma cells in primary biliary cirrhosis. Am J Clin Pathol, 2009; 131: 243-9.
- 8. Saint-Marc Girandin, MF, Zafrani ES, Chaumette MT et al. Hepatic granulomas in Whipple's disease. Gastroenterology, 1984; 86: 753-6.
- 9. Sheen IS, Liaw YF, Lin DY et al. Acute exacerbations in chronic hepatitis C: a clinicopathologic and prognostic study. J Hepatol, 1996; 24: 525-31.
- 10. Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. Am J Gastroenterol, 1998; 93: 1563-5.
- 11. Singh RK-Hyperreactive malarial splenomegaly in expatriates. Travel Med Infect Dis. 2007; 5: 24-9.
- 12. Brunt EM, Fleiner DE, Wilson LA et al. Portal chronic inflammation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD Clinicopathologic correlations from the non-alcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatology, 2009; 49: 809-20.

FIBROSIS

La fibrosis hepática consiste en el depósito de fibras colágenas en los espacios porta o en los lobulillos o en ambos compartimentos (1). En la tabla 1 se señalan los distintos patrones de fibrosis. Por lo general la presencia de fibrosis portal y periportal indica enfermedad hepática crónica, ya sea de etiología vírica, alcohólica, biliar o de metabólica. Las células productoras de colágena son los fibroblastos portales y las células estrelladas sinusoidales, que se activan por mediadores solubles producidos por células activadas residentes en el hígado, como las células de Kupffer y las células inflamatorias que infiltran el hígado. Las citoquinas producidas por los linfocitos del infiltrado inflamatorio portal estimularían los fibroblastos portales y las producidas en las células de Kupffer

estimularían las células estrelladas. La extensión de la fibrosis se relaciona con la duración de la enfermedad (Tabla 2).

Fibrosis portal	Ensanchamiento fibroso de los espacios porta
Fibrosis periportal	Extensiones fibrosas que partiendo de los espacios porta se introducen en los lobulillos
Fibrosis biliar	Fibrosis periportal que une espacios porta vecinos respetando la situación central de las venas eferentes. En las zonas periportales las fibras colágenas se mezclan con colangiolos neoformados (reacción ductular)
Fibrosis periductal	Concéntrica alrededor de un conducto biliar portal
Fibrosis sinusoidal	La colágena estaría situada en los espacios de Disse en situación pericelular

Para su identificación conviene examinar una preparación teñida con alguna de las tinciones para colágena, como el tricrómico de Masson o el rojo sirio, o una tinción de plata para reticulina, ya que la tinción con HE no siempre revela la presencia de fibras colágenas en los sinusoides.

Tabla 2. Estadios de la fibrosis

- 1 Expansión homogéna de los espacios porta
- 2 Expansión irregular (fibrosis periportal)
- 3 Puentes fibrosos interportales o entre espacios porta y venas centerales
- 4 Cirrosis hepática

Sistemática diagnóstica

Fibrosis portal y periportal

En las biopsias que muestran fibrosis portal (y periportal) como la lesión histológica más destacada, se debe distinguir inicialmente si se trata de una enfermedad biliar o de una enfermedad de carácter hepatítico. Para ello además de la valoración del estado de los conductos biliares interlobulillares y del tipo de celularidad de los espacios porta, debe examinarse los lobulillos en busca de cambios que sugieran si el daño es biliar o hepatocelular. Es útil la tinción con orceína, ya que su positividad en forma de gránulos en de color negro en el citoplasma de hepatocitos periportales sugiere una enfermedad biliar crónica.

Fibrosis portal con inflamación pero sin daño de los conductos biliares. En estos casos el aumento de la colágena portal puede estar nítidamente delimitado del parénquima periportal o causar una irregularidad del contorno del espacio porta.

En otros casos se aprecian septos fibrosis que partiendo de espacios porta se introducen en el parénquima (Fig. 88).

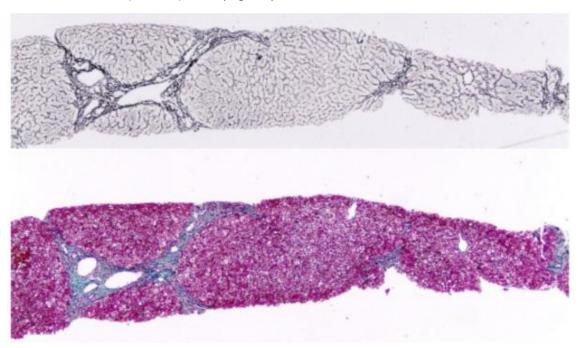


Figura 88. Fibrosis en puentes

El diagnóstico etiológico se puede basar en la naturaleza del infiltrado inflamatorio portal, en el estado de la región periportal y en los cambios lobulillares (Tabla 3)

Enfermedades	Características diasgnósticas
Hepatitis crónica vírica	Infiltrado linfocítico, necrosis focales lobulillares
Hepatitis autoinmune Hepatopatia alcohólica	Muchas células plasmáticas, especialmente en las areas de interfase Grasa y fibrosis sinusoidal lobulillar
Enfermedad de Wilson	Escasa inflamación, esteatosis y degeneración
Hemocromatosis	glucogénica nuclear
Esquistosomiasis	Hemosiderina hepatocitaria
Esclerosis hepatoportal	Granulomas portales, a menudo con restos del huevo del parásito
Déficit de alfa 1 antitripsina	Reducción del número de venas portales, megasinusoides paraportales
	Depósitos globulares PAS+D positivos en hepatocitos periportales o paraseptales

Fibrosis portal asociada a reacción ductular (Tabla 4). La observación de proliferación colangiolar periportal obliga a descartar en primer lugar una enfermedad biliar crónica. Para ello debe examinarse si los conductos biliares interlobulillares están presentes o existe ductopenia (<u>Ductopenia</u>) y si presentan cambios necroinflamatorios en el epitelio que sugieran una cirrosis bliar primaria o fibrosis periductal que sugiera una colangitis esclerosante La observación de trombos biliares en los lobulillos sugiere que la fibrosis portal es de causa biliar.

Tabla 4. Causas de fibrosis portal con reacción ductular

Colestasis crónica Mucoviscidosis (fibrosis quística) Hepatitis crónica Hepatopatia alcohólica Esteatohepatitis no alcohólica

Debe distinguirse la reacción ductular de otras lesiones asociadas a proliferación de conductos biliares, como la fibrosis hepática congénita y la microhamartomatosis biliar. La presencia de un elevado número de conductos biliares anómalos, de luces amplias, interconectados, sin reacción inflamatoria, en espacios porta grandes y fibrosos, que contienen venas hipoplásicas o que carecen de ramas venosas, mientras hay un exceso de ramas arteriales, es diagnóstico de fibrosis hepática congénita (2) (Tabla 5) (Fig 89). Los complejos de von Meyemburg (microhamartomas biliares) se localizan en la proximidad de un espacio porta y consisten en una proliferación de conductos biliares pequeños con luces dilatadas situadas en un estroma fibroso denso (3) (Fig. 36).

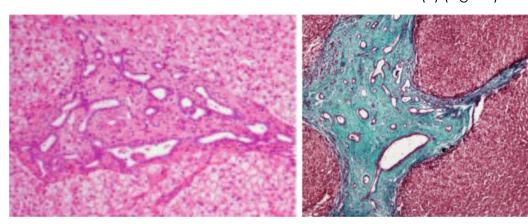


Figura 89. Fibrosis hepática congénita

Tabla 5. Características histológicas y clínicas de la fibrosis hepática congénita

Afectación portal universal

Numerosos conductos biliares dilatados en el estroma portal

Ausencia de inflamación y de lesiones hepatocelulares

Membrana limitante intacta

Hipertensión portal

Pruebas hepáticas normales

Una causa de fibrosis portal con aumento del número de conductos biliares es la mucoviscidosis (4). La presencia de un material eosinofílico en la luz de algunos conductos biliares es específica de esta enfermedad, pero se ve muy raramente. Se distingue de la bilis porque se tiñe con la tinción de PAS (Fig. 90). Es frecuente la existencia de esteatosis y en algunos casos se observa ausencia de rama venosa portal con presencia de hiperplasia nodular regenerativa.

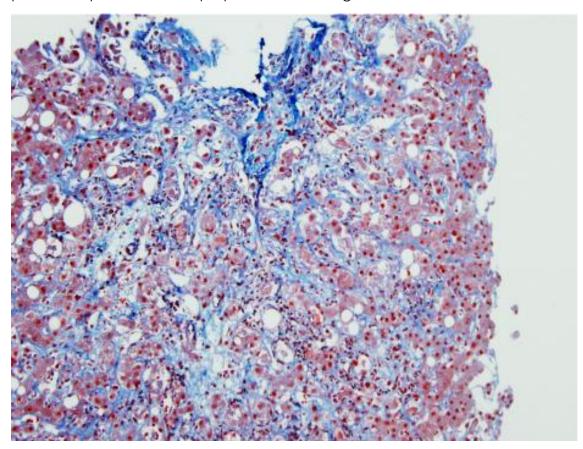


Figura 90. Fibrosis sinusoidal centrolobulillar

La presencia de reacción ductular en las esteatohepatitis no alcohólicas es un signo que sugiere fibrosis progresiva (5).

Fibrosis portal con ductopenia. La ausencia de conducto biliar obliga a pensar en las enfermedades que se asocian a destrucción de los conductos biliares

interlobulillares, como la cirrosis biliar primaria, síndrome de Alagille, ductopenia por fármacos y la ductopenia idiopática del adulto (<u>Ductopenia</u>).

Fibrosis lobulillar.

En ocasiones la fibrosis es más destacada en las áreas centrolobulillares o se sitúa de manera irregular en el hígado sin una topografía especial.

Fibrosis de las áreas centrolobulillares. Traduce la reparación cicatricial de lesiones necróticas previas, como sucede en ciertas hepatopatias alcohólicas (6) o en la congestión hepática crónica (Fig. 90).

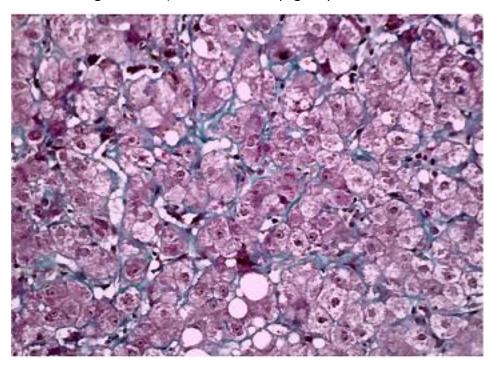


Figura 91. Fibrosis sinusoidal con grasa

Fibrosis sinusoidal. El diagnóstico etiológico se debe buscar entre las enfermedades que se asocian a esta lesión (Tabla 6).

Localización y etiología	Características asociadas
Centrolobulillar	
Alcohol	Generalmente asociada a esteatosis
EHNA	Siempre asociada a esteatosis
Congestión pasiva	Dilatación sinusoidal
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Hipertrofia de células estrelladas, venas
(azatioprina, oxaliplatino) (7)	centrolobulillares, a menudo obliteradas
Panacinar	
Intoxicación por vitamina A (8)	Hipertrofia de células estrelladas
Fármacos: amiodarona, metotrexate (9)	
Distrofia miotónica (10)	Ausencia de lesiones necroinflamatoprias
Diabetes mellitus (11)	
Púrpura trombocitopénica (12)	
Metaplasia mieloide (13)	Hematopoyesis extramedular
Toxicidad por cloruro de vinilo (14)	
Enfermedad de Crohn (15)	
Periportal	
Hepatitis colestásica fibrosante (16)	Colestasis, degeneración hidrópica
(VHB, VHC)	hepatocelular

Cuando se reconoce la fibrosis sinusoidal puede seguirse la siguiente sistemática en función de los hallazgos histológicos asociados a la fibrosis.

En presencia de cambios de enfermedad hepática. Cuando se ve inflamación portal o lesiones necroinflamatorias lobulillares debe considerarse que la fibrosis sinusoidal es una manifestación más del daño hepático causado por virus, alcohol, un agente tóxico o un síndrome metabólico, que son las causas más comunes de fibrosis sinusoidal. La presencia de los cambios morfológicos causados por estos agentes facilitará el reconocimiento de la etiología de la fibrosis sinusoidal.

El patólogo deberá buscar si hay inflamación portal con hepatitis de la interfase, que sugiere una hepatitis crónica vírica (Inflamación portal) o la presencia de grasa macrovacuolar (Fig. 91) y degeneración hidrópica de los hepatocitos centrolobulillares para evocar una esteatohepatitis no alcohólica (Esteatosis) o una hepatitis alcohólica (Paciente alcohólico crónico).

<u>Si existe dilatación sinusoidal</u>. La combinación de dilatación sinusoidal de las regiones centrolobulillares con fibrosis sinusoidal constituye el substrato histológico del síndrome de obstrucción sinusoidal (17) (Fig. 92) secundario al efecto tóxico de las infusiones que contienen alcaloides del Senecio y la Crotalaria (18) o algunos fármacos, como la azatioprina (19) o el oxaliplatino (7). Con frecuencia se asocia a fenómenos congestivos en las áreas con dilatación sinusoidal.

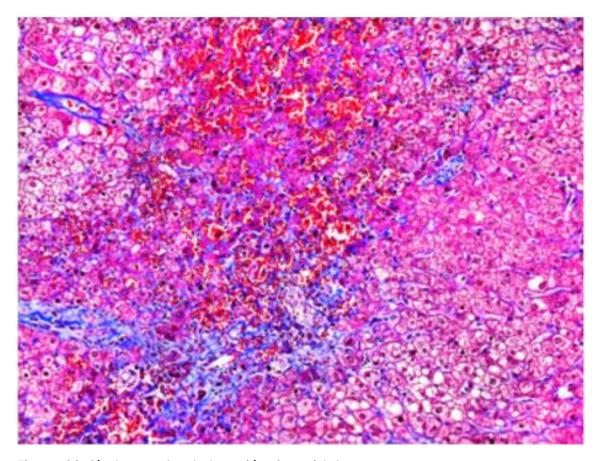


Figura 92. Síndrome de obstrucción sinusoidal.

<u>Fibrosis sinusoidal como única lesión histológica</u>. Es una situación infrecuente que se ha observado en la diabetes mellitus tipo 2 (11) (Fig. 93) y algunas enfermedades hematológicas, como la metaplasia mieloide (MM) (13) o la púrpura trombocitopénica (12). La MM es de más fácil reconocimiento porque suelen verse focos de hematopoyesis extramedular en los sinusoides. La fibrosis se atribuye a la activación de células estrelladas por factores liberados por plaquetas anómalas en el caso de la MM y por las plaquetas destruidas en la púrpura trombocitopénica.

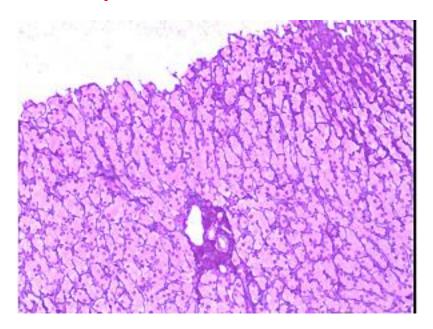


Figura 93. Fibrosis sinusoidal

También debe tenerse en cuenta la posibilidad de consumo excesivo de preparados de vitamina A (8,20) como causa de la fibrosis sinusoidal. En estos casos es notable la hipertrofia de células de Ito (Fig. 94). El diagnóstico se confirma por el antecedente de consumo de dosis muy elevadas de vitamina A y/o por la autofluorescencia de las preparaciones por congelación. Se ha descrito un caso de enfermedad de Crohn con fibrosis pericelular masiva (15).

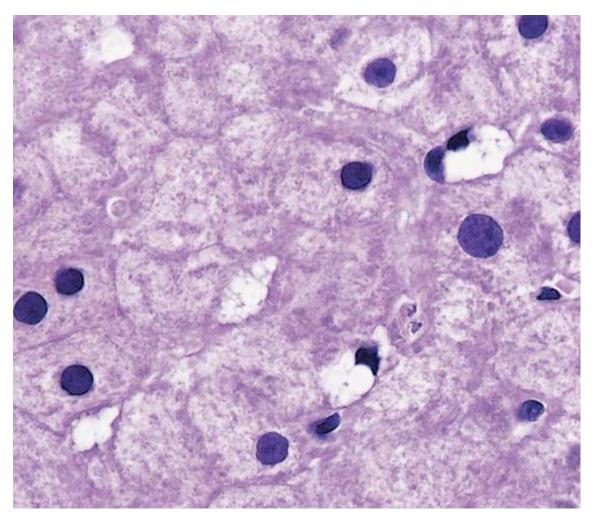


Figura 94. Células de Ito (células estrelladas) hipertróficas gráficas que contienen vacuolas grasas

<u>Fibrosis sinusoidal en niños</u>. En la tabla 7 se indican las enfermedades que más comúnmente se acompañan de fibrosis sinusoidal en los niños. Usualmente las demás lesiones histológicas facilitan el diagnóstico, las células claras en la glucogenosis (<u>Hepatocitos con citoplasma claro</u>), o la presencia de macrófagos cargados de material lipídico en la enfermedad de Gaucher (cerebrósidos) (Fig. 46) o de Nieman Pick (esfingomielina) (21,22) (Fig. 47). La cirrosis infantil de la India, que ocasionalmente se ha descrito en pacientes de otros continentes, se caracteriza por cambios similares a los de la hepatitis alcohólica, como *ballooning* de hepatocitos, infiltración por polinucleares, y fibrosis pericelular, de la que difiere por la habitual ausencia de vacuolas de grasa (23). Es característica en esta enfermedad la presencia de gránulos de metalotioneina en los hepatocitos que se identifican en la tinción de orceina (24).

Tabla 7. Causas de fibrosis sinusoidal en niños

Glucogenosis tipos 3 y 4 (25) Enfermedad de Niemann Pick (22) Enfermedad de Gaucher (21) Sífilis neonatal (26) Cirrosis infantil de la India (23)

<u>Fibrosis focal</u>. Algunas prolongaciones fibrosas de una hiperplasia nodular focal pueden confundirse con un espacio porta porque suelen acompañarse de reacción ductular, y presencia ocasional de hialina de Mallory, así como tinción positiva de la orceina (Fig.95). Un área fibrosa lobulillar de aspecto redondeado puede corresponder a granulomas hialinizados o a un infarto curado.

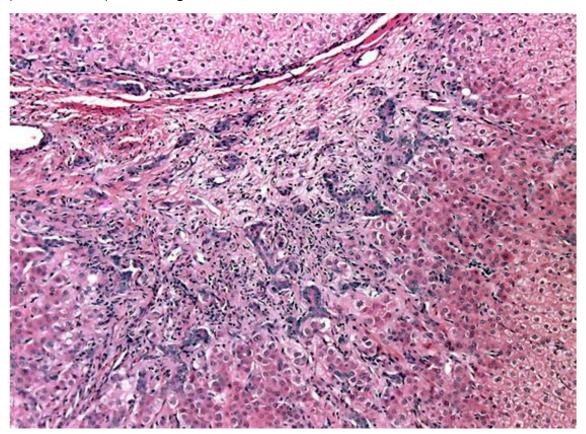


Figura 95. Reacción ductular en la interfase de un septo fibroso en una hiperplasia nodular focal

Otros depósitos de colágena

<u>Fibrosis tumoral</u>. Algunos tumores hepáticos, primarios, como el carcinoma hepatocelular fibrolamelar, el carcinoma hepatocelular escirroso, el colangiocarcinoma y el hemagioendotelioma epitelioide, poseen un estroma fibroso, asi como numerosas metástasis hepáticas (<u>Tumores hepáticos</u>).

<u>Fibrosis subcapsular</u>. Cuando el espécimen de biopsia se ha obtenido de una zona subcapsular puede verse fibrosis, que està conectada con la cápsula de Glisson, y que no posee ningún significado diagnóstico (27).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Germani G, Hytiroglou P, Fotiadu A et al. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. Semin Liver Dis, 2011; 31: 82-90.
- 2. Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis? Histopathology, 1992; 20: 465-77.
- 3. Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies. Mod Pathol. 1996; 9: 233-7.
- 4. Lindblad A, Glaumann H, Strandviks KS. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. Hepatology, 1999; 30: 1151-8
- 5. Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE et al. Progressive fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. Gastroenterology, 2007; 133: 80-90.
- 6. Edmonson HA, Peters RL, Reynolds TB et akl. Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. A recognizable clinical syndrome. Ann Intern Med, 1963; 59: 646-7
- 7. Arotçarena R, Cales V, Berthelemy P et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy. Gastroenterol Clin Biol, 2006; 30: 1313-6.
- 8. Verneau A, Rosenbaum J, Zafrani ES et al. Fibrose hépatique et hypertension portales dans l'intoxication par vitamine A. Gastroenterol Clin Biol, 1984; 8: 121-8.
- 9. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. Am J Med. 1991; 90: 711-6
- 10. Poynard T, Bedossa P, Naveau S, Lemaigre G, Martin ED, Chaput JC Perisinusoidal cells (Ito-cells) enlargement in a family with myotonic dystrophy. Liver. 1989; 9: 276-8
- 11. Harrison SA, Brunt EM, Goodman ZD, Di Bisceglie AM. Diabetic hepatosclerosis: diabetic microangiopathy of the liver. Arch Pathol Lab Med., 2006; 130: 27-3
- 12. Lafon ME, Bioulac-Sage P, Grimaud JA et al. Perisinusoidal fibrosis of the liver in patients with thrombocytopenic purpura. Virchows Archiv A 1987; 411: 553-9.
- 13. Degott C, Capron JP, Bettan L et al. Myeloid metaplasia, perisinusoidal fibrosis, and nodular regenerative hyperplasia of the liver. Liver, 1985; 5: 276-81
- 14. Sherman M. Vinyl chloride and the liver. J Hepatol. 2009; 51: 1074-81
- 15. Bosma A, Meuwissen SGM, Stricker BH, Brouwer A. Massive pericellular collagen deposition in the liver of a young female with severe Crohn's disease. Histopathology, 1989; 14: 81-90.

- 16. Xiao SY, Lu L, Wang HL Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum, diagnosis and pathogenesis. Int J Clin Exp Pathol. 2008; 1:396-402.
- DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Dis, 2002; 22: 27-41
- 18. Chen Z, Huo JR. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaldois in herbal preparations. Neth J Med. 2010; 68: 252-60.
- 19. Jacobi AM, Feist E, Rudolph B. et al. Sinusoidal dilatation: a rare side effect of azathioprine. Ann Rheumat Dis., 2004; 63: 1702-3.
- 20. Guarascio P, Portmannn B, Visco G, Williams R. Liver damage with reversible portal hypertension from vitamin A intoxication: demonstration of Ito cells. J Clin Pathol, 1983; 36: 769-7.
- 21. James SP, Stromeyer FW, Chang C et al. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. Gastroenterology, 1981; 80: 126-33.
- 22. Tassoni JP Jr, Fawaz KA, Johnston DE. Cirrhosis and portal hypertension in a patient with adult Niemann-Pick disease. Gastroenterology. 1991;100:567-9.
- 23. Lefkowitch JH, Honig CL, King ME, et al. Hepatic copper overload and features of Indian childhood cirrhosis in an American sibship. N Engl J Med., 1982; 307: 271-7.
- 24. Tanner MS, Portmann B, Mowat AP. Increased hepatic copper concentration in Indian childhood cirrhosis. Lancet, 1979; 1: 1203-5.
- 25. McAdams AJ, Hug G, Bove KE. Glycogen storage disease, type I to X: criteria for morphological diagnosis. Huim Pathol., 1974; 5: 463-87
- 26. Wright DJ, Berry CL. Letter: Liver involvement in congenital syphilis. Br J Vener Dis. 1974; 50: 241.
- 27. Petrelli M, Scheuer PJ. Variation in subcapsular liver structure and its significance in the interpretation of wedge biopsies. J Clin Pathol. 1967; 20: 743-8.

NECROSIS CONFLUENTES

Reciben el nombre de necrosis hepatocelulares confluentes las que afectan áreas extensas de los lobulillos hepáticos. Según su localización topográfica se clasifican en centrolobulillares, periportales, mediozonales, en puentes (porta-porta o portavena central) o de situación no zonal.

Sistemática diagnóstica

En caso de detectar necrosis confluentes en una biopsia hepática deben valorarse los siguientes elementos para alcanzar el diagnóstico: tipo celular preferente, si existe una delimitación clara con el parénquima sano vecino, su localización topográfica, el estado del resto del parénquima hepático, si se

acompaña de otros elementos, como congestión, colestasis o fibrosis, y también la indicación por la que se ha efectuado la biopsia hepática. A continuación, se describen las distintas causas de los patrones histológicos en los que se pueden subdividir la necrosis confluentes (Tabla 1).

Centrolobulillar hemorrágica	Síndrome de obstrucción sinusoidal Síndrome de Budd Chiari Hígado cardiaco
Centrolobulillar coagulativa	Shock Síndrome del golpe de calor Trombosis arteria hepática Toxicidad por paracetamol
Centrolobulillar inflamatoria	Hepatitis aguda, vírica o tóxica Hepatitis autoinmune Rechazo celular de trasplante hepático
Centrolobulillar con esteatosis	Esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica Intoxicación por <i>Amanita Phalloides</i> Toxicidad por tetracloruro de carbono
Mediozonales	Fiebre amarilla Fiebres hemorrágicas (hantavirus, dengue) Shock
Periportal	Eclampsia
No zonales (coagulativa)	Infecciones (herpes simple, adenovirus, Cocksakie, <i>P. carinii, Actinomices, Candida, Fasciola</i>) Linfoma de células T

- 1. Necrosis centrolobulillar hemorrágica. Se caracteriza por la coexistencia de focos hemorrágicos alrededor de las venas centrolobulillares y desaparición de los hepatocitos en estas áreas (Fig. 96). Está causada por una obstrucción al drenaje venoso del hígado, y puede ser causado por una obliteración aguda de las venas centrolobulillares, como ocurre en el síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva) o a un nivel más alto, obnstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd Chiari) o fallo del corazón derecho (por insuficiencia cardiaca o por pericarditis).
- 2. Necrosis centrolobulillar coagulativa. La degeneración coagulativa de los hepatocitos, sin apenas reacción inflamatoria, o solo por polinucleares (Fig 97). se relaciona con estados de hipoperfusión, que pueden responder a causas

muy diversas, como shock posthemorrágico o cardiogénico (infarto de miocardio), síndrome del golpe de calor (1), o trombosis de la arteria hepática después de un trasplante hepático (<u>Transplantado hepático con alteración de las pruebas hepáticas</u>). También es el substrato histológico de la toxicidad por paracetamol (2) (Fig. 3).

- 3. Necrosis centrolobulillar inflamatoria. Consiste en necrosis de grupos de hepatocitos situados alrededor de venas centrolobulillares, de aquí el término que también recibe de perivenulitis centrolobulillar, asociada a un infiltrado inflamatorio, generalmente linfocítico (Fig 98). Puede ocurrir en hepatitis agudas, víricas o tóxicas, en hepatitis autoinmunes de inicio agudo (3) y en el rechazo celular del trasplante hepático (4). En caso de trasplante hepático la presencia de perivenulitis se interpreta como indicativa de un rechazo celular grave (5), y puede verse en cualquier momento después de efectuado el trasplante (6). En los casos de etiología tóxica las áreas de necrosis suelen estar bien delimitadas respecto al parénquima sano y se asocian a poca reacción inflamatoria portal (Fig. 99).
 - El diagnóstico de HAI de inicio agudo es a veces difícil, ya que la necrosis centrolobulillar puede presentarse sin la reacción inflamatoria portal característica de esta enfermedad (7) y pueden cursar sin hipergammaglobulinemia ni la presencia de autoanticuerpos (8). Debe sospecharse por la presencia de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio (3).
- 4. Necrosis centrolobulillar con esteatosis. La causa más corriente de necrosis centrolobulillar y depósito de grasa es la esteatohepatitis, que puede ser alcohólica o no alcohólica (<u>Esteatosis</u>). La necrosis centrolobulillar con esteatosis en los hepatocitos viables, no asociada a reacción inflamatoria, obliga a pensar en toxicidad por tetracloruro de carbono, por paracetamol o por Amanita phalloides.
- 5. Necrosis mediozonales. Se han descrito en la fiebre amarilla, en infecciones por hantavirus responsables de fiebres hemorrágicas (9) y también en pacientes que han presentado daño hepático después de un shock (10). En esta última circunstancia generalmente se aprecian necrosis confluentes en otras áreas del espécimen. En caso de la fiebre amarilla la necrosis se acompaña de una notable reacción inflamatoria y un gran número de cuerpos de Councilman, mientras que en el shock es de naturaleza isquémica.
- 6. Necrosis confluentes no zonales. La causa más frecuente son infecciones por hongos o por virus (Tabla 1). Las tinciones con PAS y Plata metenamina pueden permitir la detección de un hongo responsable de la necrosis (Candida, P. carinii, Aspergillus, Actinomices) (Fig. 100). Deben examinarse cuidadosamente en la preparación teñida con HE los márgenes de las áreas de necrosis para ver si hay núcleos con inclusiones vírales (herpes) (Figs. 28). En

- caso afirmativo debería confirmarse el diagnóstico identificando con técnicas inmunohistoquímicas el agente responsable.
- 7. Necrosis confluentes con eosinófilos. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se trate de una hepatitis tóxica por mecanismo inmunoalérgico (síndrome DRESS) o de una lesión asociada a un síndrome hipereosinofílico (11). En la infección por Fasciola hepatica pueden verse áreas de necrosis que incluyen eosinófilos y cristales de Charcot Leyden, delimitadas por histiocitos en empalizada (12) (Fig.101).
- 8. Necrosis periportales con depósito de fibrina sinusoidal. Constituye la lesión característica de la lesión hepática asociada a la eclampsia (Fig. 43).

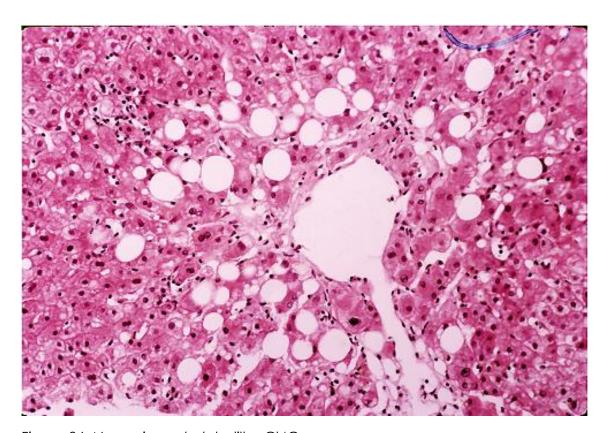


Figura 96. Necrosis centrolobulillar CI4C

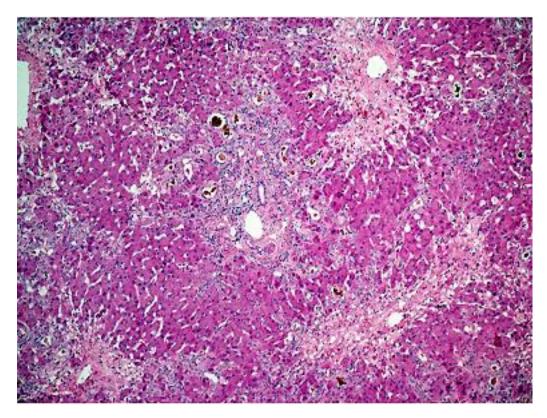


Figura 97. Necrosis confluente coagulativa

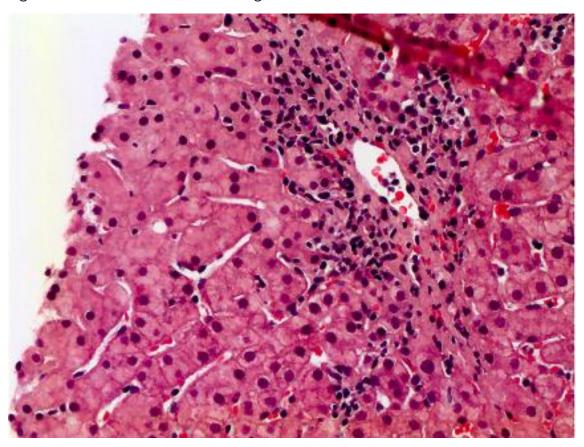


Figura 98. Necrosis perivenular

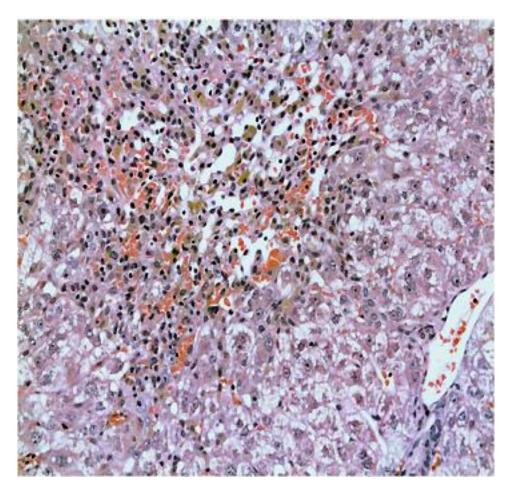


Figura 99. Necrosis central bien delimitada

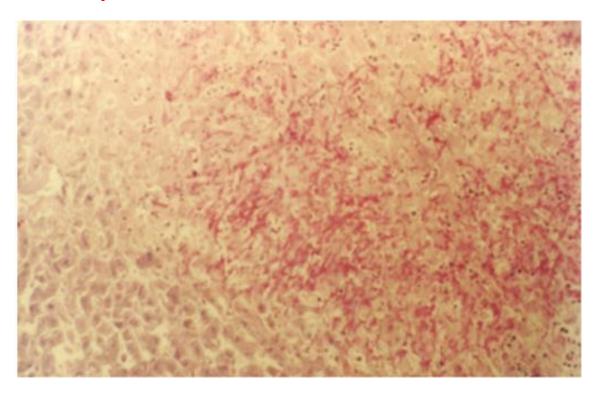


Figura 100. Absceso por Candida (PAS)

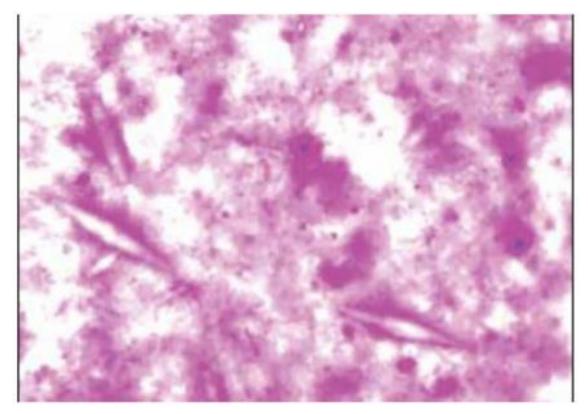


Figura 101. Cristales de Charcot Leiden (Fasciola)

BIBLIOGRAFIA

- 1. Sort P, Mas A, Salmeron JM, Bruguera M, Rodés J. Recurrent liver involvement in heatstroke. Liver, 1996; 16: 335-7.
- 2. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007; 11: 525-48.
- 3. Misdraji J, Thiim M, Graeme-Cook FM. Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis. Am. J Surg Pathol, 2004; 28: 471-8.
- 4. Hubscher SG. Central perivenulitis: A common and potentially important finding in late posttrasplant liver biopsies. Liver Transplan 2008; 14: 596-2008
- 5. Hassoun Z, Shah V, Lohse CM et al. Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: association with acute cellular rejection and impact on outcome. Liver Transpl., 2004; 10: 480-7.
- 6. Hübscher SG. Central perivenulitis: a common and potentially important finding in late posttransplant liver biopsies Liver Transpl. 2008; 14:596-600.
- 7. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. J Clin Pathol, 2006; 59: 246-9.
- 8. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen in indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. J Gastroenterol, 2008; 43: 951-8.
- 9. Elisaf M, Stefanaki S, Repanti Met al. Liver involvement in hemorrhagic fever with renal syndrome. J Clin Gastroenterol, 1993; 17: 33-7.
- 10. Monte SM de la, Arcidi JM, Moore GW, Hutchins GM. Midzonal necrosis as a pattern of hepatocellular injury after shock. Gastroenterology, 1984; 86: 627-31,
- 11. Ung KA, Remotti H, Olsson R. Eosinophilic hepatic necrosis in hypereosinophilic syndrome. J Clin Gastroenterol, 2000; 31: 323-7.
- 12. Acosta-Ferreira W, V., Ercelli-Retta J, Falconi LM et al. Fasciola hepatica human infection. Histopathological study of sixteen cases. Virchows Arch, 1979; 383; 319-27.

COLESTASIS DEL ADULTO

En este capítulo se expone la sistemática diagnóstica en las biopsias en que la presencia de colestasis es un cambio histológico destacado. Colestasis es para los patólogos, la presencia de pigmento biliar visible en el espécimen de biopsia, localizado en el citoplasma de los hepatocitos (colestasis hepatocelular), en la luz de los canaliculos biliares (colestasis canalicular), o de los colangiolos (colestasis colangiolar). En ocasiones se identifica en forma de bilis extravasada por ruptura de un conducto biliar (lagos biliares).

Muchos pacientes con colestasis, especialmente las de origen extrahepático, se diagnostican mediante métodos de imagen, ecografía y colangio-resonancia,

por lo que el patólogo se enfrenta habitualmente solo con la necesidad de reconocer la causa de las colestasis intrahepáticas. La mayoría de ellas son debidas alteraciones metabólicas complejas que ocurren en los hepatocitos que producen una bilis anormal, más espesa, que se detiene en los canalículos, especialmente de las regiones centrolobulillares (1).

El aumento de los enzimas de colestasis, fosfatasas alcalinas y GGT, representa una indicación de biopsia hepática cuando no se ha alcanzado el diagnóstico clínico y se ha podido descartar su naturaleza extrahepática. Su objetivo es distinguir si la causa de la colestasis es una interferencia en el flujo biliar por alguna alteración funcional o anatómica del árbol biliar (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de colestasis intrahepática en adultos

Disfunción hepatocelular

Hepatitis aguda (vírica o tóxica)

Colestasis gravídica

Colestasis familiares (genéticas)

Colestasis recurrente benigna

Colestasis paraneoplásicas

Nutrición parenteral total

Sepsis

Enfermedades vasculares (hepatopatía congestiva)

Enfermedades de los pequeños conductos biliares

Cirrosis biliar primaria

Colangitis esclerosante primaria

Rechazo del injerto hepático: agudo, crónico

Enfermedad del injerto contra el huésped: agudo, crónico

Ductopenia idiopática del adulto

Colangiopatía por fármacos

Sarcoidosis

Colangitis esclerosante secundaria (litiasis intrahepática, colangiopatía isquémica, colangitis infecciosa)

Enfermedades de los grandes conductos intrahepáticos

Colangiocarcinoma

Litiasis intrahepática

Diagnóstico histológico de la colestasis

La colestasis se define en_examen de la biopsia por la presencia de pigmento biliar en forma de trombos biliares de color verdoso en la tinción con HE en la luz de canalículos biliares dilatados, de localización centrolobulillar en las colestasis de instauración reciente y que alcanza la zona periportal en las más antiguas (Fig. 102). El pigmento biliar puede también localizarse en el citoplasma de hepatocitos y de las células de Kupffer, de los conductos biliares o de los colangiolos.

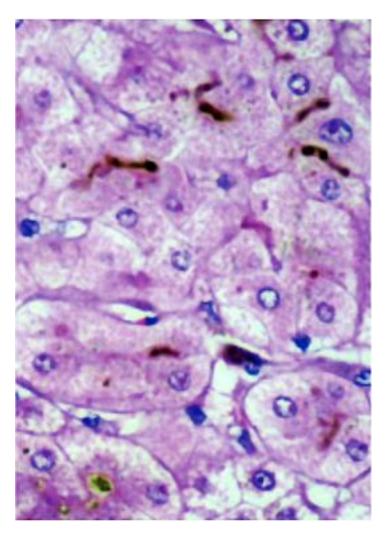


Figura 102. Bilis canalicular

La colestasis hepatocelular puede confundirse con el depósito de lipofuscina si no se ven trombos biliares. Para distinguirla puede examinarse una tinción de Perls en la que la bilis posee un color amarillo. En la tinción de PAS con diastasa la lipofuscina se reconoce por su color rojizo. El pigmento biliar se distingue de los depósitos de protoporfirina, que aparecen en la misma localización que el pigmento biliar en la protoporfiria eritropoyética, porque ésta tiene un color marrón, y posee una fluorescencia característica en forma de cruces de Malta (Fig.68).

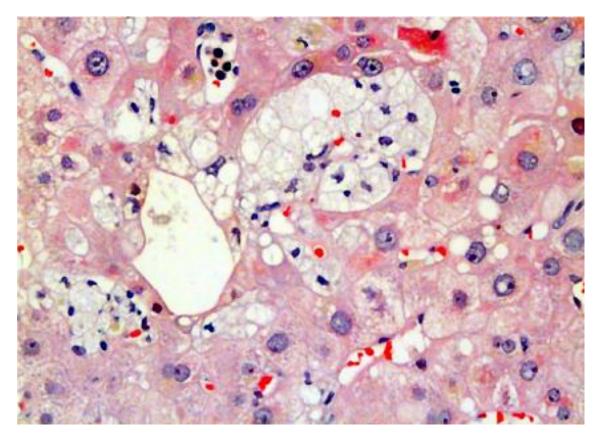


Figura 103. Células xantomatosas

En algunos casos con colestasis no se reconoce pigmento biliar en la biopsia, pero se aprecian cambios sutiles que sugieren este diagnóstico, como las rosetas colestásicas (Fig. 18).

Es frecuente la observación en los lobulillos de grupos de células seudoxantomatosas, que son células de Kupffer de citoplasma claro debido a la acumulación de colesterol que no ha podido ser eliminado con la bilis (Fig. 103).

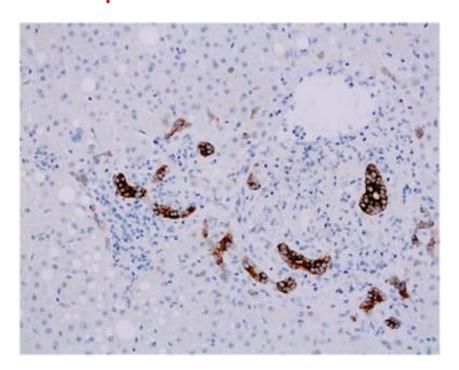


Figura 104. Reacción ductular típica

La colestasis es la única lesión presente en la biopsia hepática en las colestasis puras (o simples) (Tabla 2) o se asocia a otras alteraciones, que están en relación con la causa de la colestasis, como son la inflamación portal con lesión del epìtelio biliar o la ausencia de conductos biliares interlobulillares. En la colestasis crónica puede haber fibrosis, que va de una expansión fibrosa de punto de partida portal hasta una cirrosis establecida. En los casos con cirrosis se observa con frecuencia una clarificación del citoplasma de los hepatocitos periportales y paraseptales que recibe el nombre de colatoestasis y es debida al efecto detergente de las sales biliares retenidas (Fig. 30). Algunas de estas células con citoplasma claro contienen hialina de Mallory. La tinción de orceína puede teñir en forma de gránulos de color negro, en los hepatocitos de las zonas periportales o paraseptales, la metalotioneina que es la proteína citoplasmática a la que se fija el cobre retenido en las colestasis crónicas.

Tabla 2. Causas de colestasis simple

Colestasis recurrente benigna

Embarazo

Postoperatorio

Sepsis

Leptospirosis icterohemorrágica

Colestasis recurrente benigna

Neoplasia extrahepática: enfermedad de Hodgkin, cáncer de próstata o de riñón

Fármacos: estrógenos, sales de oro, anabolizantes

Síndrome de isquemia-reperfusión

Sistemática diagnóstica

Descartar una colestasis extrahepática. A pesar de que no se haya demostrado una dilatación de la vía biliar en una exploración de imagen anterior a la biopsia hepática, ecografia o colangio-resonancia, conviene que el patólogo se asegure siempre de que no pueda tratarse de una colestasis obstructiva (Tabla 3). Las alteraciones histológicas en la colestasis extrahepática de instauración reciente es un edema de los espacios porta con proliferación de conductos biliares bien formados en el interior y en los márgenes (reacción ductular típica) (Fig. 104). La tinción de la citoqueratina 7 facilita su reconocimiento (2). La presencia de neutrófilos en el infiltrado portal y especialmente en la luz de conductos biliares intralobulillares sugiere el diagnóstico de colangitis ascendente, que de modo habitual responde a un obstáculo extrahepático.

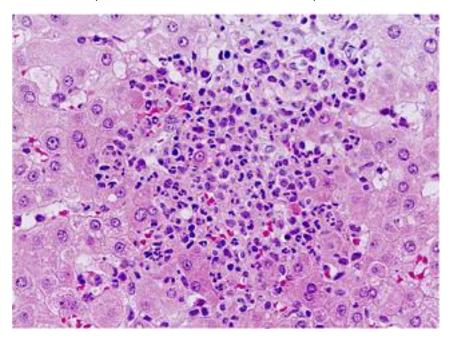


Figura 105. Microabsceso portal en caso de colangitis ascendente

Si se observa un lago biliar se refuerza la hipótesis diagnóstica de obstrucción biliar extrahepática (Fig. 32). Los lagos biliares traducen la ruptura de algún conducto biliar interlobulillar debido al aumento de la presión intraluminal causada por el aflujo de bilis y la ausencia de drenaje biliar.

Tabla 3. Cambios histológicos que sugieren una obstrucción extrahepática al flujo biliar

Edema portal con infiltración celular formada por linfocitos y polinucleares Reacción ductular típica (proliferación de conductos biliares portales) Colangitis bacteriana Lagos o infartos biliares

Fibrosis portal y periportal (solo presente en casos de duración prolongada)

En la obstrucción biliar extrahepática de larga duración existe fibrosis expansiva portal con tendencia a la conexión de espacios porta entre si por septos fibrosos en los que se aprecia una proliferación colangiolar. En estos casos es posible reconocer la arquitectura hepática porque las áreas centrolobulillares se

mantienen intactas y pueden reconocerse por la presencia de la vena centrolobulillar. El grado extremo de esta situación es la cirrosis biliar secundaria (Fig. 106).

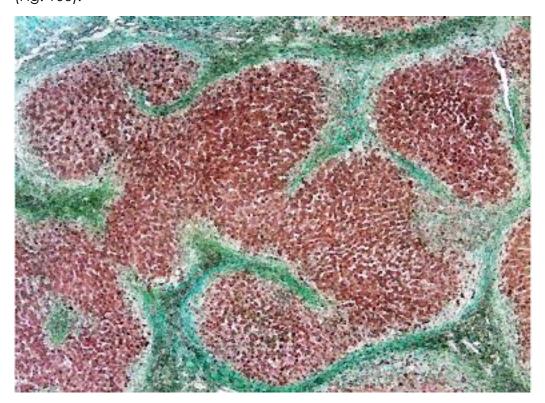


Figura 106. Cirrosis biliar secundaria

En los pacientes alcohólicos una fibrosis portal sin colestasis histológica puede ser debida a una estenosis incompleta del colédoco debida a una pancreatitis crónica alcohólica (3). En los pacientes con colestasis e hipertensión portal por trombosis portal debe evocarse la posibilidad de una obstrucción biliar por la compresión causada por el cavernoma portal (4).

Identificación de la etiología de una colestasis intrahepática. Cuando se ha excluido la naturaleza extrahepática de una colestasis, la fase diagnóstica siguiente es identificar su etiología. Para ello es útil determinar cuál es la localización preferente de los cambios histológicos asociados a la colestasis, daño lobulillar o infamación portal.

Si la alteración es fundamentalmente una inflamación portal debe examinarse cuidadosamente el estado de los conductos biliares interlobulillares y comprobar si existe alguno de los siguientes cambios con valor diagnóstico:

Necrosis de células de los conductos biliares con rotura de la membrana basal (Fig. 107), asociada a un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Esta lesión se considera patognomónica de la cirrosis biliar primaria (CBP) (5) y también se denomina también colangitis destructiva no supurativa (ya que no se asocia a la presencia de leucocitos polinucleares). Es

generalmente focal, en uno o dos espacios porta, y puede no verse en el espécimen de biopsia que se está examinando., por lo que en ningún caso puede descartarse histológicamente la posible existencia de una CBP. Con frecuencia se observan lesiones de colangitis en algún espacio porta, alternando con espacios porta sin conducto (ductopénicos) y otros con presencia de un conducto biliar intacto. La tinción de la citoqueratina 7 puede facilitar la identificación de algún conducto biliar con necrosis del epitelio o su ausencia (Fig. 108).

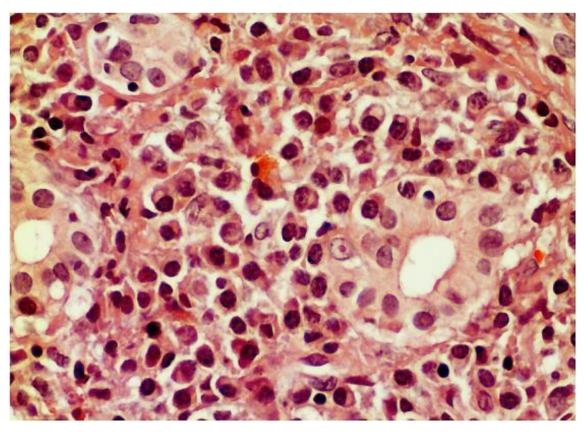


Figura 107. Lesión patognomónica CBP

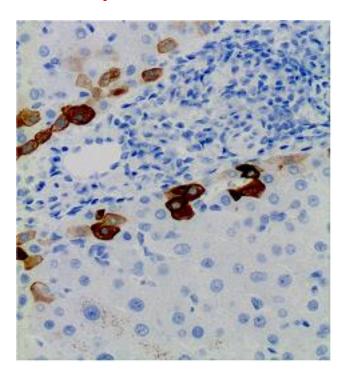


Figura 108. Ductopenia (CK7)

Granuloma epitelioide alrededor de un conducto biliar interlobulillar lesionado o en el lugar donde se esperaría que hubiera un conducto biliar en biopsias con ductopenia. (Fig. 109).

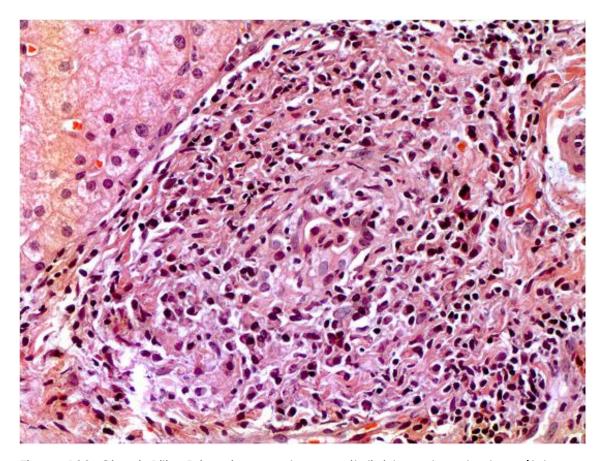
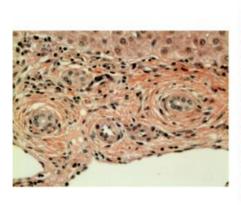


Figura 109. Cirrosis Biliar Primaria granuloma epitelioide y abundantes células plasmáticas alrededor de un conducto biliar con colangitis no supurativa

Fibrosis concéntrica periductal u obliteración fibrosa del conducto (Figs. 110 y 111), que sugieren el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria (CEP) (6). La obliteración del conducto sería la fase final de la fibrosis concéntrica del conducto biliar que acabaría por desaparecer. Estas alteraciones suelen manifestarse con una irregularidad del colangiograma tanto en la colangiografia retrógrada endoscópica o en la colangio-resonancia. Solo en un subgrupo de CEP, denominado colangitis esclerosante de pequeños conductos, cursan con un colangiograma normal (7). Las lesiones fibro-obliterativas, tanto fibrosis periductal u obliteración del conducto biliar, se ven en menos del 40 % de especimenes de biopsia hepática obtenidos con aguja de pacientes de CEP (1), por lo que su ausencia no excluye esta posibilidad diagnóstica. La existencia de lesiones portales sugestivas de CEP puede existir sin alteraciones en la colangio-resonancia, cuando solo se afectan las pequeños conductos, circunstancia que ocurre en aproximadamente el 5 % de casos de CEP (11).



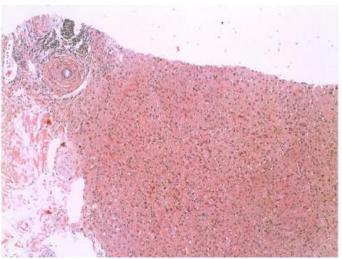


Figura 110. Fibrosis periductal

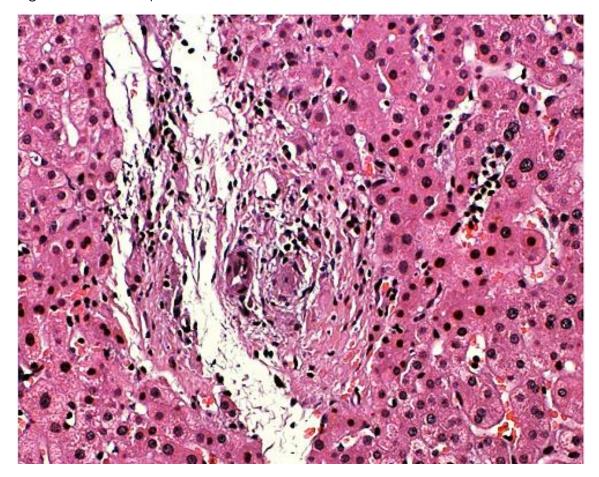


Figura 111. Obliteración de un conducto biliar en la colangitis esclerosante

Cambios degenerativos del epitelio de los conductos biliares, como pleomorfismo nuclear y picnosis, aplanamiento del epitelio biliar que pierde su forma circular, o vacuolización del citoplasma. Habitualmente estos cambios están asociados a una reacción inflamatoria a su alrededor (colangitis) (Fig. 20), como sucede en las

hepatitis colestásicas medicamentosas, en la CBP, en la enfermedad del injerto contra el huésped después de un trasplante de médula ósea y en el rechazo celular de un injerto hepático, o sin reacción inflamatoria, como en el caso de la intoxicación por paraquat (8). En el caso del rechazo celular del trasplante hepático el daño del epitelio de los conductos biliares suele asociarse a endotelitis de las ramas venosas portales, lesión infrecuente en la reacción del injerto contra el huésped. En esta última circunstancia la reacción inflamatoria portal es escasa, aunque el daño biliar sea intenso, ya que después del trasplante medular los pacientes suelen estar pancitopénicos (9).

Colestasis colangiolar, es decir presencia de trombos biliares en la luz de colangiolos de luz dilatada situados en las áreas periportales (Fig. 29), que se ha descrito en las **sepsis bacterianas** graves (10), debida a la inhibición en el polo biliar de los hepatocitos de la proteina exportadora de sales biliares por las toxinas bacterianas, y ocasionalmente después de necrosis submasivas por hepatitis.

Ausencia de conductos biliares en todos o la mayoría de espacios porta (<u>Ductopenia</u>).

Células plasmáticas en número elevado en los espacios porta. La presencia de un gran número de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio portal debe evocar el diagnóstico **de colangitis esclerosante asociada a IgG4**, que es una variante de colangitis, indistinguible clínica y radiológicamente de la CEP, que se asocia con frecuencia a pancreatitis (autoinmune) y a otras enfermedades fibrosantes, como la fibrosis retroperitoneal, y responde al tratamiento esteroide (11). La confirmación requiere una tinción positiva de las células plasmáticas con anti IgG4, que se disponen rodeando los conductos biliares. También en la CBP los espacios porta contienen un gran número de células plasmáticas que pueden identificarse mediante tinciones especiales (12).

Cuando la colestasis coincide con cambios de tipo hepatítico debe hacerse el diagnóstico diferencial entre una **hepatitis aguda A**, la fase de debut de una **hepatitis autoinmune**, en la que es habitual la presencia de necrosis centrolobulillares extensas y una **hepatitis medicamentosa** (Tabla 4). En los pacientes con trasplante hepático por una cirrosis debida al VHC debe considerarse la posibilidad de una **hepatitis colestásica fibrosante** o no (<u>Trasplantado hepático con alteración de las pruebas hepáticas</u>).

Amoxi-clavulánico	Itroconazol
Azitromicina	Meropenen
Carbamacepina	Naproseno
Ciprofloxacino	Tenoxicam
Clorpromacina	Terbinafine
Fluoroquinolona	Tiabendazol
Ibuprofeno	Trimetroprim-Sulfametoxazol

Colestasis con esteatosis. En los adultos sugiere una etiología alcohólica, especialmente si la grasa es microvacuolar (13). En los niños ocurre en la galactosemia y en la tirosinosis. Suele acompañarse de transformación seudoglandular de los hepatocitos y fibrosis progresiva.

Colestasis con transformación gigantocelular de los hepatocitos. Es habitual en la hepatitis neonatal, que puede ser debida a distintas causas (<u>Ductopenia</u>). También puede verse en la atresia de vias biliares. En los adultos se ha observado en pacientes con un cuadro de hepatitis grave de naturaleza seguramente infecciosa, que algunos autores han atribuido a una infección por paramixovirus (14).

Colestasis con cirrosis. En las biopsias con cirrosis la presencia de colestasis suele indicar una fase de descompensación o con una complicación sobreañadida, sepsis o hepatitis alcohólica asociada (15).

<u>Determinación del estadio de la enfermedad colestásica</u>. Se ha descrito un sistema de estadiaje de la CBP (5) (Tabla 5), aunque tiene poca utilidad ya que pueden verse cambios propios de los estadios 1 y 2 en el mismo espécimen de biopsia. Una forma de obviar este inconveniente es indicar si la enfermedad se halla en estado inicial (estadios 1 y 2) o avanzado (estadios 3 y 4). La existencia de fibrosis periportal o septal define la existencia de una etapa avanzada de la enfermedad, y su ausencia de una fase temprana.

Recientemente se ha formulado otro sistema de estadiaje más complejo de la CBP (16) y que comporta más riesgo de variaciones intraobservador (17).

Tabla 5. Estadios de la CBP según Scheuer (5)

- 1. Lesión ductal florida: Colangitis de los conductos biliares interlobulillares, con lesiones destructivas focales del epitelio biliar, e inflamación restringida a los espacios porta, sin hepatitis de interfase.
- 2. Proliferación ductular: Lesiones biliares similares a las indicadas, desaparición de conductos biliares en los espacios porta pequeños y hepatitis de interfase sin fibrosis.
- 3. Fibrosis: Fibrosis portal expansiva, con persistencia de la hepatitis de interfase, y ductopenia
- 4. Cirrosis con ductopenia y persistencia de la actividad de interfase

Igualmente se ha propuesto un estadiaje para la CEP (6). En el estadio inicial (estadio I o de lesión portal) los cambios se limitan a los espacios porta, que muestran una reacción inflamatoria, lesiones de colangitis no destructiva y proliferación ductular. En el estadio II (lesión periportal) existe fibrosis portal con lesiones de hepatitis de interfase, así como fibrosis periductal. En el estadio III (estadio septal) se forman puentes fibrosos y puede haber desaparición de los conductos biliares interlobulillares y el estadio IV se caracteriza por fibrosis.

<u>Cambios histológicos inespecíficos</u>. Las lesiones de los conductos biliares se asocian a grados variables de inflamación portal, constituida fundamentalmente por linfocitos. Un elevado contenido en eosinófilos en el infiltrado inflamatorio

portal se suele ver en la CBP, pero también en las hepatitis por fármacos causadas por un mecanismo de hipersensibilidad y en el rechazo agudo del injerto hepático.

En las formas crónicas de colestasis es frecuente observar una reacción ductular atípica. Muchas de estas células de los colangiolos parecen estar anastomosadas con trabéculas hepáticas. La tinción para citoqueratina 7 tiñe intensamente estas células colangiolares asi como los hepatocitos próximos, sugiriendo que todas tienen el mismo origen (Fig. 64). En los pacientes con CBP la proliferación colangiolar periportal rica en polinucleares puede coexistir con una hepatitis de interfase con elevado contenido en linfocitos.

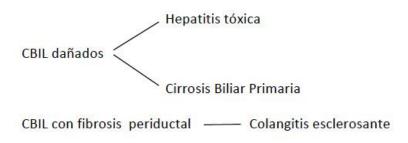
El examen de los lobulillos suele mostrar en los pacientes con colestasis menos cambios con interés diagnóstico. Pueden hallarse granulomas en los pacientes con CBP, así como cambios de hiperplasia nodular regenerativa en los estadios iniciales de la enfermedad (18), signos necroinflamatorios lobulillares en las CBP y en las colestasis por medicamentos, dilatación sinusoidal en pacientes con enfermedad de Hodgkin (19), o eritrofagocitosis en la leptospirosis icterohemorrágica. Si no hay lesiones pensar en colestasis paraneoplásica (20,21).

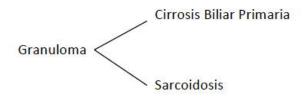
Algoritmo diagnóstico

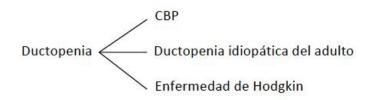
Ninguna de las alteraciones histológicas descritas es patognomónica de alguna enfermedad biliar, excepto la necrosis del conducto biliar asociada a reacción inflamatoria periductal, especialmente cuando se acompaña de algún granuloma epitelioide, que es diagnóstica de CBP. En algunas enfermedades la lesión de los conductos biliares portales se observa solo en algunos espacios porta, como sucede en la CBP, mientras que en otras ocurren de un modo difuso y más homogéneo, como en la enfermedad del injerto contra el huésped y en el rechazo del injerto hepático.

En la Fig.112 se incluye un algoritmo diagnóstico para las biopsias de pacientes con colestasis en pacientes sin obstáculo de la vía biliar en los métodos de imagen y con determinación de anticuerpos antimitocondriales (AMA) negativa.

1. Biopsia con inflación portal y poca o nula afectación lobulillar







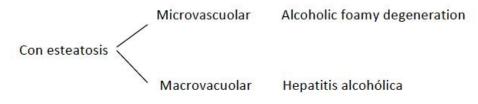
2. Biopsia hepática con hepatitis lobulillar

Hepatitis aguda A

Hepatitis por fármacos

Hepatitis autoinmune

3. Biopsia hepática con esteatosis



Abreviaturas: CBIL = conductos biliares interlobulillares

Figura 112. Algoritmo diagnóstico en caso de colestasis intrahepática AMA negativo

BIBLIOGRAFIA

- Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. Histopathology, 2011; 60: 236-48
- 2. Christoffersen P, Poulsen H. Histological changes in human liver biopsies following extrahepatic biliary obstruction. Acta Pathol Microbiol Scand, 1970; 212:
- 3. Morgan MY, Sherlock S, Scheuer PJ. Portal fibrosis in the livers of alcoholic patients. Gut. 1978; 19: 1015-21
- 4. Perlemutre G, Béjanin H, Fritsch J et al. Biliary obstruction caused by portal cavernoma: a study of 8 cases. J Hepatol, 1996; 25: 58-63.
- 5. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology, and pathogenesis. Postgrad. Med. J, 1983; 59: 106-15
- 6. Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. Am J Surg Pathol, 1989; 13: 43-9.
- 7. Bjornsson E., Olsson R, Bergquist A et al. The natural history of small-duct sclerosing cholangitis. Gastroenterology, 2008; 134: 975-80.
- 8. Takegoshi K, Nakanuma Y, Ohta M et al. Light and electron microscopic study of the liver in paraquat poisoning. Liver, 1988; 8: 830-6.
- 9. Salomao M, Dorritie K, Mapara MY, Sepúlveda A. Histophatology of Graftvs-Host Disease of gastrointestinal tract and liver: An Update. Am J Clin Pathol. 2016; 145: 591-603.
- 10. Lefkowitch JH. Bile ductular cholestasis: an ominous histopathologic sign related to sepsis and "cholangitis lenta". Hum Pathol. 1982; 13: 19-24.
- 11. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. Hepatology, 2007; 45: 1547-54.
- 12. Daniels JA, Torbenson M, Anders RA, Boitnott JK. Immunostaining of plasma cells in primary biliary cirrhosis. Am J Clin Pathol, 2009; 131: 243-9.
- 13. Montull S, Pares A, Bruguera M, et al. Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinicopathological features. Liver, 1989; 9: 79-85.
- 14. Phillips MJ, Blendis LM, Poucell S et al. Syncytial giant-cell hepatitis: sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features. New Engl J Med, 1991; 324: 455-60.
- 15. Jalan R, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: an early biopsy is essential?. Gut, 2010; 59: 1455-6.
- 16. Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y et al. Proposal of a new staging and grading system for liver in primary biliary cirrhosis. Histopathology, 2006; 49: 466-78.

- 17. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al. Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. Pathol Int 2010; 60: 167-74.
- 18. Colina F., Pinedo P, Solis JA et al., Nodular regenerartive hiperplasia of the liver in early histologic stages of primary biliary cirrosis. Gastroenterology, 1992; 102: 1319-24.
- 19. Bruguera M, Caballero T, Carreras E et al. Hepatic sinusoidal dilatation in Hodgkin's disease. Liver. 1987; 7: 76-80.
- 20. Dourakis SP, Sinani C, Deutsch M et al. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. Eur. J Gastroenterol Hepatol, 1997; 9: 311-4.
- 21. Ruiz Guinaldo A, Guillen P, Soria MJ et al. Hepatopatia colestásica paraneoplásica en un paciente con cáncer de próstata. Gastroenterol Hepatol, 1994; 17: 425-7.

DUCTOPENIA

El término de ductopenia se aplica en las biopsias hepáticas en las que por lo menos el 50 % de los espacios porta carecen de conducto biliar. Idealmente la biopsia debería ser de buen tamaño para valorar la existencia de ductopenia, y contener al menos unos 10 espacios porta (1). En el hígado normal la proporción de espacios porta que no contienen conductos biliares oscila entre el 0 y el 20 %.

La ausencia de conducto biliar es una lesión adquirida, consecuencia de una destrucción progresiva del conducto. Por tanto, en una misma biopsia pueden verse espacios porta sin conducto biliar y espacios porta con conductos presentes que muestran alteraciones del epitelio biliar, que pueden facilitar la interpretación de la causa de la ductopenia.

En la mayoría de ocasiones la ductopenia afecta a los conductos biliares interlobulillares, que son los que están en los espacios porta que se identifican facilmente en las biopsias hepáticas obtenidas por punción, pero raramente en los de mayor calibre denominados conductos biliares septales. También pueden estar ausentes los conductos biliares más pequeños, que son los que tienen de 4 a 6 células en su epitelio, y que se hallan en los espacios porta terminales.

La ductopenia se atribuye a la destrucción del epitelio biliar por causa inflamatoria, como sucede en la cirrosis biliar primaria (CBP), por mecanismo tóxico como sucede en la fase de cronicidad de ciertas hepatitis colestásicas tóxicas, o por isquemia, como ocurre en el rechazo crónico de un trasplante hepático.

La pérdida de conductos biliares cursa clínicamente como una colestasis, con elevación, generalmente acentuada, de los niveles séricos de fosfatasas alcalinas y de GGT, y con una magnitud menor de las transaminasas. Cuando la desaparición de los conductos tiene un grado importante los pacientes están ictéricos, pero en los demás casos se manifiesta como una colestasis anictérica.

En la tabla 1 se detallan las causas de ductopenia en los adultos y en la tabla 2 las que ocasionan ductopenia en los niños. El término de síndrome de desaparición de los conductos biliares (vanishing bile duct syndrome) es el término genérico que se utiliza a menudo para designar las situaciones clínicas que cursan con colestasis y ductopenia.

Tabla 1. Causas de ductopenia en adultos

Cirrosis biliar primaria, incluyendo la colangitis autoinmune y los síndromes de solapamiento con la hepatitis autoinmune

Colangitis esclerosante primaria y secundaria a histiocitosis X

Hepatitis colestásica por fármacos o toxicidad directa por paraquat

Rechazo crónico del trasplante hepático

Enfermedad crónica del injerto contra el huésped

Colangiopatia isquémica

Síndrome de Alagille

Enfermedad de Hodgkin

Sarcoidosis

Ductopenia idiopática del adulto

Síndrome de Turner

Tabla 2. Causas de ductopenia en niños

Síndrome de Alagille

Atresia de vías biliares intrahepáticas

Colestasis no sindrómica juvenil

Síndrome de Turner

Diagnóstico diferencial de la ductopenia en el adulto

En caso de ductopenia deben valorarse los siguientes elementos por el siguiente orden: a) estado de los conductos biliares presentes, b) grado y tipo de inflamación portal y c) estado de los lobulillos.

En los espacios porta que presentan una proliferación colangiolar debe buscarse intencionadamente en la tinción con HE la presencia del conducto biliar interlobulillar o su ausencia en la proximidad de la rama arterial portal. En caso de duda conviene efectuar una tinción para citoqueratina 7.

Si se comprueba que existe ductopenia deben descartarse sistemáticamente las enfermedades que cursan con ductopenia, tal como se describe a continuación en orden decreciente de frecuencia.

<u>Cirrosis biliar primaria</u>. Es la causa más frecuente de ductopenia. Por consiguiente, es el primer diagnóstico a considerar. Usualmente se aprecia en las etapas avanzadas de la enfermedad, es decir cuando ya existe daño periportal (hepatitis de interfase) y fibrosis, aunque excepcionalmente se observa en etapas relativamente iniciales, cuando todavía no hay fibrosis, como sucede en la variedad ductopénica prematura (3), que cursa con ictericia i un prurito intenso.

Cuando algunos espacios porta tienen ductopenia y otros no, debe buscarse si algunos de los conductos biliares presentes muestran cambios que sugieran una CBP, como necrosis del epitelio o ruptura de la membrana basal, que constituye la denominada colangitis destructiva no supurativa (Fig. 35). La tinción de PAS con diastasa puede ser útil para ver si las membranas basales de los conductos biliares están íntegras o presentan alguna interrupción de su contorno, sugiriendo que hay daño biliar. Existe alrededor de los conductos biliares lesionados un infiltrado celular linfoide con un número relativamente elevado de eosinófilos. La presencia de un granuloma epitelioide en el lugar donde debería haber habido un conducto biliar en caso de ductopenia o alrededor de un conducto lesionado es un dato muy indicativo de CBP (4) (Fig. 116).

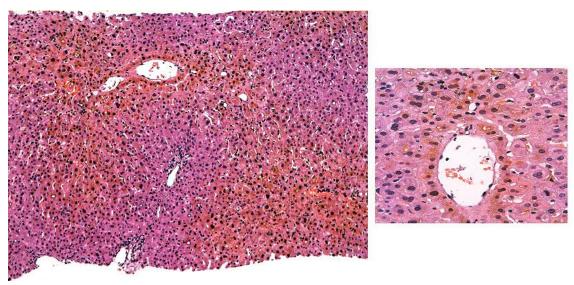


Figura 116. Colestasis recurrente benigna

En los lobulillos de los pacientes con CBP se observan fenómenos necroinflamatorios de intensidad variable y en las formas avanzadas depósito de pigmento biliar. Y en algunos casos signos de hiperplasia nodular regenerativa.

Colangitis esclerosante primaria. La sospecha de colangitis esclerosante primaria (CEP) en el examen de una biopsia hepática con ductopenia se basa en la presencia en algún espacio porta de un conducto biliar con fibrosis periductal o de la presencia de una cicatriz fibrosa de forma nodular que traduce la obliteración fibrosa de un conducto biliar del que no queda ningún vestigio (5) (Fig. 118).

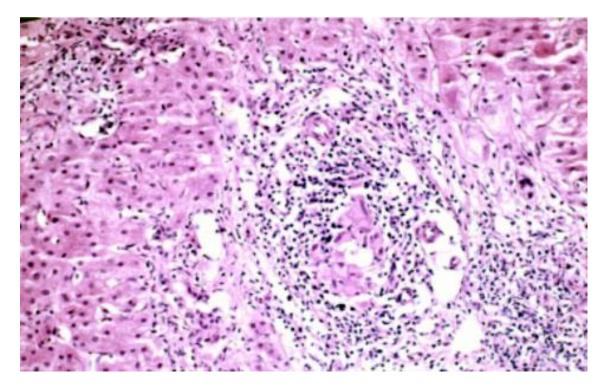


Figura 117. Granuloma portal que substituye el conducto biliar

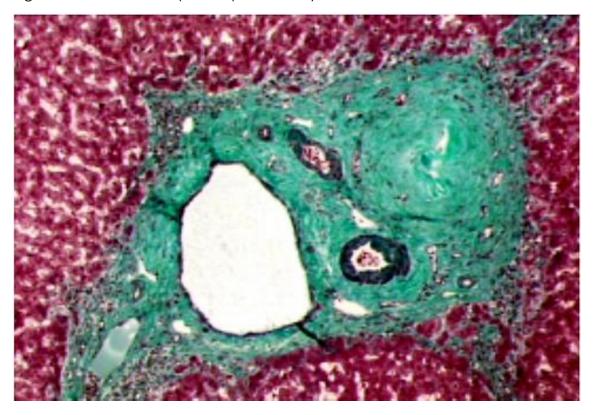


Figura 118. Obliteración del conducto biliar

Los demás cambios histológicos que pueden observarse en la biopsia de un paciente con CEP no son específicos de esta enfermedad: grados variables de

inflamación y de fibrosis portal, presencia de hepatitis de interfase y lesiones necroinflamatorias, generalmente modestas en los lobulillos, y en las fases avanzadas colestasis.

<u>Hepatitis tóxica</u>. La ductopenia secundaria a una hepatitis tóxica es usualmente debida a un daño causado por medicamentos (<u>Hepatopatía en paciente en tratamiento farmacológico</u>), y raramente a un tóxico no farmacológico, como sería el paraquat (6). La exposición repetida a paraquat puede causar una lesión del epitelio de los conductos biliares que acaba con su destrucción.

En general, los pacientes con ductopenia medicamentosa tienen una historia de colestasis prolongada, que a menudo ha debutado como una hepatitis aguda, que ha progresado a la cronicidad.

Rechazo del trasplante hepático y enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). En ambos casos el antecedente de trasplante hepático o de médula ósea facilita el diagnóstico, ya que la indicación de la biopsia hepática se toma en caso de colestasis crónica tiempo después (meses) después de efectuado el trasplante. El diagnóstico histológico de rechazo crónico o de EICH se basa en la constatación de la ausencia de conducto biliar interlobulillar en algunos espacios porta y de conductos con alteraciones del epitelio en otros. Estos cambios consisten en alteraciones del tamañoy la capacidad tintorial del citoplasma de los colangiocitos y fenómenos de picnosis nuclear, generalmente con escasa reacción inflamatoria portal y sin fibrosis (Fig. 119).

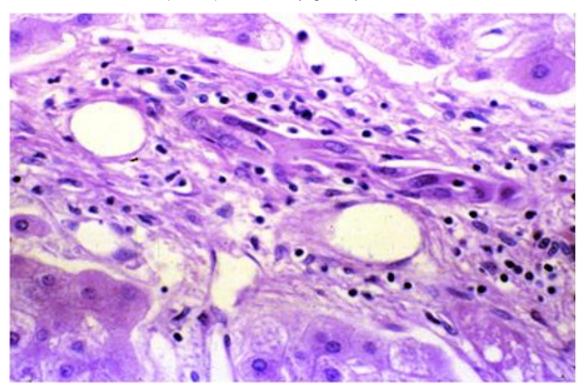


Figura 119. Rechazo crónico de trasplante hepático

Enfermedad de Hodgkin. Algunos pacientes (6 %) con enfermedad de Hodgkin presentan una colestasis intrahepática, ictérica o anictérica, sin infiltración tumoral del hígado (7). En algunos de estos casos la colestasis se asocia con fiebre, y a veces con signos de insuficiencia hepatocelular. La biopsia hepática de estos pacientes puede parecer inespecífica en un examen poco atento, pero la revisión de los espacios porta pone de manifiesto la ausencia de conductos biliares interlobulillares en todos o en la mayoría de ellos, sin reacción inflamatoria (8). El daño de los conductos biliares se atribuye a la acción de citoquinas liberadas a distancia por las células tumorales. En aproximadamente la mitad de los casos existe dilatación sinusoidal de topografía irregular.

<u>Ductopenia idiopática del adulto (DIA).</u> Su diagnóstico exige que se hayan excluido las demás causas de ductopenia. Incide por lo general en pacientes jóvenes, aun que se han casos de manifestación tardía (9). La falta de conductos biliares interlobulillares se asocia a grados variables de inflamación y de fibrosis portal y periportal, lo que indica la progresividad de la lesión, que es de causa desconocida (10) (Fig. 120). Se trata de una enfermedad generalmente esporádica, pero se han descrito casos familiares (11,12).

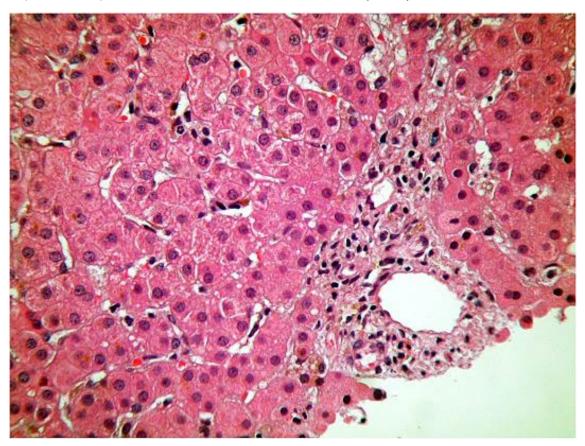


Figura 120. Ductopenia idiopática del adulto

Se ha descrito una forma minor de DIA que afecta únicamente a los conductos biliares terminales que se encuentran en los espacios porta más pequeños, que

son los que carecen de estroma fibroso (13) (Fig. 121). Su reconocimiento es difícil ya que la identificación de los espacios porta terminales es costosa, y no se acompaña de inflamación ni de alteraciones lobulillares. Esta forma de ductopenia cursa con elevación de las transaminasas y las GGT, con habitual normalidad de las fosfatasas alcalinas. Se trata de una forma benigna, de curso no progresivo, y de naturaleza no determinada, habiéndose excluido su naturaleza familiar (14).

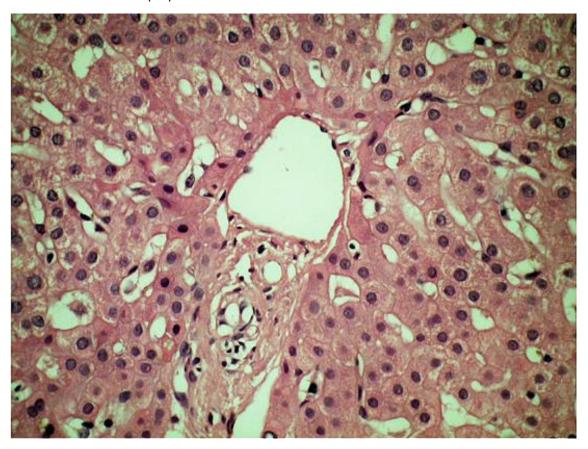


Figura 121. Ductopenia minor

<u>Sarcoidosis.</u> La lesión más común de la sarcoidosis en el hígado es el granuloma epitelioide, pero algunos pacientes cursan con un cuadro de colestasis y ductopenia (15)

Síndrome de Turner. Muchas pacientes con síndrome de Turner presentan elevación de los enzimas hepáticos, transaminasas, fosfatasas alcalinas o de ambos. La biopsia hepática de estas pacientes muestra a menudo una enfermedad del hígado graso no alcohólico, que se ha relacionado con obesidad. También se ha descrito obliteración de las ramas venosas portales, a menudo asociada a hiperplasia nodular regenerativa y en otros casos ductopenia. Estos presentan habitualmente elevación de los enzimas de colestasis (16,17).

Diagnóstico diferencial de la ductopenia en los niños.

<u>Síndrome de Alagille</u>. Es una enfermedad multisistémica de transmisión autosómica dominante, debida a una mutación o deleción del gen *Jagged I* situado en el cromosoma 20p. Su diagnóstico se efectúa por criterios clínicos cuando coexiste la colestasis con manifestaciones extrahepáticas, como estenosis pulmonar, vértebras en mariposa, o embriotoxon posterior. La biopsia hepática muestra generalmente ductopenia sin otras alteraciones histológicas, aunque en un 25 % de los casos el síndrome de Alagille puede desembocar en una cirrosis hepática antes de alcanzar la edad adulta. En estos casos ya desde el inicio se encuentra fibrosis portal y proliferación colangiolar (18).

Puede verse en adultos, que no han sido diagnosticados antes por escasa expresividad clínica de la enfermedad. En los casos de ictericia posnatal puede diferenciarse el síndrome de Alagille de la atresia biliar, por la ausencia de células multinucleadas.

Atresia de vías biliares. Se manifiesta por un patrón de colestasis obstructiva, con edema y expansión fibrosa de los espacios porta, reacción ductular y escasa reacción inflamatoria. En los lobulillos se aprecia colestasis, hepatociotyos multinucleados, hematopoiesis extramedular, y abalonamiento hepatocelular, que obliga a diferenciar esta lesión de la hepatitis de células gigantes (Ductopenia).

<u>Colestasis no sindrómica</u>. En esta situación la ductopenia se asocia a fibrosis portal y periportal, y depósito de pigmento biliar en los lobulillos, así como un número elevado de células plasmáticas. Más de un 50 % de casos progresan a cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. Am J Gastroenterol, 2000; 95: 1130-8.
- 2. West AB, Chatile R. Differential diagnosis of bile duct injury and ductopenia. Semin Diagn Pathol, 1996; 15: 270-84
- 3. Vleggaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, et al <u>Jaundice in non-cirrhotic</u> <u>primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant.</u>Gut. 2001; 49: 276-81.
- 4. Lee RG, Epstein O, Jauregui H et al. Granulomas in primary biliary cirrhosis: a prognostic feature. Gastroenterology, 1981; 81: 983-6.
- 5. Bhatal PS, Powell LW. Primary intrahepatic obliterating cholangitis: A possible variant of "sclerosing cholangitis". Gut, 1969; 10: 886-93.
- 6. Mullick FG, Ishak KG, Mahabir R, Stromeyer FW. Hepatic injury associated with paraquat toxicity in humans. Liver 1981; 1: 209-21.
- 7. Cervantes F, Briones J, Bruguera M, et al. <u>Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients</u>. Ann Hematol. 1996; 72: 357-60

- 8. Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. Hepatology, 1993; 17: 70-7.
- 9. Müller C, Ulrich W, Penner E. Manifestation late in life of idiopathic adulthood ductopenia. Liver, 1995; 15: 213-8.
- 10. Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. Mayo Clin Proc., 1998; 73: 285-91.
- 11. Bruguera M, Llach J, Rodes J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopatic ductopenia in adulthood: The same syndrome? Hepatology, 1992; 15: 830-4
- 12. Burak KW, Pearson DC, Swain MG et al. Familial idiopathic adulthood ductopenia: a report of five cases in three generations. J Hepatol, 2000; 32: 159-63.
- 13. Moreno A, Carreño V, Cano A et al. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. New Engl J Med, 1997; 336: 835-8
- 14. Pardo M, Castillo I, Carreño V. Mild idiopathic biliary ductopenia: lack of familial clustering. J Hepatol 1998; 29: 685.
- 15. Murphy JR, Sjogren MH, Kikendall JW et al. Small bile duct abnormalities in sarcoidosis. J Clin Gastroenterol, 1990; 12: 555-61.
- Valentini P¹, Angelone DF, Rossodivita A, et al. Ductopenia and fetal liver-like architecture as unique and evocative sign of Turner syndrome. <u>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</u> 2013 17: 1132-8.
- Roulot D, Malan V, Ziol M, et al.. High frequency of X chromosome abnormalities in women with short stature and elevated liver enzymes. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E1592-6. doi: 10.1210/jc.2014-1037.
- 18. Subramanian P, Knisley A, Portmann B. Diagnopsis of Alagille syndrome 25 yers experience at King's College Hospital. J Pediatr Gasdtroenterol Nutr., 2011; 52: 84-9.

REACCION DUCTULAR

Reacción ductular es un término que designa un aumento del número de dúctulos o colangiolos en la periferia de los espacios porta, generalmente asociada a polinucleares, edema y fibrosis periportal. Los colangiolos recién formados parecen conectados a las trabéculas hepáticas y liberan citoquinas que atraen polinucleares y estimulan la fibrosis (1), lo que justifica la formación de septos fibrosos interportales en las enfermedades colestásicas crónicas.

El estudio de la proliferación colangiolar ha recibido especial atención en estos últimos años como una consecuencia del crecimiento del interés por las células

progenitoras o pluripotenciales (2), responsables de la formación de gran número de colangiolos en determinadas circunstancias clínicas.

Se clasifica en reacción ductular tipo I (reacción ductular típica), que se origina a partir de la proliferación de conductos biliares preexistentes, y tipo II (reacción ductular atípica), que se forma a partir de la activación de células progenitoras situadas en la interfase entre espacios porta y lobulillos (3).

La reacción ductular típica se circunscribe al estroma portal en el que se observa una proliferación de conductos biliares bien formados con luces claras, y se ve en caso de una obstrucción biliar mecánica (Fig. 105). La reacción ductular atípica consiste en la presencia de estructuras alongadas y tortuosas con apenas luz, con un epitelio aplanado en la región periportal (Fig. 33), Se observa en las enfermedades biliares crónicas, como CBP o CEP, en la regeneración hepática después de necrosis hepatocelulares extensas, en la hepatopatia alcohólica y en la hiperplasia nodular focal. No es infrecuente en la hepatitis crónica C si hay una dificultad en la regeneración hepatocelular (Tabla 1). También ocurre en casi la mitad de biopsias de pacientes con obstáculo al drenaje venoso hepático, seguramente relacionada con la hipoxia (4). En estos casos la reacción ductular no siempe es periportal, sino que puede ser centrolobular (4) y se observa una elevación de GGT y fosfatasas alcalinas (5).

La reacción ductular se asocia al depósito de colágena, que es la razón de la progresión a cirrosis de las enfermedades colestásicas crónicas, y a la presencia de polinucleares.

Debe distinguirse la reacción ductular de las enfermedades debidas a una malformación de la placa ductal, como la fibrosis hepática congénita, la microhamartomatosis biliar y la enfermedad poliquística infantil que cursan con proliferación de conductos biliares (Fibrosis).

La tinción de la citoqueratina 7 (K7) tiñe el epitelio de los conductos biliares, pero también el citoplasma de los hepatocitos periportales, que desarrollan una expresión fenotípica de células biliares.

Tabla 1. Enfermedades en	las que se puede hallar	una reación ductular peri	portal

Tipo 1	Tipo 2
Obstrucción biliar aguda	Cirrosis biliar primaria
	Colangitis esclerosante
	Hepatopatia alcohólica
	Necrosis hepatocelulares extensas
	Hiperplasia nodular focal
	Hepatitis crónica C
	Sepsis por gérmenes gramnegativo
	Síndrome del shock séptico
	Obstrucción del drenaje venoso hepático

Sistemática diagnóstica

Debe en primer lugar determinarse si la reacción colangiolar se sitúa en los márgenes de los espacios porta o alrededor de septos fibrosos que se extienden por el espécimen de biopsia con independencia de espacios porta, ya que esta última circunstancia es característica de la hiperplasia nodular focal (HNF). Si se sitúa en los márgenes de espacios porta debe distinguirse la reacción ductular típica de la atípica.

<u>Reacción ductular típica</u>. Deben buscarse cambios que sugieran una obstrucción de la vía biliar principal, como edema portal y signos de colangitis ascendente (polinucleares en la luz de conductos biliares interlobulillares), así como lagos biliares.

Reacción ductular periportal. Es común en diferentes situaciones, como después de una necrosis hepática extensa, en el hígado alcohólico con lesiones avanzadas, en la hepatitis crónica C y en las obstrucciones al drenaje venoso hepático (5) (Fig. 122). En esta última enfermedad se ha postulado que es más frecuente en hígado con esteatosis y que seria el factor que promovería la formación de fibrosis (1).

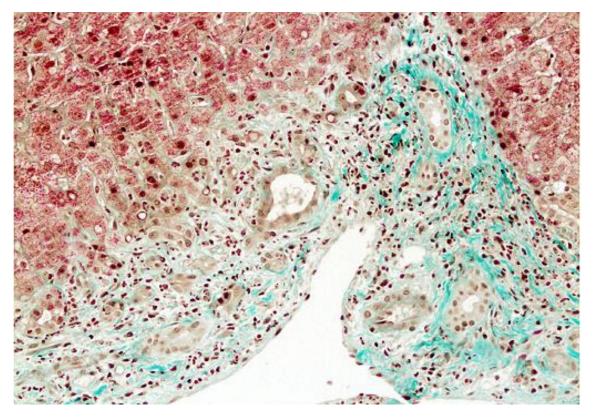


Figura 122. Reacción ductular atípica

La reacción ductular en el hígado de los pacientes alcohólicos obliga a distinguir entre una lesión obstructiva causada por una pancreatitis crónica (6) de una respuesta al daño hepatocelular

Colestasis colangiolar. Este término se aplica a la presencia de trombos biliares en la luz de colangiolos dilatados, que muestran un epitelio aplanado e irregular. Este hallazgo sugiere en la existencia de una sepsis por gérmenes gramnegativos (Fig. 29). Cursa generalmente como una ictericia colestásica febril, que ha recibido el nombre de "colangitis lenta" (7). Se ha observado también colestasis colangiolar en biopsias hepáticas de algunas hepatitis graves (8) y después de hiperalimentación parenteral.

La existencia de reacción ductular en pacientes con ictericia se ha observado también en pacientes con sepsis por *Staphylococcus aureus*, que se describió inicialmente con el uso de tampones vaginales (9), y se atribuye al efecto irritante causado por la excreción biliar de las exotoxinas.

Reacción ductular en la HNF. La HNF es una lesión hepática de carácter hiperplásico que aparece como respuesta a un exceso de flujo arterial hepático. Debe considerarse como una malformación más que como un tumor. Consiste en un nódulo no encapsulado con una cicatriz fibrosa central de la que parten septos fibrosos de forma radiada que contienen vasos arteriales anormales debido a un engrosamiento de la pared, a veces excéntrico. Los septos contienen una proliferación colangiolar, que se extiende en la interfase entre la fibrosis y el parénquima. Los hepatocitos contiguos a la fibrosis son grandes y pálidos, pueden contener hialina de Mallory, y la reacción con orceina muestra gránulos de metalotioneina, como sucede en las colestasis crónicas (10).

La tinción para CD34, que tiñe las células endoteliales, demuestra una capilarización de los sinusoides en la vecindad de los septos fibrosos, que se atenúa progresivamente a medida que nos alejamos de la fibrosis.

<u>Hiperplasia colangiolar</u>. Consiste en una proliferación de colangiolos nomales en el interior y en la periferia de los espacios porta. Es un trastorno benigno y no progresivo, descrito por Songogi (11), de etiologia no determinada (Fig. 123). Suele cursar con elevación asintomática de GGT y de ALT.

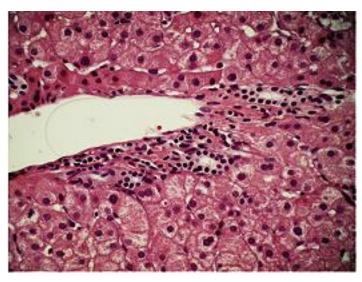


Figura 123. Hiperplasia colangiolar benigna

Espacios porta	Parénquima	Diagnóstico		
Ductopenia	Colestasis	Alguna enfermedad ductopénica		
Edema Fibrosis periportal	Colestasis Colestasis	Colestasis extrahepática Obstrucción incompleta de la via biliar (pe. pancreatitis crónica) Hiperplasia nodular focal Sepsis		
	Macrófagos con ceroide	Regresión de una hepatitis		
Septos fibrosos Colestasis colangiolar Inflamación leve				

BIBLIOGRAFIA

- 1. Clouston AD, Powell EE, Walsh MJ et al. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis C: roles of impaired regeneration, progenitor cells and steatosis. Hepatology, 2005; 41: 809-18.
- 2. Alvaro D, Mancino MG, Glaser S et al. Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver. Gastroenterology, 2007; 132: 415-32.
- 3. Roskams T, Desmet V. Ductular reaction and its diagnostic significance. Semin Diagn Pathol, 1998; 15: 259-69.
- 4. Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I Types of ductal reaction reconsidered. Virchows Arch., 2011; 458: 251-9.
- 5. Kakar S, Batts KP, Poterucha JJ, Burgart LJ. Histologic changes mimicking biliary disease in liver biopsies with venous outflow impairment. Mod Pathol, 2004; 17: 874-8.
- 6. Afroudakis A, Kaplowitz N. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis. Hepatology, 1981; 1: 65-72.
- 7. Lefkowitch JH. Bile ductular cholestasis an ominous histopathologic sign related to sepsis and "cholangitis lenta". Hum Pathol, 1982; 13: 19-24.
- 8. Schmid M, Cueni B. Portal lesions in viral hepatitis with submassive hepatic necrosis. Hum Pathol, 1972: 3: 209-16.
- 9. Ishak KG, Rogers WA. Cryptogenic acute cholangitis. Association with toxic shock syndrome. Am J Clin Pathol, 1981; 76: 619-26.

- 10. Makhlouf HR, Abdul-Al HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. Hum Pathol, 2005; 36: 1210-6
- Sonzogni A, Colloredo G, Fabris L et al. Isolated idiopathic bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. <u>J Hepatol.</u> 2004; 40: 592-8.

ESTEATOSIS

Esteatosis es un término que se utiliza para designar la presencia de grasa, generalmente en forma de triglicéridos en por lo menos el 5% de hepatocitos (1). El depósito de grasa puede ser macrovacuolar, cuando hay una vacuola por célula que ocupa casi todo el citoplasma del hepatocito y desplaza el núcleo hacia la periferia de la célula, o microvacuolar, cuando hay muchas pequeñas vacuolas de grasa en cada hepatocito, que respetan la situación central del núcleo (Figs. 124 y 125). En el 10 % de biopsias con esteatosis macrovacuolar la esteatosis es mixta (Fig. 126).

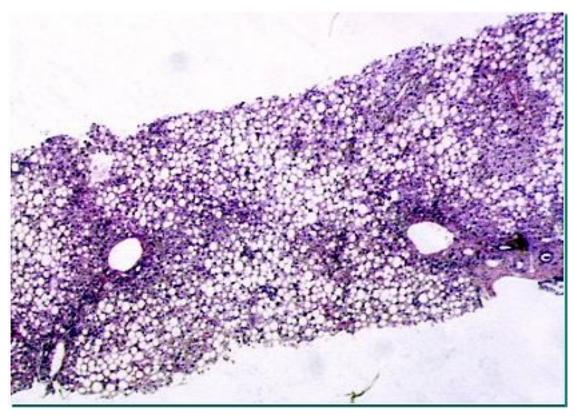


Figura 124. Esteatosis macrovacuolar

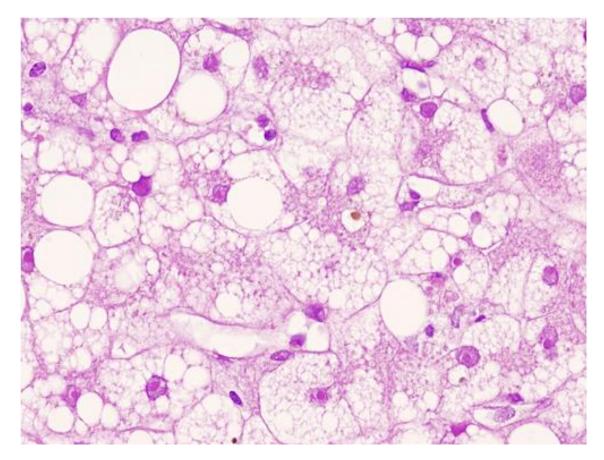


Figura 125. Esteatosis microvacuolar

ESTEATOSIS MACROVACUOLAR

La esteatosis macrovacuolar es muy común y puede observarse en muchas enfermedades hepáticas, asociada a otros cambios histológicos que son los que permiten efectuar el diagnóstico de la enfermedad, o como lesión fundamental o única (Tabla 1).

La intensidad de la esteatosis es variable y puede oscilar entre la presencia de algunas vacuolas dispersas y una esteatosis masiva. Un sistema simple de semicuantificación del depósito de grasa es dividirlo en tres grados: grado 3 cuando la grasa ocupa más del 66 % de los hepatocitos, grado 2 cuando ocupa entre el 33 % y el 66 % de los hepatocitos y grado 1 cuando afecta a menos del 33 %.

Las vacuolas de grasa tienen a veces una disposición preferentemente centrolobulillar en los alcohólicos y en el hígado graso no alcohólico, y preferentemente periportal en la caquexia y el kwashiorkor.

En algunos casos se observan lipogranulomas formados por una vacuola grasa central rodeada por linfocitos e histiocitos, que aparecen por ruptura de un hepatocito que contiene grasa, lo cual estimula el acercamiento de macrófagos (Fig. 127). En el hígado de receptores de un trasplante hepático pueden verse

vacuolas grandes de grasa en la luz sinusoidal, formada por la necrosis de hepatocitos que las contenían como consecuencia de lesiones de isquemia-reperfusión (Fig. 128). Este cambio recibe el nombre de lipopeliosis, y puede contribuir a los signos de disfunción hepática que aparecen inmediatamente después del trasplante.

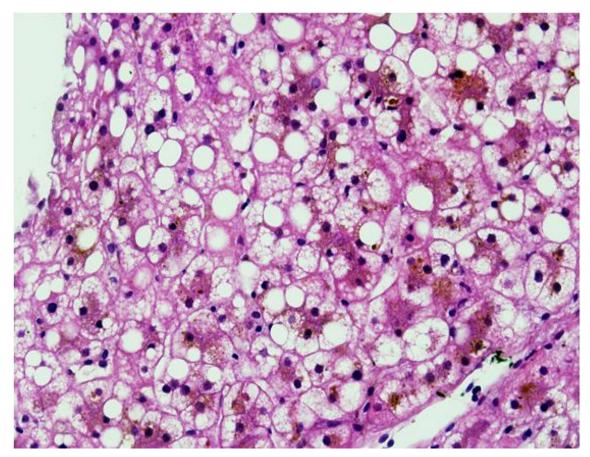


Figura 126. Esteatosis mixta

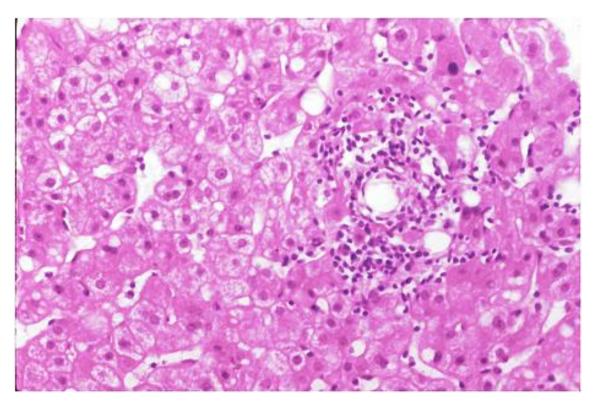


Figura 127. Lipogranuloma

Tabla 1. Enfermedades hepáticas en las que es frecuente el hallazgo de esteatosis hepática macrovacuolar

Enfermedad hepática alcohólica

Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Primaria: Asociada a resistencia a la insulina por obesidad, diabetes, y/o

dislipemia

Secundaria: Tratamientos farmacológicos (corticoides)

Enfermedad de Wilson

Porfíria cutánea tarda

Pérdida rápida de peso (ayuno, by pass gástrico, by pass intestinal)

Malnutrición

Anorexia nerviosa/bulimia

Abeta / hipobetalipoproteinemia

Enfermedad de Weber Christian

Hepatitis crónica C (genotipo 3)

Toxicidad por tetracloruro de carbono, tricloroetano, *Amanita phalloides o* P amarillo y Exposición a toxinas ambientales (industria petroquímica)

Nutrición parenteral total

Lipodistrofia (congénita o asociada a VIH)

Síndrome de apnea nocturna

Paniculitis recidivante de Weber-Christian

Distrofia miotónica

Síndrome de Chanarin-Dorfman

Las causas más frecuentes de esteatosis macrovacuolar son el consumo de alcohol y las enfermedades metabólicas que cursan con aumento de la resistencia de la insulina. Tienen una expresividad histológica muy parecida, por lo que el diagnóstico debe hacerse valorando el contexto clínico en el que se reconoce el caso.

El término esteatohepatitis se refiere a la asociación de esteatosis con daño hepatocelular y/o fibrosis. Es una enfermedad potencialmente progresiva si persiste la causa que la origina, y puede ser debida al consumo excesivo de alcohol o a alguna de las mismas enfermedades no alcohólicas capaces de originar un hígado graso (2).

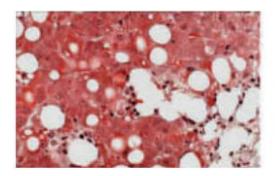
Las formas clínicamente expresivas, con ictericia, ascitis e insuficiencia hepatocelular, solo se observa en la esteatohepatitis alcohólica. La distinción entre esteatosis alcohólica y no alcohólica en las formas menos graves solo se puede hacer mediante la anamnesis. Se considera que para hablar de enfermedad del hígado graso no alcohólico el consumo de alcohol no debe superar 40 g/día.

Sistemática diagnóstica

Ante una biopsia que muestra depósito de grasa en hepatocitos el patólogo debe determinar si la grasa es la lesión principal o una lesión acompañante. Si se trata de la lesión principal debe distinguir entre una esteatosis simple y una esteatohepatitis

<u>¿Es una esteatosis simple o una esteatohepatitis?</u> En la esteatosis simple solo hay grasa, pero no necrosis hepatocitarias, ni fibrosis sinusoidal. En la esteatohepatitis en cambio hay signos de daño hepatocelular, en forma de degeneración hidrópica de los hepatocitos, algunos de los cuales pueden contener hialina de Mallory (3). A a estos cambios hepatocitarios se agrega en algunos casos un infiltrado celular, generalmente asociado a necrosis de pocos hepatocitos, en el que predominan los linfocitos con la eventual presencia de algunos polinucleares (Tabla 2).

La degeneración hidrópica de los hepatocitos centrolobulillares es el criterio fundamental para distinguir la esteatohepatitis de la esteatosis simple. Junto a los hepatocitos hidrópicos es frecuente en la esteatohepatitis la observación de fibrosis sinusoidal en las áreas centrolobulillares (4). Su presencia es diagnóstica de esteatohepatitis, incluso en los casos sin degeneración hidrópica hepatocelular visible.



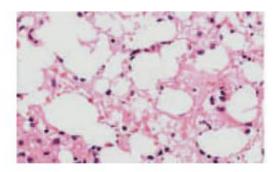


Figura 128. Lipopeliosis

En los casos de esteatohepatitis avanzada puede verse una reacción ductular periportal secundaria a la proliferación de las células hepáticas progenitoras que residen en los canales de Hering periportales (5), que puede inducir a confusión con una enfermedad biliar.

Tanto en la esteatosis simple como en la esteatohepatitis existen grados variables de inflamación portal (6), por lo que no debería aplicarse el término de esteatohepatitis si solo hay grasa en los hepatocitos e inflamación portal.

Cuando el depósito de vacuolas grasas es muy acentuado es más probable que se trate de una esteatohepatitis que de una esteatosis simple, así como cuando se ven numerosos fenómenos apoptóticos en los lobulillos (4). La presencia de arterias centrozonales, reflejo de una neoangiogénesis, se ha observado en una proporción elevada de biopsias hepáticas con esteatohepatitis no alcohólica (7), a menudo asociada a la presencia de fibrosis, lo que puede llevar a confundir una zona centrolobulillar con un área portal (8). También en la esteatohepatitis se observa a menudo un aumento de células de Kupffer en la zona 3 (9).

La distinción entre esteatosis simple y esteatohepatitis no es simplemente académica, sino que tiene implicación pronóstica, ya que la esteatosis simple no tiene tendencia a la progresividad, mientras que la esteatohepatitis puede progresar a la cirrosis (10).

Tabla 2. Anomalías histológicas que pueden estar presentes en la esteatohepatitis no alcohólica (Adaptada de AASLD conference 2002 (11)).

Componentes necesarios

Esteatosis, macro > micro, especialmente en zona 3

Inflamación lobulillar, linfocitos y polinucleares

Degeneración hidrópica centrolobulillar

Generalmente presentes, pero no necesarias para el diagnóstico

Fibrosis perisinusoidal (zona 3)

Lipogranulomas

Cuerpos acidófilos (apoptóticos)

Pueden estar presentes

Hialina de Mallory en zona 3 en hepatocitos con degeneración hidrópica

Hemosiderosis, generalmente mixta

Megamitocondrias

Poco frecuentes en esteatohepatitis no alcohólica. Buscar otra etiología

Esteatosis escasa y de distribución no zonal

Esteatosis microvesicular pura o predominante

Esclerosis hialina centrolobulillar

Inflamación portal con células plasmáticas o con agregados linfoides nodulares

Colestasis

¿Se trata de una enfermedad del hígado graso o de una hepatitis crónica con grasa?. Cuando hay una reacción inflamatoria portal asociada a hepatitis de interfase y/o fibrosis periportal en un hígado con esteatosis debe hacerse el diagnóstico diferencial entre una hepatitis crónica, vírica o de otra etiología, asociada a una enfermedad del hígado graso (EHG), en la que la grasa seria debida a un síndrome metabólico concomitante.

La presencia de fibrosis sinusoidal centrolobulillar sugiere el diagnóstico de EHG, ya que no se observa en la hepatitis crónica de etiología vírica o autoinmune. Los nódulos inflamatorios portales o un gran número de células plasmáticas en el infiltrado portal sugieren el diagnóstico de hepatitis crónica C en el primer caso y de hepatitis autoinmune en el segundo. Si solo existe una reacción portal con predominio de linfocitos es probable que la causa de la esteatosis sea una enfermedad del hígado graso (12).

¿Qué pensar cuando hay esteatosis con signos de patologia biliar?. La presencia de una reacción ductular no es excepcional en la enfermedad del hígado graso y se atribuye a una respuesta de células progenitoras como consecuencia de la inhibición de la regeneración celular causada por la esteatosis (13). Se han descrito casos excepcionales de una variedad colestática de enfermedad del hígado graso no alcohólico (14).

<u>Determinar la causa del hígado graso</u>. Las causas más frecuentes son el consumo excesivo de alcohol y el síndrome metabólico (sobrepeso, diabetes y dislipemia). Por consiguiente, el patólogo debe investigar en la historia clínica del paciente si existe alguno de estos factores etiológicos. Desde el punto de vista morfológico es prácticamente imposible poder asegurar cual de estas dos causas de esteatosis

macrovacuolar es la responsable. Tanto en los casos con esteatosis debida al consumo excesivo de alcohol como en los debidos a un síndrome metabólico puede haber, además de la grasa, necrosis hepatocelular en las áreas centrolobulillares con infiltración de polinucleares, hialina de Mallory en el interior de hepatocitos abalonados, fibrosis pericelular y megamitocondrias, aunque cuando estos cambios se dan con mucha intensidad la hipótesis de la etiología alcohólica se hace más plausible (15). En la EHG alcohólico la hialina de Mallory suele verse en hepatocitos necrosados, mientras que en la EHGNA preferentemente en hepatocitos con degeneración hidrópica pero intactos (1). La presencia de núcleos de células hepáticas con degeneración glucogénica sugiere más la hipótesis metabólica, ya que los núcleos perforados son más típicos de la diabetes mellitus (16).

La presencia de colestasis y de marcada reacción inflamatoria portal es más propia de la esteatohepatitis alcohólica que la no alcohólica (4), así como si hay microvesiculación grasa acompañando al depósito de macrovacuolas grasas (17).

La fibrosis portal y periportal también sugiere la etiología alcohólica, en relación posible con brotes de pancreatitis crónica que hubieran causado una obstrucción parcial de la vía biliar principal. Si se observan áreas fibrosas en las zonas centrolobulillares que substituyen zonas extensas de parénquima debe pensarse en la etiología alcohólica (Fig. 129).

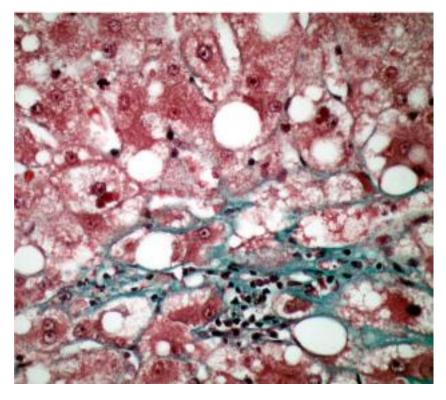


Figura 129. Fibrosis pericelular

Debe conocerse si el paciente tomaba fármacos cuando se efectuó la biopsia hepática, puesto que algunos de ellos pueden causar depósito de vacuolas grandes de grasa (Tabla 3). La hepatotoxicidad por amiodarona tiene dos formas de presentación: (1) como una hepatitis aguda, que ocasionalmente puede desembocar en una insuficiencia hepática grave, después de una infusión intravenosa rápida para control de una arritmia, con una histología de esteatosis microvesicular y necrosis centrolobulillares y (2) como un cuadro insidioso de enfermedad hepática crónica que cursa con elevación moderada de las transaminasas y que aparece al cabo de semanas o meses de tratamiento por via oral.

Corticosteroides (E)	Diltiazem (EH)
Metotrexato (E)	Nifedipina (EH)
Amiodarona (EH)	Tamoxifeno (HE)
Zidovudina	Maleato de perhexilina (retirado) (HE)
Bleomicina	

Si la información clínica descarta el consumo excesivo de alcohol, un síndrome metabólico y el consumo de fármacos esteatógenos deberán investigarse en los casos de esteatosis macrovacuolar otras posibles causas del depósito de grasa. El examen de la historia clínica nos permitirá determinar si:

- a) existe algún tipo de malnutrición, debido a malabsorción intestinal, ayuno (18), o a anorexia/bulimia (19),
- b) existe un consumo importante y diario de bebidas refrescantes o de zumos ricas en fructosa (20),
- c) se trata de una hepatitis cónica C causada por el genotipo 3 del VHC, que posee un efecto esteatógeno directo,
- d) hay unas niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos en sangre que hacen sospechar una hipobetalipoproteinemia heterozigota familiar (21,22), enfermedad infrecuente que cursa sin síntomas y solo con una reducción de los valores sanguíneos de lipoproteinas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL). El diagnóstico se confirmará con la determinación de apolipoproteinas A y B, que mostrará una reducción de los niveles de apolipoproteina B
- e) existen evidencia de daño muscular debido a una distrofia miotónica. Esta es la forma más común de distrofia muscular que se inicia en la edad adulta, y cursa habitualmente con resistencia a la insulina debida al *splicing defect* del receptor de la insulina en el tejido muscular (23).

- f) existen criterios para el diagnóstico de síndrome de Chanarin-Dorfman, que es una enfermedad autosómica recesiva del almacenamiento de lípidos neutros causada por una mutación del gen ABDH5, en la que se acumula triacil glicerol en los hepatocitos (24). Clínicamente cursa con ictiosis desde la infancia, cataratas y miopatía. El diagnóstico se puede efectuar en el examen de una extensión sanguínea por la presencia de vacuolas grasas en los neutrófilos, y confirmarse mediante estudio genético
- g) existe clínica de porfiria cutánea tarda en forma de vesículas en el dorso de las manos que aparecen ante un mínimo traumatismo.
- h) el paciente es un trabajador de una industria petroquímica (25).

Si no se reconocen ninguna de estas enfermedades deberá examinarse que no se trate de una enfermedad de Wilson, en la que a veces la esteatosis es el cambio morfológico más llamativo. Para ello deberá efectuarse la determinación de la concentración de cobre en tejido hepático mediante espectrofotometría de absorción atómica.

Determinar el grado y estadio de la esteatohepatitis no alcohólica. El grado valora la actividad de la enfermedad en el momento de efectuada la biopsia. Las lesiones observadas son potencialmente reversibles si desaparece la causa que las provoca. El estadio se refiere a las consecuencias del daño previo. Se ha diseñado un sistema de puntuación especifico para estimar el grado y estadio de la esteatohepatitis no alcohólica basado en las siguientes variables: esteatosis (de 0 a 3 puntos), inflamación lobulillar (de 0 a 2), degeneración hidrópica de los hepatocitos (de 0 a 2), y fibrosis (de 0 a 4) (Tabla 4). Una puntuación igual o superior a 5 se correlaciona con el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, mientras que una puntuación de menos de 3 excluye este diagnóstico (26).

Variable	Definición	Puntos
Esteatosis	< 5% de los hepatocitos	0
	% - 33 %	1
	> 33 % - 66 %	2
	> 66 %	3
Degeneración hidrópica	No	0
	Algunos hepatocitos	1
	Muchos hepatocitos	2
Inflamación	Ausente	0
(200 aumentos)	2 focos x campo	1
	2-4 focos x campo	2
	> 4 focos x campo	3
Fibrosis	Ausente	0
	Leve (periportal o sinusoidal)	1
	Periportal y sinusoidal	2
	Puentes fibrosos	3
	Cirrosis	4

Esteatosis macrovacuolar en la edad pediátrica. Suele ser debida a enfermedades congénitas con una esteatosis rápidamente progresiva, preferentemente macrovacuolar panacinar o periportal, pero a menudo con un componente microvacuolar. Se asocian con fibrosis portal, y no raramente acaban en cirrosis (Tabla 5). En niños mayores, especialmente adolescentes la esteatosis hepática suele ser consecuencia de una enfermedad por hígado graso secundaria a obesidad. A esta edad la inflamación y fibrosis portal y periportal es generalmente acentuada, mientras que los cambios lobuluillares del tipo de la degeneración hidrópica, la hialina de Mallory o la fibrosis sinusoidal son menos acentuados que en los adultos (27, 28).

Intolerancia hereditaria a la fructosa	plar en la infancia de naturaleza congénita
Galactosemia	
Glucogenosis tipo I y tipo III	
Deficit de piruvato carboxilasa	
Tirosinemia hereditaria	
Enfermedad de Wilson	
Defectos del ciclo de la urea	

ESTEATOSIS MICROVACUOLAR

La esteatosis microvesicular o microvacuolar se caracteriza por la presencia de varias vacuolas grasas de pequeño tamaño, generalmente múltiples, en el interior

de las células hepáticas respetando la posición central del núcleo (Fig. 125). El término de esteatosis microvacuolar se aplica cuando las vacuolas grasas constituyen la lesión histológica fundamental. A veces las microvacuolas de grasa se acompañan de hepatocitos con vacuolas únicas y grandes. En la tabla 6 se enumeran las causas de esteatosis microvesicular.

En ocasiones el número de vacuolas intracitoplasmáticas es grande y su tamaño pequeño, de modo que no se distinguen los límites de las vacuolas de grasa, y los hepatocitos parecen más bien hinchados por una degeneración hidrópica, que cargados de grasa.

La microvesiculación grasa refleja un daño mitocondrial que impide la oxidación de los ácidos grasos, de causa genética o tóxica. A veces se acompaña de una disfunción hepatocelular, de gravedad variable, como sucede en la esteatosis gravídica y en las de causa tóxica, mientras que en otras, como en la colestasis por acumulación de ésteres de colesterol no hay insuficiencia hepatocelular. Habitualmente cursa con una elevación notable de las transaminasas aunque en la biopsia no se observen lesiones de necrosis celular.

Tabla 6. Causas de esteatosis microvesicular

Esteatosis aguda gravídica (29)

Síndrome de Reye

Medicamentos: ácido valproico (30), amiodarona (31), antirretrovirales (32), doxiclina (33), tetraciclina iv

Degeneración esponjosa del hígado por alcohol (34,35)

Enfermedad de Wolman y enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol (36)

Enfermedad del vómito de Jamaica

Enfermedad de Wilson (37)

Sistemática diagnóstica

El reconocimiento de una esteatosis con grasa, preferentemente o exclusivamente, microvacuolar obliga a pensar en alguna de las enfermedades de la tabla 1. Las manifestaciones clínicas asociadas o las circunstancias de su aparición, por ejemplo en un alcohólico, un paciente en tratamiento farmacológico o en una embarazada, facilitarán el diagnóstico.

Esteatosis microvacuolar con insuficiencia hepática grave. Cuando la enfermedad cursa con insuficiencia hepatocelular grave el diagnóstico de las esteatosis microvesiculares se restringe a la esteatosis gravídica, el síndrome de Reye (actualmente se considera que este síndrome es una intoxicación por aspirina en niños pequeños) y las hepatopatias tóxicas. Nosostros hemos visto un caso con insuficiencia hepática aguda grave asociado a hemolisis y que requirió trasplante debido a una enfermedad de Wilson (Observación no publicada).

<u>Esteatosis microvesicular con afectación de células de Kupffer</u>. El reconocimiento de la enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol, causada por un déficit de lipasa ácida lisosomal, es más fácil que el de otras esteatosis

microvesiculares, porque también se identifican vacuolas de grasa en las células de Kupffer (Fig. 130), hecho que no sucede en las demás etiologías de esteatosis microvesicular (38). El examen con microscopia de luz polarizada permite ver numeroso cristales birrefringentes de colesterol. El reconocimiento de las células de Kupffer cargadas de vacuolas de grasa se puede hacer fácilmente en preparaciones teñidas con PAS. En estos pacientes puede haber fibrosis portal. Aunque es una enfermedad infantil puede verse en adultos (39).

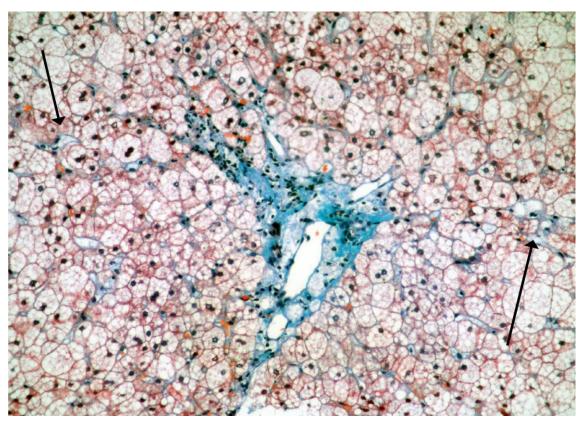


Figura 130. Las flechas señalan macrófagos en vacuolas de grasa. Enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol

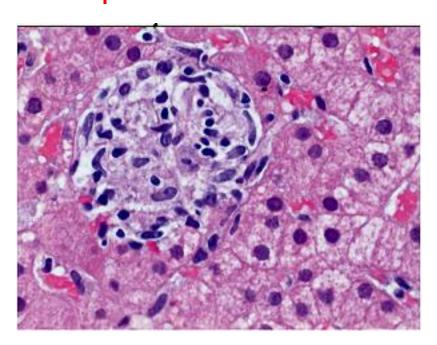


Figura 131. Necrosis hialina esclerosante CL

<u>Esteatosis microvacuolar con colestasis</u>. La esteatosis microvacuolar alcohólica (degeneración esponjosa del hígado) suele cursar con ictericia y trombos biliares en la biopsia hepática, así como presencia de megamitocondrias, que orientarán hacia la etiología alcohólica (34,35).

Esteatosis microvesicular asintomática. Se ha descrito en un caso de enfermedad de Wilson asintomática explorada a raiz del diagnóstico de enfermedad de Wilson en una hermana, que tenía una esteatosis microvesicular masiva sin necrosis ni inflamación (37). También se han visto casos asintomáticos entre pacientes tratados con ácido valproico (40).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Brunt EM.Non-alcoholic fatty liver disease: what's new under the microscope. Gut, 2011; 60: 1152-8
- 2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc., 1980; 55: 434-8.
- 3. Brunt EM. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol. 2010; 7: 195-203
- 4. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of non-alcoholic fatty liver diseases. Am J Clin Pathol, 2007; 128: 837-47.
- 5. Richardson MM et al. Progressive fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis altered regeneration and the ductular reaction. Gastroenterology, 2007; 133: 80-90.

- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology, 1999; 116: 1413-9
- 7. Gill RM, Belt P, Wilson L, Bass NM, Ferrell LD. Centrizonal arteries and microvessels in non-alcoholic steatohepatitis. Am J Surg Pathol, 2011; 35: 1400-4.
- 8. Ferrell L, Belt P, Bass N. Arterialization of central zones in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 2007; 46: 732 A.
- 9. Lefkowitch JH, Haythe J, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. Mod Pathol, 2002; 15: 699-704.
- 10. Teli MR, Day CP, Burt AD et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 1995; 346: 987-990
- 11. Neuschwander Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 2003; 37: 1202-19.
- 12. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Histopathology, 2006; 49: 450-65.
- 13. Yang S, Koteisch A, Lin H et al. Oval cells compensate for damage and replicative senescence of mature hepatocytes in mice with fatty liver disease. Hepatology, 2004; 39: 403-11
- 14. Soprentino P, Tarantino G, Perrella A et al. A clinico-morphological study on cholestatic presentation of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci, 2005; 50: 1130-5.
- 15. Brunt EM. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis, 2002; 6: 399-420.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcoholic-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histological comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology, 1988; 95: 1056-62
- 17. Tandra S, Yeh MM, Brunt EM et al. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol, 2011; 55: 654-9.
- 18. Capron JP, Delamarre J, Dupas JL et al. Fasting in obesity. Another cause of liver injury with alcoholic hyaline?. Dig Dis Sci, 1982; 27: 265-8.
- 19. Cuellar RE, Tarter R, Hays A, van Thiel DH. The possible occurrence of "alcoholic hepatitis" in a patient with bulimia in the absence of diagnosable alcoholism. Hepatology, 1987; 7: 878-83.
- 20. Abid A, Taha O, Nseir W et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independently of metabolic syndrome. J. Hepatol., 2009; 51: 918-24.
- 21. Alapont B, Prosper M, Ricart E, Navarro M. Esteatosis hepática asociada a hipobetalipoproteinemia familiar heterocigótica. Presentación de un caso. Gastroenterol Hepatol, 2004; 27: 256-9.
- 22. Hagve T-A, Myrseth L-E, Schrumpf E et al. Liver steatosis in hypobetalipoproteinemia. J Hepatol, 1991; 13: 104-11.

- 23. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. Muscle Nerve, 2010; 41: 197-201.
- 24. Ronchetti A, Pratti D, Pezzotta MG, et al Severe steatohepatitis in a patient with a rare neutral lipid storage disorder due to ABDH5 mutation. J. Hepatol, 2008; 49: 474-7.
- 25. Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. Liver, 1999; 19: 299-304
- 26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2005; 41: 1313-21.
- 27. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Histopathology, 2005; 42: 641-9.
- 28. Hourigan SK, Torbeson M, Tibesaar E, Scheimann AO. The full spectrum of hepatic steatosis in children. Clin Pediatrics, 20°15, 54: 635-42,
- 29. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. Hepatology, 1985; 5: 1149-58.
- 30. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. Hepatology, 1982; 2: 591-7.
- 31. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevbalence and clinicopathological correlations among 104 patients. Hepatology, 1989; 9: 679-85.
- 32. Chariot P, Drogou I, de Lacroix-Szmania I, et al. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. J Hepatol. 1999; 30: 156-60.
- 33. Firouzmand M, Zafrani ES, Dhumeaux D, Mallat A. Microvacuolar steatosis following low doses of doxycicline. Gastroenterol Clin Biol., 2002; 28: 1176-7
- 34. Uchida T et al. Alcoholic foamy degeneration: a pattern of acute alcoholic injury of the liver. Gastroenterology, 1983; 86: 683-92.
- 35. Montull S, Parés A, Bruguera M et al. Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinico-pathological features. Liver. 1989; 9: 79-85.
- 36. Sevenet F, Sevestre H, Masmoudi K, Capron JP. Stéatose microvesiculaire massive et maladie de Wilson. Gastroenterol Clin Biol, 1988; 12: 764-5.
- 37. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. Histopathology, 2012; 60: 1107-11.
- 38. Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM. Cholesterol ester storage disease: Hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. Hepatology, 1990; 11: 764-72
- 39. Eker P, Metreau JM; Zafrani ES et al. Hepatic colesterol ester storage disease. Two new cases diagnosed in adults. Gastroenterol Clin Biol., 1991; 15: 441-4.

40. <u>Scott DA</u>, <u>Gholson CF</u>, <u>Netchvolodoff CV</u>, et al. Incidental microvesicular steatosis due to valproic acid anticonvulsant therapy. <u>Am J Gastroenterol</u>. 1991; 86: 500-2.

GRANULOMAS

Introducción

Un granuloma es un agregado nodular de histiocitos, asociado a menudo con otras células inflamatorias, claramente delimitado del parénquima vecino, que se desarrolla en respuesta a agentes extraños, bacterias o cuerpos extraños principalmente. En la tabla 1 se enumeran las causas descritas de granulomas hepáticos (1,2). Las más frecuentes son la sarcoidosis y la tuberculosis (3,4). En los pacientes con sarcoidosis se detectan granulomas epitelioides en el hígado de más del 80 % de casos, a menudo asociados a hepatomegalia y esplenomegalia. Su localización en gran número de espacios porta puede causar hipertensión portal presinusoidal por afectación de las ramas venosas portales o colestasis por destrucción de los conductos biliares interlobulillares (7).

En los pacientes con tuberculosis se observan granulomas hepáticos en más del 90 % de los pacientes con formas diseminada, pero solo en el 25 % de las circunscritas al pulmón.

También son frecuentes los granulomas en el hígado de los pacientes con esquistosomiasis, lepra lepromatosa, fiebre Q y brucelosis. Menos frecuentes como causa de granulomas hepáticos son la enfermedad de Hodgkin, la cirrosis biliar primaria y las hepatitis medicamentosas (9).

Se encuentran granulomas en un 2 – 10 % de las biopsias hepáticas (1). La frecuencia de su detección depende de la población estudiada, de la prevalencia de las distintas causas de granulomas en cada área geográfica y de la frecuencia con que se efectúan biopsias hepáticas percutáneas para el diagnóstico de las enfermedades febriles o con alteración de los enzimas hepáticos en un determinado hospital (3). El examen de cortes seriados de las biopsias hepáticas aumenta las posibilidades de detectar granulomas.

La detección de granulomas en una biopsia hepática se efectúa en casos sometidos a esta exploración por un cuadro de fiebre y malestar general de duración prolongada, o en caso de elevación de los enzimas hepáticos, especialmente los de colestasis, GGT y fosfatasas alcalinas, de etiología no

determinada. En muchos casos el hallazgo de granulomas constituye una sorpresa, ya que no existía para el clínico ninguna presunción de su existencia.

Mecanismo	Ejemplos
Infeccioso	Bacterias: Micobacterias, Brucella, B. de Hansen, Yersinia, Bartonella, Listeria Virus: CMV, EBV, VHA, VHC Hongos: Histoplasma, Candida, Actinomices Israeli, Criptococo, Riquetsia: Coxiella burnetti, Ricketsia conori Parásito: Esquistosoma mansoni, Toxoplasma, Toxocara canis Teponema pallidu
Inmunológico	Sarcoidosis Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante Trasplante hepático Enfermedad de Crohn Vasculitis (PAN, arteritis de la temporal)
Cuerpos extraños	Talco, silicona, bilis, aceite mineral, berilio
Neoplásico	Linfoma de Hodgkin Carcinoma hepatocelular Carcinoma renal
Medicamentos	Alopurinol, Carbamazepina, Clorpropamida Diltiazem, Fenilbutazona, Halotane, Hidralazina Metildopa, Nitrofurantoina, Procainamida, Quinidina, Sulfonamidas

Tipos histológicos

Existen distintos de granuloma según el tipo y disposición de las células que los componen (4-6):

Granulomas epitelioides: Son agregados bien circunscritos de histiocitos de citoplasma amplio y de aspecto parecido al de las células epiteliales, rodeados a menudo por una corona de linfocitos (Fig. 131). Las células epitelioides son macrófagos activados que han perdido sus propiedades fagocíticas y han desarrollado actividad sintética y secretoria con producción de citoquinas. Contienen a veces células multinucleadas formadas por la fusión de algunas células. En algunas de ellas los núcleos se agrupan de forma compacta e irregular (células gigantes de tipo de cuerpo extraño) y en otras en la periferia de la célula (células gigantes tipo Langhans) (Fig. 132). El tipo de células gigantes no aporta ninguna información sobre la etiología del Granulomas. Los granulomas

epitelioides pueden mostrar necrosis de la parte central (Granulomas necrotizantes) (Fig. 133) y estar rodeados por tejido conjuntivo e incluso estar hialinizados.

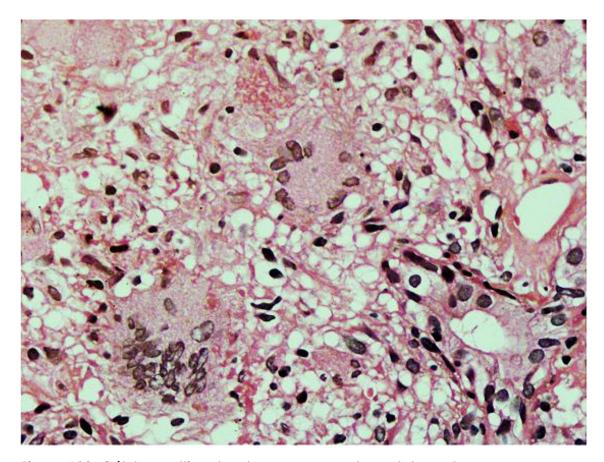


Figura 132. Células multinucleadas en un granuloma tuberculoso

Granulomas linfohisticcitarios/microgranulomas. Están formados por agregados focales de linfocitos y macrófagos, sin células epitelioides. Generalmente son inespecíficos y traducen la existencia de necrosis focales de células hepáticas.

Lipogranulomas. Son acúmulos de linfocitos y macrófagos dispuestos alrededor de una vacuola grasa procedente de hepatocitos con grasa que han sufrido una necrosis (Fig. 126). Son inespecíficos desde el punto de visto etiológico, ya que pueden existir en cualquier paciente con grasa en el hígado. Pueden ser causados por un tratamiento con aceites minerales, usados como laxantes (10).

Granulomas en anillo (o tipo Donut). Se caracterizan por una vacuola clara central (vacuola de grasa) rodeada por linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, y en su periferia por hebras de fibrina, procedentes de la necrosis de la pared sinusoidal (Fig. 134).

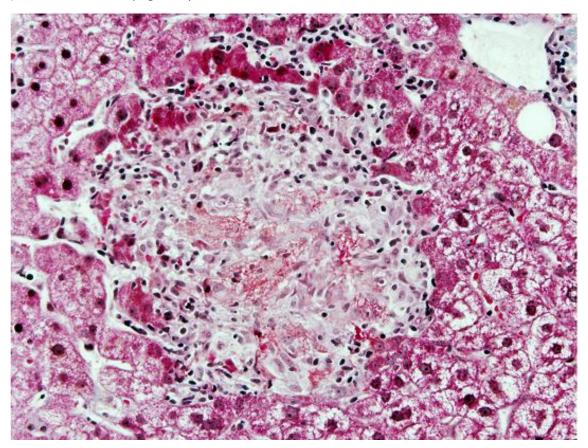


Figura 133. Granuloma necrotizante

Sistemática diagnóstica

La detección de uno o más granulomas en una biopsia hepática obliga a aplicar una sistemática determinada para el diagnóstico de su etiología (11). En la mayoría de los casos es conveniente efectuar una serie de tinciones para descartar la presencia de microorganismos, como la tinción de Ziehl Neelsen para identificar bacilos acido alcohol resistente, como el bacilo de Koch o el bacilo de Hansen (Fig. 134), la de PAS diastasa para reconocer parásitos y hongos (Fig. 135), de Giemsa para las leishmanias y la de plata metenamina para teñir hongos. En el caso de que estas tinciones den un resultado negativo se deben valorar una serie de características del granuloma, como su situación topográfica dentro del lobulillo, las células que lo componen, si existen inclusiones celulares o depósitos de otro material o si hay necrosis en el interior del granuloma, y si tienden a unirse con granulomas vecinos (coalescencia) (Tabla 2). La aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tejido hepático puede revelar la

presencia de DNA de virus (VEB, CMV), bacterias (Yersinia, Micobacterias, <u>Listeria</u>), o protozoos (<u>Toxoplasma gondii</u>), en biopsias que contenían granulomas (12).

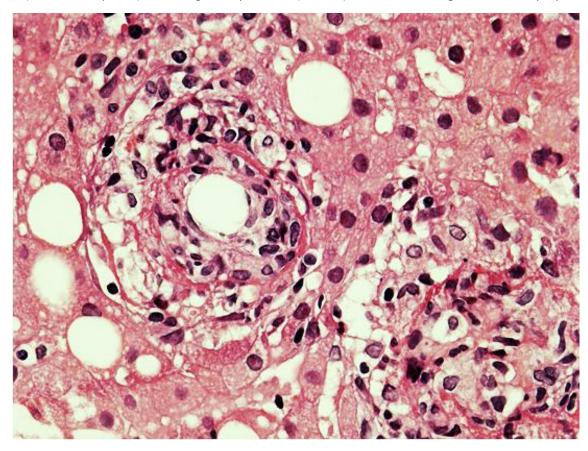


Figura 134. Granulomas de la fiebre Q

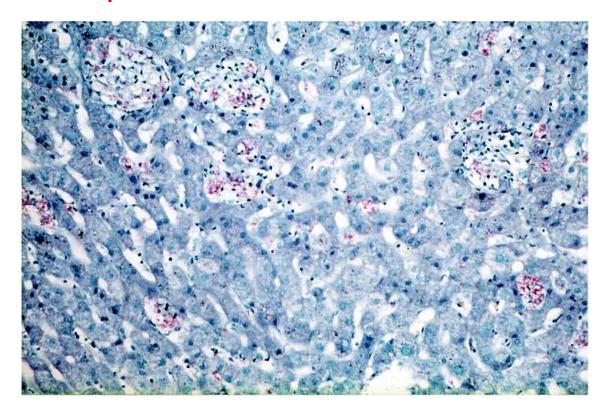


Figura 135. Mycobacterium avis en tinción de Ziehl Neelsen

La secuencia de objetivos que se indica a continuación puede facilitar la identificación de la etiología de un granuloma hepático en muchas ocasiones.

Buscar la causa del granuloma en su interior.

En primer lugar, debe investigarse si se reconoce el agente causal del granuloma en su interior. Ello sucede cuando se ve un huevo de *Esquistosoma mansoni* (13), o restos de él (Fig. 136), o si las tinciones para bacilos u hongos permiten reconocer el agente infeccioso, como *Candidas* o micobacterias, o finalmente si se identifican cuerpos extraños, como partículas de silicona (14,15) o talco (16). al examinar la biopsia con microscopia de luz polarizada (5, 15). En estos casos la etiología del granuloma aparece clara desde el punto de vista histológico.

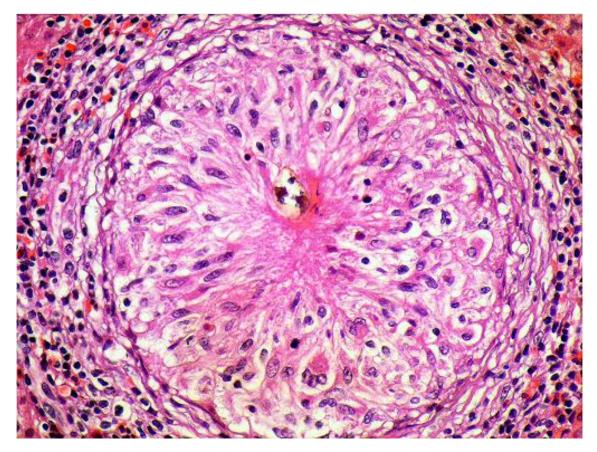


Figura 136. Granuloma esquistosomiásico

Buscar alguna característica histológica típica de una etiología concreta.

<u>Granuloma periductal</u>. Cuando el granuloma se sitúa en un espacio porta alrededor de un conducto biliar con lesión de su epitelio (colangitis destructiva), el diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP) es muy plausible (17, 18) (Fig. 116), sin que se pueda descartar el diagnóstico de sarcoidosis si cursa con colestasis anictérica y negatividad de anticuerpos antimitocondriales.

<u>Granulomas coalescentes</u>. La coalescencia de varios granulomas en distintas fases de maduración, especialmente en las áreas portales, sugiere su naturaleza sarcoidea (4, 7). Especialmente si están en diferente estadio madurativo, es decir formado solo por células epitelioides y granulomas en parte o totalmente fibrosos (Fig. 137).

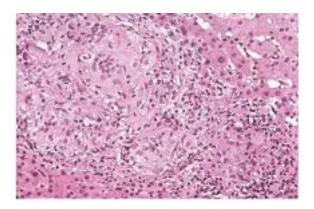


Figura 137. Granulomas coalescentes en sarcoidosis

<u>Granulomas tipo donut</u>. Los granulomas con una vacuola clara central, formada por grasa, rodeada por un anillo fibrinoide son característicos de la fiebre Q aguda (19). Los granulomas suelen ser numerosos, distribuidos por todo el parénquima, pequeños, y contienen polinucleares y eosinófilos junto a las células epitelioides. No son específicos de fiebre Q puesto que se han descrito casos aislados de granulomas tipo "donut" en hepatitis A (20), mononucleosis (21), infección por CMV (22), infecciones bacterianas (23,24) y en caso de toxicidad por alopurinol (25) (Tabla 3).

<u>Granulomas necrotizantes</u>. La presencia de necrosis en el centro del granuloma sugiere tuberculosis o infección por hongos. En la enfermedad por arañazo de gato causada por *Bartonella henselae* se ha observado necrosis central y macrófagos en empalizada en la periferia (26). En los granulomas por *Toxocara sp.* la necrosis central está rodeada por un infiltrado muy rico en eosinófilos y una empalizada de histiocitos epitelioides (27).

<u>Granulomas con otras características</u>. Si el granuloma se sitúa en la vecindad de una arteria dañada debe considerarse el diagnóstico de una vasculitis (28). La presencia de macrófagos PAS positivos después de I tratamiento con diastasa, permite evocar el diagnóstico de enfermedad de Whipple aun sin clínica de enfermedad intestinal (29). La presencia de cuerpos asteroides sugiere sarcoidosis (Fig. 138).

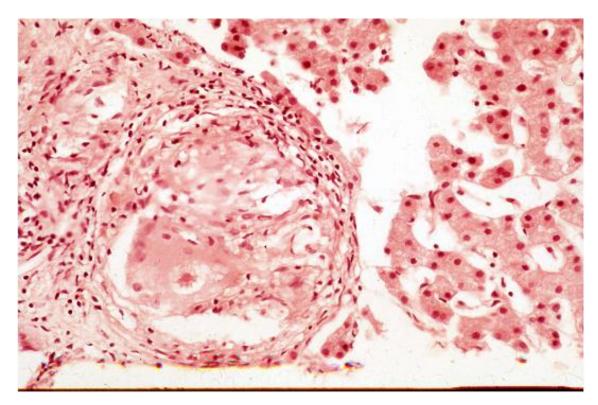


Figura 138. Cuerpo asteroide en un granuloma sarcoideo

<u>Granulomas con eosinófilos</u>. Debe evocarse en primer lugar el consumo de un fármaco que causa reacción de hipersensibilidad (30) (Tabla 1).

Buscar información clínica que haga verosímil una etiología.

Cuando el granuloma no posee ninguna particularidad histológica especial, puede alcanzarse el diagnóstico a través del contexto clínico. En la tabla 3 se aportan datos con posible utilidad diagnóstica.

Característica	Posibles causas				
Necrosis central	Tuberculosis, Histoplasmosis, Brucellosis				
Eosinófilos	Fármacos, parásitos, gastroenteritis eosinofílica,				
Necrosis purulenta	Enfermedad por arañazo de gato, Yersiniosis				
Necrosis con macrófagos en empalizada	Fascioliasis, Larva migrans, Yersiniosis, Batonella henselae				
Anillo de fibrina	Fiebre Q, Hepatitis (VHA, CMV, EBV), Alopurinol				
Hialinización	Sarcoidosis, Esquistosomiasis				
Coalescencia	Sarcoidosis				
Cuerpos asteroides	Sarcoidosis				
Alrededor de un conducto biliar	Cirrosis biliar primaria, sarcoidosis				
Proximidad a una arteria portal	Vasculitis				
Pigmento negro en células de Kupffer	Esquistosomiasis				

Tabla 3. Manifestaciones clínicas con utilidad diagnóstica en caso de granulomas hepáticos sin causa clara.

Fiebre y adenopatías enfermedad de Hodgkin (31)

Fiebre prolongada vasculitis (32)

Eritema nodoso sarcoidosis

Colestasis anictérica y AMA + cirrosis biliar primaria (17,18).

Colestasis anictérica y AMA - sarcoidosis (7)

Serologia para brucella (33), sífilis (34)

¿Qué hacer si no hay información clínica o histológica útil?

Cuando ni el examen morfológico, ni los hallazgos clínicos, sugieren la etiologia del granuloma es conveniente descartar mediante exámenes serológicos causas poco habituales de granuloma hepático en los pacientes con fiebre, como la infección por Brucella, Listeria, Ricketsia conori, Bacilo de Hansen, Yersinia, Bartonella henselae o Treponema pallidum. Asimismo, efectuar una determinación mediante PCR del b. tuberculoso, que en los casos de esta etiología posee micha mas sensibilidad que la tinción de Ziehl Neelsen (35).

Debe tenerse presente que la tinción para bacilos acido-alcohol resistentes solo es positiva en una proporción relativamente baja de granulomas no necrotizantes en pacientes con una tuberculosis no miliar, y en muy pocos pacientes con lepra tuberculoide, por lo que estas enfermedades no pueden ser nunca descartadas

ante el hallazgo de granulomas sin alteraciones histológicas características de alguna etiología concreta.

En los demás casos nos debemos conformar en hacer el diagnóstico de granuloma de causa desconocida. Esto ocurre con una frecuencia entre el 10 y el 15 % de los granulomas en las series más amplias (9). En los últimos años se ha señalado una frecuencia relativamente alta de granulomas inespecíficos en biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónica C, tratados o no con interferón (36-40), y algunos después de un trasplante hepático por una cirrosis causada por el VHC (41). En estas circunstancias el hallazgo de los granulomas, generalmente casual, en una biopsia hepática efectuada por alguna otra indicación, no debe impulsar a efectuar exploraciones complejas. Contrariamente en el caso de granulomas hallados en biopsias hepáticas efectuadas para diagnostico de alguna manifestación clínica, como fiebre, o analítica, como elevación de las fosfatasas alcalinas, deberá procederse a utilizar otros recursos para alcanzar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Kleiner DE. Granulomas in the liver. Semin Diagn Pathol, 2006; 23: 161-9.
- 2. Bruguera Cortada M. Granulomas of the liver. En Clinical Gastroenterology and Hepatology. Weisntein WM, Hawkey CJ y Bosch J, editores. Elsevier Mosby, 2005
- 3. Wainwright H. Hepatic granulomas. Europ J Gastroenterol Hepatol, 2007; 19: 93-5.
- 4. Lefkowitch. Hepatic granulomas. J Hepatol, 1999; 30 (Suppl 1): 40-5
- 5. Ishak K. Granulomas of the liver. En Ioachim HL, editor. Pathology of granulomas. New York, Raven Press, 1983; pp 307-70.
- 6. Ferrell LD. Hepatic granulomas: a morphologic approach to diagnosis. Surg Pathol, 1990; 3: 87-106.
- 7. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and the bile ducts. Mayo Clin Proc, 1998; 73: 467-72
- 8. Asada Y, Hayashi T, Sumiyoshi A et al. Miliary tuberculosis presenting as fever and jaundice with hepatic failure. Hum Pathol, 1991; 22: 92-4.
- 9. Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, et al. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. J Clin Pathol, 2003; 56: 850-3.
- 10. Wanless IR, Geddie WR. Mineral oil lipogranulomata in liver and spleen. A study of 465 autopsies. Arch Pathol Lab Med. 1985; 109: 283-6
- 11. Denk H, Scheuer PJ, Baptista A, et al. Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. Histopathology, 1994; 25: 209-18
- 12. Drebber U, Kasper H-U, Ratering J, et al. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis- a study of 442 cases. Liver Intern, 2008; x: 828-34
- 13. Bica I, Hamer DH, Stadecker MJ. Hepatic schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am, 2000; 3: 583-604

- 14. Leong ASY, Disney APS, Gowe DV. Spallation and migration of silicone from blood-pump tubing in patients on hemodialysis. N Engl J Med, 1982; 306: 135-40.
- 15. <u>Estruch R</u>, <u>Urbano Ispizua A</u>, <u>Bruguera M</u>, et al. Detection by analysis of dispersion of x-ray energy of silicone particles in the liver of a patient in a dialysis program. <u>Med Clin (Barc)</u>. 1985; 85:25-7.
- 16. See comment in PubMed Commons below Min KW, Gyorkey F, Cain GD. Talc granulomata in liver disease in narcotic addicts. Arch Pathol. 1974; 98:331-5.
- 17. Lee RG, Epstein O, Jauregui H et al. Granulomas in primary biliary cirrhosis: a prognostic feature. Gastroenterology, 1981; 81: 983-6.
- 18. Nakanuma Y, Ohta G. Quantitation of hepatic granulomas and epithelioid cell in primary biliary cirrhosis. Hepatology, 1983; 3: 423-7.
- 19. Pellegrin M, Desbol G, Auvergnat JC et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. Hum Pathol, 1980; 11: 51-7.
- 20. Ponz E, Garcia Pagan JC, Bruguera M et al. Hepatic fibrin-ring granulomas in a patient with hepatitis A. Gastroenterology, 1991; 100: 269-70.
- 21. Nenert M, Mavier P, Dubuc N et al. Epstein-Barr virus infection and hepatic fibrin-ring granulomas. Hum Pathol, 1988; 19: 608-10.
- 22. Lobdell DH. Ring granulomas in cytomegalovirus hepatitis. Arch Pathol Lab Med, 1987; 111: 881-2.
- 23. Font J, Bruguera M, Perez Villa F, Ingelmo M. Hepatic fibrin-ring granulomas caused by Staphilococcus epidermis generalized infection. Gastroenterology, 1987, 93: 1449-51.
- 24. Marazuela M, Moreno A, Yebra M et al. Hepatic fibrin-ring granulomas: A clinicopathological study of 23 patients. Hum Pathol. 1991; 22: 607-13.
- 25. Vanderstigel M., Zafrani ES, Lejone JL, et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic fibrin-ring granulomas. Gastroenterology, 1986; 90: 188-90.
- 26. Thudy KR, Kreikemeier JT, Phillips NJ et al. Cat scratch disease causing hepatic masses after liver transplant. Liver Intern, 2007; 27: 145-8.
- 27. Kaplan KJ, Goodman ZD, Ishak KG. Eosinophilic granuloma of the liver: a characteristic lesion with relationship to visceral larva migrans. Am J Surg Pathol, 2001; 25: 1316-21.
- 28. Bayser L, Roblot P, Ramassamy M et al. Hepatic fibrin-ring granulomas in giant cell arteritis. Gastroenterology, 1993; 105: 272-3.
- 29. <u>Saint-Marc Girardin MF</u>, <u>Zafrani ES</u>, et al. Hepatic granulomas in Whipple's disease. <u>Gastroenterology</u>, 1984; 86:753-6.
- 30. McMaster KR, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. Lab Invest 1981; 44: 61-73
- 31. O'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH et al. Epithelioid granulomas in Hodgkin's disease: a favourable prognostic sign. JAMA, 1975; 233; 886-9.
- 32. Pedro-Botet J, Lopez MJ, Barranco C. et al. Granulomatous hepatitis and giant cell arteritis. Am. J Gastroenterol, 1994; 89: 1898-9.

- 33. Cervantes F, Carbonell J, Bruguera M et al. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. Post Med J, 1982; 58: 346-50
- 34. Murray FE, O'Loughlin S, Dervan P et al. Granulomatous hepatitis in secondary syphilis. Ir J Med Sci, 1990: 159: 53-4.
- 35. Alcantara-Payawal DE, Matsumura M, Shiratori Y et al. Direct detection of Mycobacterium tuberculosis using polymerase chain reaction assay among patients with hepatic granuloma. J Hepatol, 1997; 27: 620-7.
- 36. Snyder N, Martinez JG, Xiao SY. <u>Chronic hepatitis C is a common associated</u> with hepatic granulomas. World J Gastroenterol. 2008; 14: 636-9.
- 37. Glazer E, Ejaz A, Coley CJ II, et al. Fibrin ring granuloma in chronic hepatitis C: virus related vasculitis and/or immune complex disease. Semin Liver Dis, 2007; 27: 227-30.
- 38. Harada K, Minato H, Hiramatsu K, Nakanuma Y. Epithelioid cell granulomas in chronic hepatitis C: immunohistochemical character and histologic markers of favourable response to interferon therapy. Histopathology, 1998; 33: 216-21
- 39. Ozaras R, Tahan V, Mert A, et al. The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol, 2004; 38: 449-52
- 40. Emile JF, Sebagh M, Feray C, et al. The presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus related cirrhosis. Hum Pathol, 1993; 24: 1095-7.
- 41. Vakiani E, Hunt KK, Mazziotta RM, et al. Hepatitis C-associated granulomas after liver transplantation. Morphologic spectrum and clinical implications. Am J Clin Pathol, 2007; 127: 128-34-

HEPATOCITOS ESMERILADOS

Introducción

Los hepatocitos esmerilados son células hepáticas que contienen un cuerpo de inclusión con aspecto de vidrio esmerilado en la tinción de HE, que ocupa la práctica totalidad del citoplasma y ocasiona un desplazamiento del núcleo hacia la periferia de la célula (Fig. 61). Con la tinción de tricrómico adquieren un color gris azulado. Con frecuencia se aprecia un halo claro entre el cuerpo de inclusión y la membrana celular, que es un artefacto causado por la retracción del cuerpo de inclusión durante el procesamiento de la biopsia. Fueron descritos por primera vez por Hadziyannis et al (1) en el hígado de portadores crónicos del VHB y se atribuyeron a la presencia de HBsAg en grandes cantidades en el retículo endoplásmico rugoso de hepatocitos infectados.

Posteriormente se han observado en otras situaciones clínicas (Tabla 1). Deben distinguirse los hepatocitos esmerilados de los cambios de inducción enzimática en pacientes tratados con fármacos que causan una hiperplasia del retículo endoplásmico y confieren al citoplasma de los hepatocitos un aspecto

deslustrado, similar al de los hepatocitos esmerilados, sin dejar halo periférico y con el núcleo de los hepatocitos en situación central (Fig. 139). En estos casos las células con esmerilización del citoplasma, que es más tenue que la de los hepatocitos esmerilados auténticos, se sitúan en las zonas centrolobulillares, que es un área especializada en el metabolismo de fármacos.

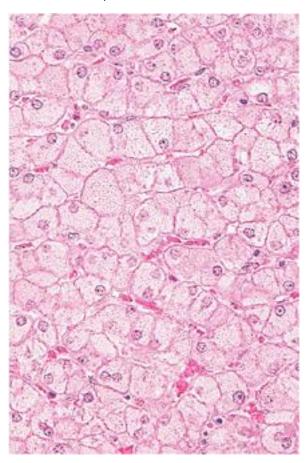


Figura 139. Hepatocitos de inducción enzimática

Tabla 1. Enfermedades en las que pueden observarse hepatocitos esmerilados. Infección crónica por VHB Tratamiento con cianamida Epilepsia mioclónica de Lafora

Glucogenosis tipo IV Hipofibrinogenemia familiar Trasplante de hígado o de riñón

Enfermedad de Still del adulto

Carcinoma hepatocelular

Sistemática diagnóstica

Ante la observación de hepatocitos esmerilados en la tinción con HE deben solicitarse tinciones de orceina, PAS y PAS diastasa, ya que se tiñen de modo diferente los distintos tipos de hepatocitos esmerilados.

<u>Casos con tinción con orceina positiva</u>. La tinción de orceina tiñe únicamente los hepatocitos que contienen HBsAg (2) (Fig. 57). Es recomendable en los casos con tinción positiva efectuar una inmunohistoquímica con anticuerpos frente al HBcAg para identificar si existe o no actividad replicativa del VHB, que solo será positiva en los casos con infección activa.

Casos con tinción con orceina negativa y positiva con PAS. Si la tinción de orceina es negativa, y se desconoce si el paciente es o no HBsAg positivo, deberá hacerse una tinción con PAS, que dará un resultado positivo en los hepatocitos esmerilados de la epilepsia de Lafora (3), de la glucogenosis tipo IV (4) y en los pacientes tratados con cianamida, ya que los cuerpos de inclusión son debidos en estas circunstancias al depósito de un glucógeno anormal (5) (Fig. 140). En estos casos la tinción con PAS previa digestión con diastasa es negativa (Tabla 2).

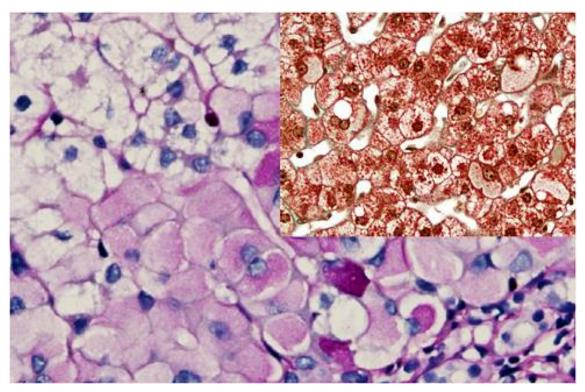


Figura 140. Hepatocitos esmerilados PAS +

Los hepatocitos esmerilados causados por cianamida se hallan en las zonas periportales, generalmente en gran número, asociados con reacción inflamatoria portal y con fibrosis (Fig. 141), que se atribuye a un efecto tóxico causado por el fármaco (6,7). Las lesiones por cianamida son debidas a un mecanismo de toxicidad directa, es decir aparecen en todos los que toman el fármaco, su

número aumenta con la duración del tratamiento y si el paciente deja de tomar el fármaco regresan al cabo de bastantes meses (8).

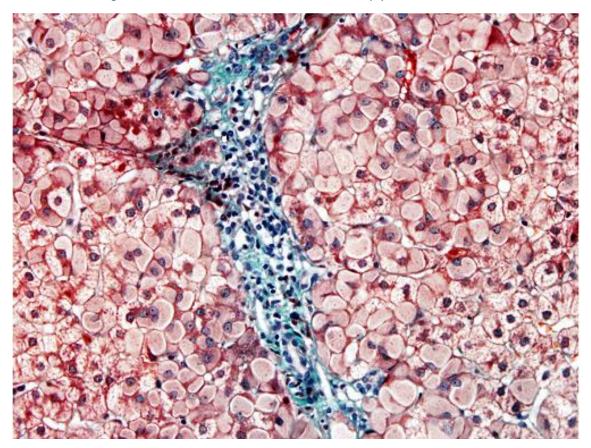


Figura 141. Situación periportal de hepatocitos esmerilados por cianamida

En la práctica es excepcional encontrarse con una biopsia hepática de un paciente con epilepsia de Lafora y con glucogenosis tipo IV, ya que son enfermedades muy infrecuentes y con una clínica muy expresiva que no plantea grandes problemas diagnósticos. Por consiguiente, en la práctica el hallazgo de hepatocitos esmerilados PAS positivo en las áreas periportales debe evocar el tratamiento con cianamida, que suele cursar con una elevación de las transaminasas (8). Este es un agente farmacológico, comercializado solo en algunos países, utilizado para evitar el consumo de alcohol en los pacientes alcohólicos en deshabituación.

La epilepsia de Lafora se caracteriza por contracciones, demencia y mioclonias. Únicamente estaría justificada la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico, en caso de duda, en lugar de obtener una biopsia cerebral o muscular, en el primer caso porque es menos agresiva y porque la biopsia hepática es más sensible que la biopsia muscular (3).

Se han observado hepatocitos esmerilados PAS positivos en biopsias hepáticas de pacientes sin ninguna de estas situaciones. La mayoría de estos casos eran

pacientes trasplantados de hígado o de riñón, y clínicamente mostraban discretos aumentos de las transaminasas. Su aparición se ha relacionado con la medicación inmunosupresora, que podría alterar el metabolismo intracelular del glucógeno y su acumulación en el citoplasma (9-12).

<u>Casos con tinción negativa en las tinciones con orceina y con PAS</u>. Si las tinciones de orceina y de PAS son negativas puede recurrirse a una tinción con anticuerpos antifibrinógeno, ya que la presencia de un depósito de un fibrinógeno anormal debido a una mutación genética del gen del fibrinógeno puede dar lugar a la aparición de hepatocitos esmerilados (13,14). Estos pacientes cursan con niveles bajos de fibrinógeno sanguíneo.

Los hepatocitos esmerilados que se hallan en algunas biopsias de carcinoma hepatocelular son debidos a fibrinógeno que no ha podido ser exportado al plasma desde los hepatocitos tumorales (15).

Se ha descrito en la biopsia hepática de un paciente con enfermedad de Still del adulto la presencias de hepatocitos con inclusiones citoplasmáticas de aspecto esmerilado en la tinción con HE, que eran negativas a la tinción de PAS (16)

<u>Valoración de los demás hallazgos histológicos</u>. Debe tenerse en cuenta el estado del hígado en el que se encuentran los hepatocitos esmerilados, ya que, en algunas de las circunstancias asociadas a su presencia, como la infección por VHB, el tratamiento con cianamida y la glucogenosis tipo IV, puede haber fibrosis portal y periportal e incluso en algunos casos una cirrosis.

	PAS	PAS+D	Orceina	Anti HBsAg	Anti fibrinógeno	
Hepatitis B	-	-	+	+		
Cianamida	+		-		14	
Fibrinógeno	-	_	-	_	+	
Epilepsia de Lafora	+	+/-			-	
Glucogenosis IV	+	+/-		-	1=	
Idiopático	+					

BIBLIOGRAFIA

- 1. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen ground-glass hepatocytes of carriers. Arch Pathol, 1973; 96: 327-30.
- 2. Kirkpatrick P. Use of orcein in detecting hepatitis B antigen in paraffin sections of liver. J Clin Pathol, 1982; 35: 430-3.
- 3. Nishimura RN, Ishak KG, Reddick R et al. Lafora disease: Diagnosis by liver biopsy. Ann Neurol, 1980; 8: 409-15.

- 4. Mizuochi T, Kimura A, Nishiura H et al. Liver biopsy is an important procedure in the diagnosis of glycogen storage disease type IV. Pediatr Int. 2011; 53:129-30.
- 5. Thomsen P, Reinicke V. Ground glass inclusions in liver cells in an alcoholic treated with cyanamide (Dipsan). Liver, 1981; 1: 67-73.
- 6. Vazquez JJ, Guillen FJ, Zozaya J, Lahoz M. Cyanamide-induced liver injury. A predictable lesion. Liver, 1983; 3: 225-30.
- 7. Bruguera M, Lamar C, Bernet M, Rodes J. Hepatic disease associated with ground glass hepatocytes after cyanamide therapy. Arch Pathol Lab Med, 1986; 110: 906-10.
- 8. Bruguera M, Pares A, Heredia D, Rodes J. Cyanamide hepatotoxicity. Incidence and clinico-pathological features. Liver, 1987; 7: 216-22.
- 9. Lefkowitch JH, Lobritto SJ, Brown RS Jr et al. Ground-glass polyglucosan-like hepatocellular inclusions. A "new" diagnostic entity. Gastroenterology, 2006; 131: 713-8.
- 10. Wisell J, Boitnott J, Haas M et al. Glycogen pseudoground glass change in hepatocytes. Am J Sug Pathol, 2006; 30: 1085-90.
- 11. Bejarano PA, Garcia MT, Rodriguez MM et al. Liver glycogen bodies: ground-glass hepatocytes in transplanted patients. Virchows Arch, 2006; 449: 539-45.
- 12. Hadju CH, Lefkowitch JH. Adult polyglucosan body disease: a rare presentation with chronic liver disease and ground-glass hepatocellular inclusions. Semin Liver Dis. 2011; 31: 223-9.
- 13. Callea F, de Vos R, Togni R et al. Fibrinogen inclusions in liver cells: a new type of ground-glass hepatocyte. Immune light and electron microscopic characterization. Histopathology, 1986; 10: 65-73.
- 14. Ng IO, Ng M, Lai EC, Wu PC. Endoplasmic storage disease of liver: characterization of intracytoplasmic hyaline inclusions. Histopathology, 1989; 15: 473-81.
- 15. Bannasch P. <u>Glycogenotic hepatocellular carcinoma with glycogen-ground-glass hepatocytes: a heuristically highly relevant phenotype.</u> World J Gastroenterol. 2012; 18: 6701-8.
- 16. Sari A, Tunakan SA, Ozmen M, Turkkan E. Ground-glass-like hepatocellular inclusions in the course of adult onset Still's disease. Mod Rheumatol, 2010; 20: 90-2.

HEPATOCITOS MULTINUCLEADOS

La presencia de células hepáticas multinucleadas es común en las enfermedades hepáticas neonatales (1), especialmente en las causadas por agentes infecciosos, en alteraciones metabólicas, como la galactosemia o la intolerancia a la fructosa, y en la atresia de vías biliares extrahepáticas, pero es infrecuente en

los adultos. En una revisión de 856 especímenes de biopsia hepática de pacientes adultos, Micchelli et al (2) detectaron 22 casos (2.6 %). En los niños se considera una respuesta inespecífica del hígado inmaduro a diferentes insultos. La causa de su aparición en el hígado de los adultos no está identificada. Estas células podrían representar un fenómeno regenerativo sin mitosis, aunque no se pueda descartar que se trate de la expresión de un daño celular.

Se presenta clínicamente como una hepatitis aguda en la mayoría de ocasiones y menos frecuentemente en pacientes con hepatopatia crónica. La biopsia hepática muestra numerosas células multinucleadas, de aquí las denominaciones utilizadas (hepatitis de células gigantes, hepatitis de células gigantes sinciciales).

Las células gigantes se localizan preferentemente en las regiones centrolobulillares. Su número varia de pocas a muchas células, y el número de núcleos debe ser de más de tres para considerarla célula multinucleada (Fig. 11).

La causa más frecuente de hepatitis de células gigantes en pacientes adultos es la hepatitis autoinmune (3, 4), seguida de la infección por alguno de los virus conocidos, VHA, VHB, VHC, VEB y virus del herpes humano-6 A (5) (Tabla 1). Muchos de los pacientes con hepatitis crónica C con células gigantes multinucleadas en la biopsia hepática están coinfectados por virus de la inmunodeficiencia humana (2). En menos casos coincidía con algún tratamiento farmacológico o herbario (6).

Primer autor	VHA	VHB	VHC	VEB	HAI	OD	Tóxico	Otros
Phillips (7)					10			
Lau (8)	1	1	1	1	3	5		
Devaney (9)		Thy and the sale	2012/25/00/10/2012	8	12		31 HI 195 2572-65-71 280-59 10 6	74 J.S.INEXESSAN
Protzer (10)			2	10				
Dienes (11)				1	12	January States (Associated State	hand han Kanan ha an ar	
Papo (12)					7			
Tordjmann (13)			MENING IN BEST	8	5			
Johnson (14)				4	5			

También se han observado en casos de hepatitis aguda de curso grave en la que no se ha encontrado ningún agente etiológico conocido (7, 15). La constatación de recidiva de la enfermedad después de un trasplante hepático en alguno de estos casos sugiere que sean de naturaleza vírica (12, 16,17), así como por el hecho de que en algunos pacientes se ha utilizado con éxito un tratamiento con ribavirina (7, 17). En una de las primeras series de hepatitis sincicial en adultos se atribuyó el cuadro a una infección por un paramixovirus (7), y aunque algún

estudio sugirió esta etiología para algún caso (18), otros autores han cuestionado esta interpretación (19).

Se han descrito casos aislados asociados a distintas situaciones clínicas (Tabla 2). En algunos de estos casos se comprueba la presencia de manifestaciones de enfermedad autoinmune. Puede tener un curso benigno (20), pero otras veces la evolución es grave y puede requerir un trasplante hepático y en otras progresar a la cirrosis (18).

En un caso, relacionado con una hepatitis autoinmune, se identificó hialina de Mallory en el citoplasma de algunas células gigantes, rodeadas de polinucleares (21).

Primer autor	Circunstancias clínicas asociadas
Singh (21)	Tratamiento con amoxi-clavulánico
Kumar (22)	Hipereosinofilia
Randhawa (23)	Infección por virus del herpes 6
Sussman (24)	Enfermedad multisistémica
Ben-Ari (3)	Hepatitis autoinmune tipo II
Rabinovitz (25)	Anti - M2 positivo
Lotz (26)	caso 1 Hepatitis C
	caso 2 ANA positivo
Horsmans (27)	Ninguna
Durand (17)	Ninguna
Labowitz (28)	Colitis ulcerosa
Fraquelli (6)	Preparado herbario
Fimmel (18)	Leucemia linfocítica crónica
Kobayashi (29)	ANA positivo
Altman (20)	Pielonefritis
Cairns (30)	Lupus eritematoso
Elizalde (31)	ANA positivo
Dohmen (32)	Lupus eritematoso
Anagnostopoulos (33)	Hepatitis autoinmune y colitis ulcerosa
Bernard (17)	Anemia hemolítica autoinmune
Estrada (4)	Poliartritis

Sistemática de diagnóstico

El reconocimiento de células gigantes multinucleadas es generalmente fácil. El patólogo debe registrar si el número es importante o sólo se identifica alguna célula aislada, en cuyo caso el hallazgo carece de significación.

Si el número de células gigantes es notable debe determinarse si los cambios histológicos asociados corresponden a una hepatitis aguda o crónica. En el primer caso predominan los cambios necroinflamatorios lobulillares sobre las

alteraciones de los espacios porta. En caso de hepatitis crónica sucede a la inversa. Destaca entonces la inflamación portal y periportal, a veces con fibrosis, sobre las alteraciones lobulillares.

a) Asociadas con cambios de hepatitis aguda. Si existe una hepatitis aguda con células sinciciales deberá investigarse mediante exámenes serológicos apropiados la existencia de infección por un virus hepatotropo, VHA, VHB, VHC, o el VEB y si el paciente estaba consumiendo algún fármaco. Hay que tener en cuenta que en muchos casos, generalmente con insuficiencia hepática, no se identifica ningún factor etiológico. En las formas graves algunos autores han ensayado con éxito el tratamiento con ribavirina (34), lo que sugeriria la naturaleza vírica de la enfermedad, aunque otros han fracasado con este fármaco (27).

En un paciente con trasplante hepático se observó una hepatitis por herpes humano 6 A, que se interpretó como una reactivación de una infección latente favorecida por la inmunosupresión, aunque no se podría descartar que fuera una infección primaria así como la consecuencia de la infección por el hígado del donante (5).

b) Asociadas con hepatitis crónica. En caso de asociación de células multinucleadas con hepatitis crónica deberían buscarse cambios que sugieran la naturaleza autoinmune de la hepatitis, como es la presencia de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio portal o de rosetas, ya que en estos casos está justificado ensayar tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Marks RA, Al-Khawaja MM, Saxena R. Common liver diseases in childhood. En Practical Herpatic pathology, Saxena R (editor). Elsevier, 2011.
- 2. Micchelli STL, Thomas D, Boitnott JK et al. Hepatic giant cells in hepatitis C virus (HCV) monoinfection and HCV/HIV coinfection. J Clin Pathol, 2006; 61: 1058-61.
- 3. <u>Ben-Ari Z</u>, <u>Broida E</u>, <u>Monselise Y</u>. et al. Syncytial giant-cell hepatitis due to autoimmune hepatitis type II (LKM1+) presenting as subfulminant hepatitis. <u>Am J Gastroenterol</u>. 2000; 95: 799-801.
- 4. Estradas J, Pascual-Ramos V, Martinez B, Uribe M, Torre A. Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation. Ann Hepatol, 2009; 8: 68-70
- 5. Potenza L, Luppi M, Barozzi P et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. New Eng J Med, 2008; 359: 593-602.
- 6. Franquelli M, Colli A, Cocciolo M, Conte D. Adult syncytial giant cell chronic hepatitis due to herbal remedy. J Hepatol, 2000; 33: 505-8.
- 7. Phillips MJ, Blendis LM, Poucell S et al. Syncytial giant-cell hepatitis: sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features. New Engl J Med, 1991; 324: 455-60.
- 8. Lau JYN, Koukoulis G, Mieli-Vergani G, et al. Syncytial giant-cell hepatitis a specific disease entity?. J Hepatol, 1992; 15: 216-9.

- 9. Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Postinfantile giant-cell transformation in hepatitis. Hepatology, 1992; 16: 327-33.
- Protzer U, Dienes HP, Bianchi L et al. Post infantile giant cell hepatitis in patients with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. Liver, 1996; 16: 274-82
- 11. Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Clin Liver Dis. 2002; 6: 349-62.
- 12. Pappo O, Yunis E, Jordan JA et al. Recurrent and de novo giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation. Am J Surg Pathol, 1994; 18: 804-13.
- 13. Tordjmann T, Grimbert S, Genestie C et al. Hépatite a cellules multinuclées de l'adulte. Etude chez 17 malades. Gastroenterol Clin Biol, 1998 ; 22: 305-10
- 14. Johnson SJ, Mathew J, Mac Sween RNM, et al. Post-infantile giant cell hepatitis: Histological and immunohistochemical study. J Clin Pathol, 1994; 47: 1022-7.
- 15. Kryczka W, Walewska-Zielecka B, Dutkiewicz E. Acute seronegative hepatitis C manifesting itself as adult giant cell hepatitis- a case report and review of literature. Med Sci Mon., 2003; 9; suppl3 29-31.
- 16. Lerut JP, Claeys N, Ciccarelli O et al. Recurrent postinfantile syncityal giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation. Transpl Int., 1998; 11: 320-2.
- 17. Durand F, Degott C, Sauvanet A. et al. Subfulminant syncytial cell hepatitis: recurrence after liver transplantation treated with ribavirin. J Hepatol, 1997; 26: 722-6.
- 18. Fimmel CJ, Guo L, Compans RW et al. A case of syncytial giant cell hepatitis with features of a paramyxoviral infection. Am J Gastroenterol, 1998; 93: 1931-7.
- 19. Koff RS. Acute and chronic giant cell hepatitis: A paramyxovirus infection?. Gastroenterology, 1991; 101: 863-4.
- 20. Altman C, Bedossa P, Dussaix E, Buffet C. Hépatite à cellules géantes de l'adulte d'évolution bénigne. Gastroenterol Clin Biol, 1994; 18: 389-91
- 21. Sing V, Rudraraju M, Carey EJ et al. An unusual occurrence of giant cell hepatitis. Liver Transplant 2009; 15: 1888-90.
- 22. Kumar A, Minuk GY. Postinfantile giant cell hepatitis in association with hypereosinophilia. Gastroenterology, 1991; 101: 1417-9.
- 23. Randhawa P, Jenkins FJ, Nalesnik MA et al. Herpesvirus variant A after heart transplantation with giant cell transformation in bile ducts and gastrointestinal epithelium. Am J Surg Pathol, 1997; 21: 8547-53.
- 24. Sussman NL, Finegold AJ, Barish JP, Kelly JH. A case of syncytial giant-cell hepatitis treated with an extracorporeal liver assist device. Am J Gastroenterol, 1994; 89: 1077-82.
- 25. Rabinovitz M, Demetris AJ. Postinfantile giant cell hepatitis associated with anti-M2 mitochondrial antibodies. Gastroenterology, 1994; 107: 1162-4.
- 26. Lotz G, Koltai P, Schaff Z. Giant cell hepatitis in adults. Pathol Oncol Res, 1997; 3: 215-8.

- 27. Horsmans Y, Galant C, Nicholas ML et al. Failure of ribavirin or immunosuppressive therapy to alter the course of post-infantile giant-cell hepatitis. J Hepatol, 1995; 22: 382.
- 28. Labowitz J, Finklestein S, Rabinovitz M. Postinfantile giant cell hepatitis complicating ulcerative colitis: A case report and review of the literature. Am J Gastroenterol, 2001; 96: 1274-7
- 29. Tordjmann T, Grimbert S, Genestie C, et al. Adult multi-nucleated cell hepatitis. A study in 17 patients. Gastroenterol Clin Biol. 1998; 22: 305-10.
- 30. Cairns A, McMahon RFT. Giant cell hepatitis associated with systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol, 1996; 49: 183-4.
- 31. Elizalde IR, Zozaya JM, Valenti C et al. Hepatitis postinfantil de células gigantes de probable etiología autoimmune. Rev Esp Enf Dig, 1999; 91: 457-9.
- 32. Dohmen K, Ohtsuka S, Nakamuira H et al. Post-infantile giant cell hepatitis in an elderly female patient with systemic lupus erythematous. J Gastroenterol, 1994; 29: 362-8.
- 33. Anagostopoulos GK, Margantinis G, Tsiakos S et al. Postinfantile giant-cell hepatitis associated with ulcerative colitis and autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol, 2006; 21: 1863-4.
- 34. Hassoun Z, N'Guyen B, Côté J, Marleau D, Willems B, Roy A et al. A case of giant cell hepatitis recurring after liver transplantation and treated with ribavirin. Can J Gastroenterol, 2000; 14: 729-31.
- 35. Umemura T, Zen Y, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Another cause of autoimmune hepatitis. Hepatology, 2010; 52: 389-90.

HEPATOCITOS CON CITOPLASMA CLARO

Definimos como hepatocitos claros los que muestran una rarefacción del citoplasma en la tinción con HE, indicando que apenas han captado los colorantes con los que se ha tratado la biopsia. Indican la presencia de algún material en el citoplasma celular como agua, glucógeno o de otro tipo.

Tipos de células claras

Balonamiento celular (ballooning). Es debido a un depósito de agua causado por un daño en la bomba de sodio de la membrana hepatocitarias que regula el flujo de agua de los sinusoides al interior de las células. También se denomina degeneración hidrópica (Fig. 6). Afecta habitualmente las áreas centrolobulillares y es una manifestación de injuria hepatocelular, causada por el alcohol, un agente infeccioso o por una alteración metabólica, como la que se observa en la esteatohepatitis no alcohólica. En estos casos se acompaña de un componente inflamatorio y a menudo de fibrosis pericelular.

<u>Depósito de glucógeno.</u>Cuando el depósito es de glucógeno, los hepatocitos claros se parecen a las células vegetales (Fig. 142). Son de mayor tamaño que los hepatocitos sanos, lo que hace a menudo que los sinusoides sean apenas visibles entre ellos. Pueden afectar a todos los hepatocitos o tener una distribución focal (1). Ocurre en caso de glucogenosis congénitas (2), causado por un glucógeno anormal depositado en el citoplasma de los hepatocitos, y también de glucogenosis adquiridas, debidas a un exceso de glucógeno normal, que se acumula en los hepatocitos de pacientes con diabetes juvenil mal controlada, cuando se produce un desequilibrio entre glucogenosis y glucogenolisis. Esta última circunstancia se denomina hepatopatía glicogénica (3), y cursa en forma de elevación acentuada de las transaminasas, en el rango de las hepatitis víricas, que se resuelve en pocos días después de conseguir el control glicémico (4).

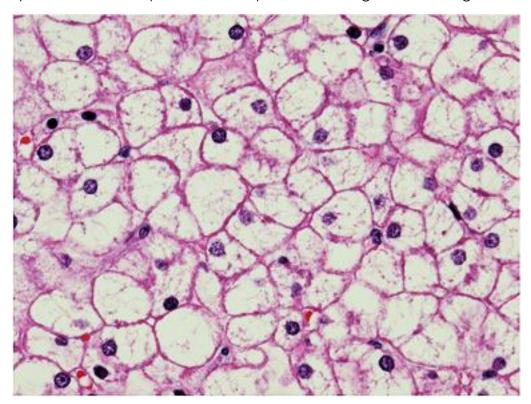


Figura 142. Glucogenosis

También se ha observado observa un acúmulo de glucógeno hepatocitario de distribución focal en pacientes con enfermedades del ciclo de la urea, tanto niños como adultos (5,6). En estos casos las células claras tienen una distribución focal, es decir en forma de grupos de hepatocitos claros rodeados de hepatocitos normales, y también en forma de células aisladas (7) (Fig. 143).

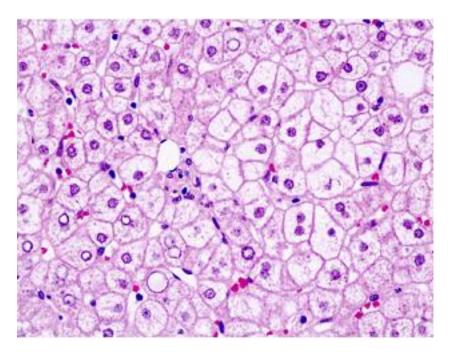


Figura 143. Glucogenosis focal

Se ha observado un caso de hepatopatía glucogénica que cursaba con elevación de las transaminasas, igual que sucede en la diabetes tipo 1 mal controlada, en un paciente con anorexia nerviosa, muy desnutrido. La corrección de la malnutrición corregió también la alteración de las transaminasas (8).

En las glucogenosis los hepatocitos llenos de glucógeno, tienen el núcleo en situación central o desplazado a la periferia de la célula. La tinción de PAS es claramente positiva, y se hace negativa cuando se trata la preparación con diastasa. En la hepatopatía glucogénica el aspecto de los lobulillos es parecido al de las glucogenosis, y con frecuencia se identifican en su interior cuerpos de inclusión redondos o globoides, que pueden confundirse con depósitos de alfa 1 antitripsina, pero en realidad corresponden megamitocondrias. En algunas glucogenosis hay fibrosis y vacuolas grasas (tabla 1), pero no fenómenos inflamatorios.

Hepatocitos de inducción enzimática. Debe diferenciarse la acumulación de glucógeno de la clarificación citoplasmática de aspecto esmerilado que ocurre en el hígado de pacientes que experimentan un proceso de inducción enzimática (9). En este casos los cambios citoplasmáticos son debidos a una hiperplasia del retículo endoplásmico liso que es más aparente en las regiones centrolobulillares (Fig. 139) y se observan en pacientes sometidos a tratamientos farmacológicos durante periodos de tiempo prolongados, especialmente barbitúricos y fenitoina. En los pacientes cuyo hígado muestra cambios de inducción enzimática las transaminasas son normales pero la GGT está elevada.

<u>Histiocitos xantomatosos O</u>tro tipo de células claras que deben distinguirse de los hepatocitos que hemos descrito en este capítulo son los histiocitos xantomatososos, que se ven en casos de colestasis crónica (Fig. 104).

Tipo	Gen	Hallazgos histológicos
0	glucogen-sintetatasa	Esteatosis
1	glucosa-6-fosfato	Esteatosis, glucogenosis
2	glucosidosis ácida lisosomal	Vacuolas citoplásmícas
3	amilo- 1,6- glucosidasa	Esteatosis, glucogenosis, fibrosis
4	amilo-q,4-1,6-transfglucosidasa	Hepatocitos esmerilados, fibrosis
6	Fosforilasa E hepática	Esteatosis, glucogenosis
IX	Fosforilasa kinasa hepática	Esteatosis, glucogenosis, fibrosis
XI	transportador GLUT2	Glucogenosis

BIBLIOGRAFIA

- 1. McAdams AJ, Hug G, Bove KE. <u>Glycogen storage disease, types I to X: criteria for morphologic diagnosis</u>. Hum Pathol. 1974; 5: 463-87.
- 2. Jevon GP, Finegold MJ. <u>Reliability of histological criteria in glycogen storage</u> disease of the liver. Pediatr Pathol. 1994; 14: 709-21.
- 3. <u>Torbenson M</u>, <u>Chen YY</u>, <u>Brunt E</u>, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. <u>Am J Surg Pathol.</u> 2006; 30: 508-13.
- 4. Chatila R, West AB. <u>Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes.</u> Medicine (Baltimore), 1996; 75: 327-33.
- 5. Miles L, Heubi JE, Bove KE. <u>Hepatocyte glycogen accumulation in patients undergoing dietary management of urea cycle defects mimics storage disease.</u> J Pediat. Gastroenterol. Nutr, 2005; 40: 471-6.
- 6. Capìstrano-Estrada S, Marsden DL, Nyhan WL et al. Histopathological findings in a male with late-onset ornithine-transcarbamylase deficiency. Pediatr Pathol, 1994: 14: 235-43.
- 7. Badizabegan K, Perez-Atayde R. Focal glycogenosis of the liver in disorders of
- 8. ureagenesis: Its occurrence and diagnositic significance. Hepatology, 1997; 26: 365-73.
- 9. Komuta M, Harada M, Ueno T et al. Unusual accumulation of glycogen in liver parenchymal cells in a patient with anorexia nervosa. Intern Med. 1998; 37: 678-82.

PIGMENTOS, GRANULOS Y CRISTALES

La observación de depósitos de pigmentos y gránulos en el citoplasma de las células hepáticas, en las células de Kupffer y otros macrófagos puede ser de gran ayuda diagnóstica para el patólogo. Para ello es importante determinar el tipo de células que los contienen y su localización, portal, lobulillar o ambas. A veces puede reconocerse su naturaleza por sus características en la tinción de HE, pero en muchos casos deberán hacerse tinciones complementarias o examen con microscopia de polarización para determinarla (Tabla 1). No deben interpretarse como artefacto, similar al pigmento formólico, que puede observarse dentro y fuera del tejido.

Naturaleza	Localización	Tamaño	Característica
Bilis	hepatocitos, células de Kupffer, canalículo y conductos biliares.	Variable	color verdoso
Hemosiderina	hepatocitos, células de Kupffer	Grande	dorado, refráctil, Perl's+
P. de Dubin-Johnson	hepatocitos CL	Grande	dorado, Fontana +
Lipofuscina	hepatocitos CL	Pequeño	dorado, PAS +
Protoporfirina	células de Kupffer, canalículos biliares	Grande	birefringencia (cruz de Malta)
P. malárico		grande	color negro, birrefringente
Sales de oro	células de Kupffer células de Kupffer, macrófagos portales		color negro, birefringencia dorada
Melanina	células de melanoma		color negro, Fontana +, H MB-45 +
P. antracótico Thorotrast	macrófagos portales		color negro,

Además de pigmentos y gránulos pueden detectarse cristales en el examen con luz polarizada en las cistinosis (cistina), la enfermedad por acúmulo de esteres de colesterol (colesterol), la protoporfiria eritropòyética (protoporfirina) y en la porfiria cutánea tarda (uroporfirina). Los cristales de cistina y los de protoporfirina se localizan en células de Kupffer (1), los de uroporfirina en hepatocitos (2), y los de colesterol en hepatocitos y células de Kupffer (3),

Sistemática diagnóstica en caso de depósitos pigmentarios

a) Bilis. Es el pigmento de más fácil identificación por su color amarillo verdoso y su localización canalicular (Fig. 102), generalmente en áreas centrolobulillares, a veces también en la luz de conductos biliares y de colangiolos dilatados.

El depósito de bilis en la biopsia hepática permite efectuar el diagnóstico de colestasis, y obliga a intentar determinar la causa de la misma. Para ello debe examinarse la biopsia para buscar otras alteraciones histológicas propias de las distintas enfermedades que cursan con colestasis (Tabla 2) (Colestasis).

Patrón clínico	Características histológicas
Hepatitis aguda (vírica o tóxica)	Lesiones necroinflamatorias lobulillares e inflamación portal. (lesiones degenerativas de conductos biliares en caso de etiología medicamentosa)
Enfermedad biliar	Lesión degenerativa de CBIL y/o ductopenia, con portitis y reacción ductular
Rechazo celular de trasplante hepático	Lesiones degenerativas y colangitis de CBIL, endotelilitis y reacción inflamatoria portal
Enfermedad del injerto contra el huésped	Lesiones degenerativas de CBIL, portitis de poca intensidad
Sepsis	Colestasis colangiolar
Leptospirosis	Hemofagocitosis, aumento número de mitosis hepatocitos
Colestasis simple	Depósito de bilis sin otras lesiones histológicas
CBIL = conductos biliares interlobu	lillares

En caso de colestasis pura, es decir sin lesiones necroinflamatorias en los lobulillos, ni alteraciones en el número y forma de los conductos biliares, debe pensarse en las siguientes posibilidades: infección bacteriana sistémica, fármacos (anabolizantes, estrógenos), colestasis gravídica y síndrome paraneoplásico (cáncer de próstata, cáncer de riñón).

b) Protoporfirina. Debe distinguirse de la bilis ya que tiene su misma distribución topográfica, pero los depósitos de protoporfirina son de color marrón más oscuro y poseen una birrefringencia característica cuando se examina la preparación con microscopia de luz polarizada (1) (Fig. 68). Los depósitos de mayor tamaño aparecen como una cruz de Malta y los pequeños como puntos brillantes (4). El depósito de protoporfirinas es propio de la protoporfiria eritropoyética, enfermedad congénita debida al déficit de ferroquelatasa, que es el enzima necesario para la incorporación del hem a la molécula de protoporfirina, y que cursa con prurito en las zonas expuestas desde la infancia (5). Cuando se produce una gran retención de protoporfirinas en el hígado se produce un daño progresivo que llega a la cirrosis y se manifiesta por un cuadro de insuficiencia hepática grave.

- c) Hemosiderina. La hemosiderina es un pigmento formado por hierro que se identifica fácilmente con la coloración de Perl's que lo tiñe de azul (<u>Inclusiones globulares</u>). Se acumula en el hígado en algunas enfermedades congénitas en las que se produce una mayor absorción intestinal de hierro y en circunstancias adquiridas, como tratamientos con hierro o transfusiones múltiples o enfermedades hepáticas asociadas a mayor absorción intestinal de hierro.
- d) Pigmento de Dubin-Johnson. Es de color ocre-dorado y se localiza en el polo biliar de los hepatocitos centrolobulillares en forma de gránulos gruesos de tamaño uniforme (Fig. 144), que poseen autofluorescencia. Es un compuesto catabólico que contiene melanina por lo que se tiñe con la tinción de Fontana (6). La enfermedad de Dubin-Johnson es debida a un defecto en el gen MDR2, que codifica la síntesis de una proteína intracelular, cMOAT, transportador canalicular de aniones orgánicos que interviene en la secreción a la bilis de productos de desecho de las células hepáticas (7).

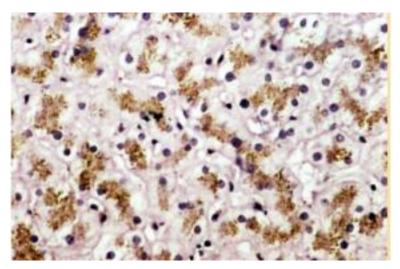


Figura 144. Pigmento de Dubin-Johnson

e) Lipofuscina. Los gránulos de lipofuscina son de tamaño inferior, pero se sitúan en la misma zona que el pigmento de Dubin-Johnson (Fig. 145). Se tiñen con el PAS. Se observan en las personas ancianas, especialmente si hay caquexia, en el síndrome de Gilbert (8), y en personas que toman o han tomado fenacetina, cascara sagrada o anticonvulsivantes (9). Se ha descrito su presencia en los hepatocitos de pacientes con cirrosis por enfermedad de Wilson (10).

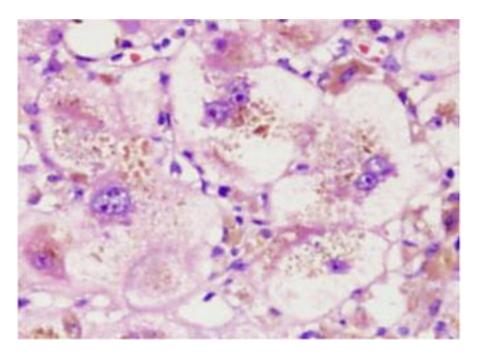


Figura 145. Lipofuscina

- f) Ceroide. Es un pigmento granular que se localiza en macrófagos, der color ocre en la tinción de HE (Fig. 44) y se tiñe con PAS, constituido por residuos de hepatocitos necrosados. Si el número es elevado sugiere que ha existido anteriormente un fenómeno de necrosis celular.
- g) Sales de oro y titanio. Si se observa un pigmento negro en los macrófagos portales y en las células de Kupffer debe pensarse en un depósito de sales de oro, en pacientes tratados años atrás con sales de oro por una artritis reumatoidea (11). Posee una birrefringencia dorada en el examen con luz polarizada, aunque su naturaleza áurea se puede confirmar mediante microscopia de dispersión de energía. Idéntico pigmento negro puede observarse en pacientes a quienes se les ha implantado una prótesis total de cadera o de rodilla (12), debido a titanio que se ha desprendido de la prótesis, y también en drogadictos que han utilizado la vía intravenosa (13). Clínicamente se manifiesta como una colestasis anictérica. Su naturaleza, oro o titanio puede revelarse mediante examen de dispersión de energía con espectrometría de rayos X.
- h) *Pigmento malári*co. Es un pigmento negro granular localizado en las células de Kupffer (Fig. 146). Está formado por hemozoina y es muy parecido al *pigmento* esquistosomiásico.

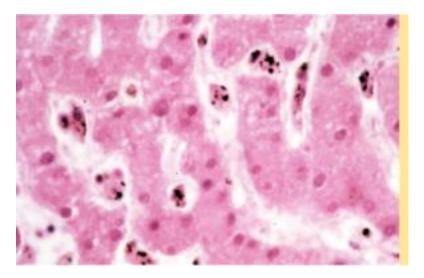


Figura 146. Pigmento malárico

i) Melanina. Es otro pigmento negro que puede verse en el citoplasma de células de melanoma en caso de metástasis hepáticas (Fig. 147).

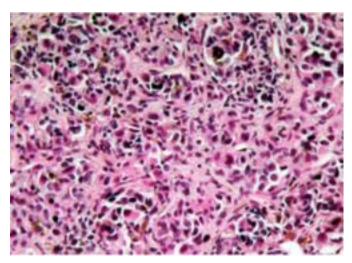


Figura 147. Melanoma

- j) Pigmento antracótico. Se ve en macrófagos portales de pacientes silicóticos que han trabajado en minas de carbón (14).
- k) *Polivinilpirrolidona*. Pigmento granular basófilo que se acumula en macrófagos y se tiñe con rojo Congo, aunque a diferencia de la amiloide no posee birrefringencia, y con el rojo Sirio (15).

Presencia de cristales

Se observan en el hígado de pacientes con cistinosis en forma de acúmulos de cristales hexagonales e incoloros en células de Kupffer. Son brillantes y plateados al ser examinados con microscopia de luz polarizada. No suelen acompañarse de lesiones histológicas en el hígado (16). Se ha descrito algún caso de cirrosis

asociado a oxaluria, con presencia de cristales romboidales y poliédricos refráctiles en arteriolas y en espacios porta (17). En la enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol pueden observar cristales de colesterol, que no se visualizan en la tinción con HE, pero se revelan al examinar la biopsia con microscopia de luz polarizada (3). También pueden identificarse cristales de Charcot-Leyden, que son cristales incoloros, hexagonales, en áreas de necrosis que contienen eosinófilos y que es característica de las infecciones por parásitos, particularmente por Fasciola hepática (18).

BIBLIOGRAFIA

- 1. KlatskinG, Bloomer JR. Birefringence of hepatic pigment deposits in erythropoietic protoporphyria. Gastroenterology, 1974; 67: 294-302.
- 2. Cortes JM, Oliva H, Paradinas FJ et al. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. Histopathology, 1980; 4: 471-85.
- 3. Hůlková H, Elleder M. <u>Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens</u>. Histopathology, 2012; 60: 1107-13.
- 4. Bruguera M, Esquerda JE, Mascaró JM, Piñol J. <u>Erythropoietic protoporphyria. A light, electron, and polarization microscopical study of the liver in three patients</u>. Arch Pathol Lab Med. 1976; 100: 587-9.
- 5. Bruguera M, Herrero C. Liver disease in erythropoietic protoporphyria
- 6. Gastroenterol Hepatol. 2005; 28: 632-6.
- 7. Rodes J, Coll-Monegal J, Bruguera M. <u>Dubin-Johnson syndrome (report of 4 further cases)</u>. Rev Clin Esp. 1969; 115: 117-24.
- 8. Rosmorduc O, Poupon R. <u>Hepatobiliary transporters: from genomics to</u> diseases. Gastroenterol Clin Biol. 2004; 28(Suppl):112-20.
- 9. Barth RF, Grimley PM, Berk PD et al. Excess lipofuscin accumulation in constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). Arch Pathol, 1971; 91: 41-7.
- 10. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. En Pathology of the liver, editado por RN Mc Sween, AD Burt, BC Portmann, KG Ishak, PJ Scheuer y PP Anthony. Churchill Livingstone, London 2002, pág. 661.
- 11. Stromeyer FW, Ishak KG. <u>Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34</u> cases. Am J Clin Pathol. 1980; 73: 12-24
- 12. Fleischner G, Morecki R, Hanaichi T et al. Light and electron-microscopical study of a case of gold salt-induced hepatotoxicity. Hepatology, 1991, 14: 422-5
- 13. Urban R, Jacobs J, Tomlinson M et al. Disssemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. J Bone J Surg. 2000; 82: 457-77.
- 14. Coelho Filho J, Moreira RA, Crocker P, Levison D. Identification of titanium pigment in drug addicts. Histopathology, 1991; 19: 190-2.

- 15. LeFevre ME, Green FHY, Joel DD, Laqueur W. Frequency of black pigment in livers and spleens of coal workers. Hum Pathol, 1982; 13: 1121-6.
- 16. Reske-Nielsen E, Bojsen-Moller M, Vetner M, Hansen JC. <u>Polyvinylpyrrolidone-storage disease</u>. <u>Light microscopical</u>, <u>ultrastructural and chemical verification</u>. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1976; 84: 397-405.
- 17. <u>DiDomenico P</u>, <u>Berry G</u>, <u>Bass D</u>, et al. Noncirrhotic portal hypertension in association with juvenile nephropathic cystinosis: case presentation and review of the literature. <u>J Inherit Metab Dis.</u> 2004; 27: 693-9.
- 18. <u>Kogiso T</u>, <u>Tokushige K</u>, <u>Hashimoto E</u>, et al. Primary hyperoxaluria complicated with liver cirrhosis: A case report. <u>Hepatol Res.</u> 2015 Jan 15. doi: 10.1111/hepr.12494.
- 19. Thakral D, Agarwal P, Saran RK, Saluja S. <u>Significance of Charcot Leyden</u> <u>crystals in liver cytology-A case report.</u> Diagn Cytopathol, 2014 Oct 28. doi: 10.1002/dc.23228

INCLUSIONES GLOBULARES

En el examen a gran aumento de algunas biopsias hepáticas teñidas con HE se ven inclusiones globulares citoplasmáticas de un tamaño que puede alcanzar el tamaño del núcleo. En algunos casos el número de inclusiones es elevado, pero en otras se distinguen únicamente en algunas células hepáticas.

La causa más frecuente es el déficit de alfa antitripsina (AAT), que se observa en los pacientes con una mutación del gen de la AAT. La anomalía en la proteína formada impide su exportación al plasma desde los hepatocitos que la sintetizan. El déficit de AAT se manifiesta en la infancia como una colestasis neonatal, que desaparece a los pocos meses de vida y se sigue de una hepatopatia subclínica que puede acabar en cirrosis hepática en la edad adulta (1). La AAT es un enzima que representa el inhibidor de la proteasa más abundante que existe en el ser humano. El gen que codifica su síntesis se conoce como gen *Pi* (protease inhibidor). En más del 95 % de la población la proteína formada es la Pi MM (cada letra representa un alelo del gen *Pi*). La mayoría de personas con inclusiones globulares en el hígado son homocigotos o heterocigotos para el alelo Z del gen *Pi* y presentan niveles plasmáticos bajos de AAT.

Otras inclusiones globulares están formadas por mitocondrias gigantes, que pueden verse en alcohólicos con consumo importante y reciente de bebidas alcohólicas, como consecuencia del efecto tóxico del alcohol sobre las mitocondrias de los hepatocitos (2,3). Generalmente son únicas por célula hepática, del tamaño del núcleo y se encuentran dispersas en las áreas centrolobulillares. No son específicas del consumo excesivo de alcohol, puesto que se han observado en otras circunstancias, como en la esteatosis no

alcohólica (4), y no existe ninguna tinción inmunohistoquímica para su reconocimiento.

También pueden verse glóbulos citoplasmáticos en pacientes con hígado congestivo por dificultad en el drenaje venoso del hígado (5). Estas inclusiones corresponden a proteínas plasmáticas (gammaglobulinas, fibrinógeno) que penetran en los hepatocitos como consecuencia del aumento de la presión en los sinusoides centrolobulillares (6)

En pacientes con amiloidosis se pueden observar depósitos globulares de amiloide, de tamaño variable, a veces superior al de un hepatocito, que se localizan o en los espacios Disse (7).

También se han descrito inclusiones globulares en la hipofibrinogenemia familiar, enfermedad que se transmite por herencia autosómica dominante, en la que el fibrinógeno anormal se retiene en el citoplasma de los hepatocitos (8,9).

En las células de hepatocarcinoma pueden observarse inclusiones globulares debidas a la retención en las células tumorales de proteinas que no pueden ser exportadas al plasma.

Todas estas inclusiones globulares tienen un aspecto similar en las preparaciones teñidas con HE, por lo que el reconocimiento de su naturaleza exige tinciones especificas. La localización, número y otras lesiones asociadas pueden ayudar a su identificación (Tabla 1).

Naturaleza	Localización	Tinción
Alfa antitripsina	Paraportal o paraseptal	PAS + diastasa
Proteínas plasma	Centrolobulillar	Anti cadenas ligeras/antifibrinógeno
Megamitocondrias	Irregular	Ninguna
Amiloide	Irregular	Rojo Congo
Fibrinógeno	Irregular	PAS +/- y Antifibrinógeno
Carcinoma hepatocelular	Irregular	

Sistemática diagnóstica

Si se identifica la presencia de inclusiones globulares citoplasmáticas en una biopsia hepática es recomendable:

<u>Teñir la biopsia con PAS diastasa</u>. Si la tinción es positiva se puede establecer el diagnóstico de depósitos de AAT. Los glóbulos de AAT suelen ser numerosos, más de uno por célula y suelen localizarse en los hepatocitos periportales o paraseptales (Fig. 50). La mayoría de biopsias hepáticas de pacientes con déficit de AAT muestran cambios de cirrosis hepática o de hepatitis crónica. La tinción

con anticuerpos anti AAT confirmará la naturaleza de las inclusiones y permitirá identificar un número muy superior del que se reconoce mediante la tinción de PAS diastasa (Fig. 55).

La presencia de inclusiones globulares de AAT no implica que el paciente tenga un déficit de AAT y un fenotipo anormal. Se han visto en pacientes con fenotipo Pi MM (10).

<u>Si la tinción de PAS diastasa es negativa</u>. Cuando la tinción con PAS diastasa es negativa se puede excluir que se trate de AAT. Puede en estas ocasiones efectuarse una tinción para proteínas de la sangre, como cadenas ligeras de inmunoglobulinas (5), para ver si se trata de una manifestación de congestión venosa, que generalmente se manifiesta por dilatación sinusoidal centrolobulillar (Fig. 54).

Una hipótesis alternativa es que correspondan a megamitocondrias. La existencia de otras alteraciones histológicas sugestivas de consumo de alcohol, como grasa o fibrosis sinusoidal, ayudarán a establecer el diagnóstico. A veces se ven megamitocondrias en forma de forma de cigarro puro, acompañando o no las de forma globular. Las megamitocondrias poseen una coloración rosa pálido en la tinción con HE, y suelen localizarse en las zonas centrolobulillares (Fig. 8). Pueden identificarse más fácilmente con la tinción azul escarlata de Martius y con tricrómico de Mason, que las tiñe de color rojo.

Algunas inclusiones globulares están formadas por depósitos de amiloide, son extracelulares y se tiñen con rojo Congo (7,11). Habitualmente es el único depósito de amiloide que se ve en estos casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Saxena R., Russo P.Alpha-1 antitrypsin. En Saxena R (Ed). Practical hepatic pathology, Elsevier, Philadelphia, 2011
- 2. Bruguera M, Bertrán A, Bombí JA, Rodés J. Giant mitochondria in hepatocytes. A diagnostic hint for alcoholic liver disease. Gastroenterology, 1977; 73: 1383-7.
- 3. Robertson NJ, Kendall CH. Liver giant mitochondria revisited. J Clin Pathol, 1992; 45: 412-5.
- 4. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of non-alcoholic fatty liver. Am J Clin Pathol., 2007; 128: 837-47.
- 5. Klatt EC, Koss MN, Young TS et al. Hepatic hyaline globules associated with passive congestion. Arch Pathol Lab Med, 1988; 112: 510-3.
- 6. Clausen PP, Jacobsen M, Johansen P, Thommesen N. Immunohistochemical demonstration of intracellular immunoglobulin in formalin-fixed, paraffin embedded sections, as staining method in diagnostic work. Acta path microbial scand sect C, 1979; 87: 307-12.
- 7. French SW, Schloss GT, Stillman AE. Unusual amyloid bodies in human liver. Am J Clin Pathol, 1981; 79: 400-3.

- 8. Pfeifer W, Ormanns W, Klinge O. Hepatocellular fibrinogen storage in familial hypofibrinogenemia. Virchows Arch., 1981; 36: 247-55.
- 9. Callea F, Vos de R, Togni R et al. Fibrinogen inclusions in liver cells: a new type of ground-glass hepatocyte. Immune light and electron microscopic characterization. Histopathology, 1986: 10: 65-73.
- 10. Pariente EA, Degott C, Martin JP, et al <u>Hepatocytic PAS-positive diastase-resistance inclusions in the absence of alpha-1-antitrypsin deficiency--high prevalence in alcoholic cirrhosis.</u> Am J Clin Pathol. 1981; 76: 299-302.
- 11. Agaram N, Shia J, Klimstra DS et al. Globular hepatic amyloid: a diagnostic peculiarity that bears clinical significance. Hum Pathol, 2005; 36: 845-9.

HEMOSIDEROSIS

El hierro se depósito en el hígado en dos formas, una soluble y otra insoluble. El hierro soluble está contenido en la ferritina, que no se ve en las tinciones de HE, y el hierro insoluble está en la hemosiderina, depositado en los lisosomas y se ve en las preparaciones teñidas con HE como gránulos gruesos, refráctiles, de color marrón que brillan al mover el condensador del microscopio y que se tiñen de azul en la tinción de Perl's (1) (Fig 148).

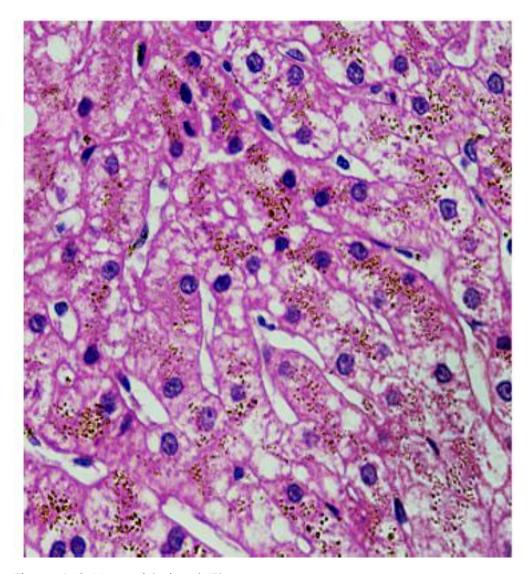


Figura 148. Hemosiderina (HE)

El depósito de hemosiderina se observa en el citoplasma de los hepatocitos (hemosiderosis parenquimatosa) (Fig. 149), de las células de Kupffer y de otros macrófagos (hemosiderosis macrofágica) (Fig. 150) o de ambos tipos de células (hemosiderosis mixta) (Fig. 151), según el mecanismo patogénico de la acumulación de hierro (Tabla 1). En caso de depósito muy intenso también se observa hemosiderina en el citoplasma de colangiocitos.

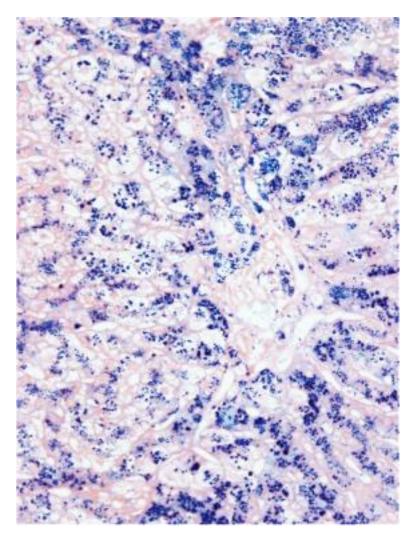


Figura 149. Hemosiderosis hepatocitaria

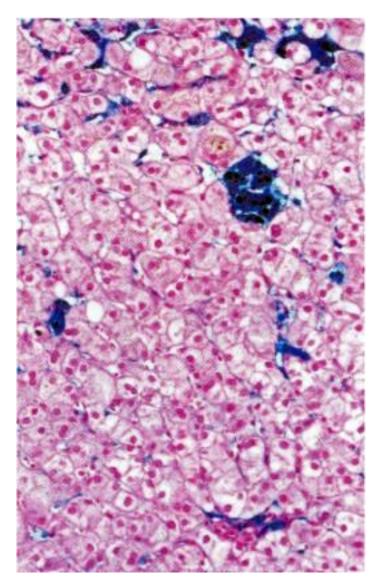


Figura 150. Hemosiderosis macrofágica

Tabla 1. Causas de hemosiderosis según las características histológicas de los depósitos de hemosiderina.

Depósito de hierro parenquimatoso

Con histología hepática normal

Hemocromatosis hereditaria (tipos 1, 2 y 3) en fase temprana

Dismielopoiesis (eritropoyesis ineficaz) en pacientes no transfundidos

Aceruloplasminemia hereditaria

Con cirrosis

Hemocromatosis hereditaria (1, 2 y 3) en fase avanzada

Depósito de hierro mesenquimal y parenquimatoso(mixto)

Con histología hepática normal

Enfermedad de la ferroportina

Dismielopoiesis en pacientes transfundidos

Tratamiento oral o parenteral con hierro

Hemodiálisis

Con esteatosis o esteatohepatitis

Síndrome metabólico (resistencia a la insulina)

Alcoholismo crónico

Con cambios de hepatitis crónica

Hepatitis crónica C

Porfiria cutánea tarda

Enfermedad de Wilson

Depósito de hierro mesenquimal

Síndrome inflamatorio

Transfusiones repetidas

Hemolisis

Hemocromatosis tipo 1: debida a mutación del gen HFE; tipo 2 debida a mutación de le hemojuvelina o de la hepcidina, y tipo 3 debida a mutación del gen del receptor de la transferrina 2

Se puede establecer una gradación de la intensidad del depósito de hemosiderina mediante el examen de preparaciones teñidas con la coloración de Perl's (2) (Tabla 2) y puede calcularse la concentración de hierro en tejido mediante espectrofotometría de absorción atómica, tanto en tejido fresco como parafinado (3). El examen del gen HFE puede efectuarse en tejido hepático fijado en formol y embebido en parafina (4).

Tabla 2. Gradació	n histológica del depósito hepático de hierro
Grado	Magnificación necesaria para detectar hemosiderina
0	Ausencia de hierro a x 400
1	Apenas visible a x 250, pero sí a x 400
2	Se distinguen gránulos a x 100
3	Se distinguen gránulos a x 25
4	Se ve hemosiderina a simple vista o a x 10.

Cuando el depósito de hierro hepatocitario en el hígado es importante se produce fibrosis portal y periportal progresivas, que pueden acabar en cirrosis. La fibrogénesis en la hemocromatosis suele desarrollarse sin evidencias de necrosis o de inflamación, como sucede en las demás enfermedades hepáticas que progresan hacia la fibrosis, por lo que se interpreta que este fenómeno puede estar inducido por un estado subinflamatorio causado por la liberación de mediadores profibrogénicos liberados por células de Kupffer y/o leucocitos (5).

En el examen de una biopsia hepática con depósito de hemosiderina se debe intentar:

- 1) reconocer la causa, hecho condicionado por la localización del depósito de hierro en células parenquimatosas o mesenquimales,
- 2) así como identificar la posible existencia de daño estructural causado por el hierro.

Hemosiderosis parenquimatosas. Se caracterizan por la existencia de un gradiente porto-vena central del depósito de hierro, de modo que el metal se deposita en las fases iniciales en los hepatocitos periportales y a medida que el proceso persiste y avanza se va acumulando en los hepatocitos más alejados de los espacios porta y próximos a las venas centrolobulillares (6) (Fig. 152). El patrón de hemosiderosis que afecta solo o preferentemente a los hepatocitos corresponde a las hemocromatosis hereditarias (HH), excepto a la enfermedad de la ferroportina (hemocromatosis tipo 4) que se caracteriza por una hemosiderosis macrofágica (7). También es una hemosiderosis parenquimatosa la que se observa en la eritropoyesis ineficaz (8), como sucede en la talasemia, y en la asociada a la aceruloplasminemia (9). En la HH los espacios porta son normales o fibrosos, pero la inflamación es escasa. En las formas avanzadas de enfermedad puede verse hemosiderina en macrófagos procedente de hepatocitos necrosados en la vecindad.

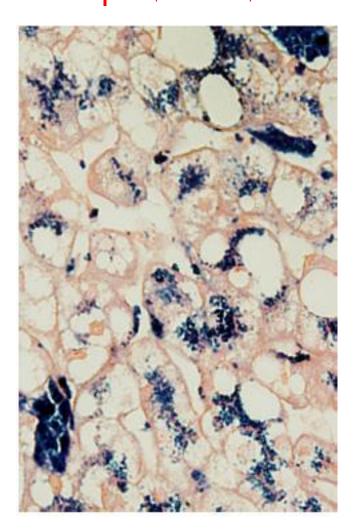


Figura 151. Hemosiderosis mixta

Se ha observado excepcionalmente una hemosiderosis en pacientes con enfermedad de Wilson tratados durante muchos años con quelantes del cobre o con zinc, que ha determinado una expoliación del cobre hepático que ha causado una reducción de la síntesis de ceruloplasmina, ya de por si disminuida debido a la propia enfermedad de Wilson (10). El hallazgo de hemosiderosis masiva debe también hacer sospechar la existencia de una aceruloplasminemia (11).

Hemosiderosis macrofágicas. Son debidas habitualmente a causas adquiridas, como el tratamiento prolongado con hierro oral o las transfusiones múltiples, como sucede en los pacientes en hemodiálisis o con enfermedades hematológicas. También puede verse en pacientes con hepatitis crónica C tratados con ribavirina, que es un fármaco que causa hemólisis y en pacientes con síndrome inflamatorio en relación con la excesiva producción de hepcidina que impide a las células macrofágicas liberar la hemosiderina que contienen (12). El depósito de hierro carece de sistematización y se halla distribuido de modo irregular en los lobulillos.

La enfermedad de la ferroportina es una causa congénita de hemocromatosis debida a una mutación del gen de la ferroportina con la consiguiente síntesis de una ferroportina anómala que impide la liberación de la hemosiderina acumulada en los macrófagos cuando existe necesidad de esta movilización (13).

Hemosiderosis mixtas. Son muy frecuentes. Se encuentran asociadas a otras patologias hepáticas como hepatitis crónica C, enfermedad del hígado graso no alcohólico (14), enfermedad hepática alcohólica y en la porfíria cutánea tarda (15). En estos casos suele haber inflamación portal, y con frecuencia grasa (16).

Sistemática diagnóstica

Confirmación de la hemosiderosis. Si la tinción de Perl's no formase parte de la batería sistemática de tinciones que se efectúan en el laboratorio, deberá solicitarse esta tinción cuando la historia del paciente indique que tiene valores elevados de ferritina sérica. En el examen de la preparación teñida con Perl's se podrá determinar en caso de hemosiderosis si se trata de un patrón parenquimatoso, mesenquimal o mixto.

Además, puede establecerse una valoración semicuantitativa de la importancia del depósito de hierro (Tabla 2).

Identificación de la etiología. En la figura 1 se incluye un algoritmo para reconocer la etiología de la hemosiderosis basándose en la localización del depósito de hemosiderina y la existencia de lesiones histológicas asociadas. Si hay sospecha de porfiria cutánea en base a la historia de lesiones ampollosas en las manos, debe examinarse minuciosamente la biopsia en búsqueda de inclusiones aciculares de uroporfirinas en los hepatocitos (16).

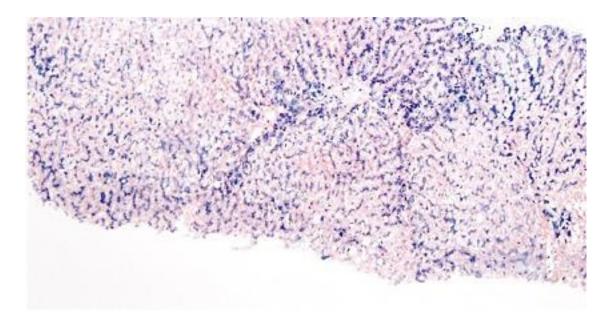
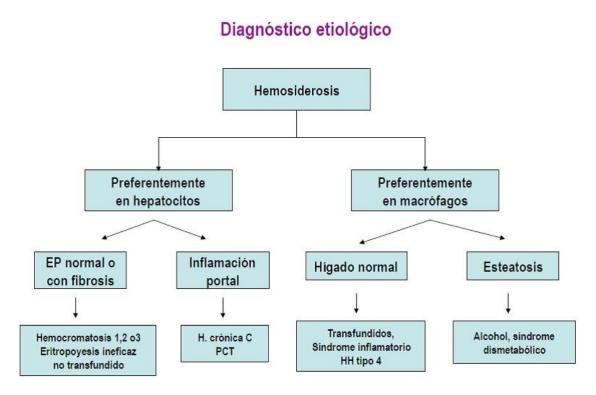


Figura 152. Gradiente porta-vena



Gravedad de la enfermedad. Cuando la hemosiderosis acompaña otra enfermedad hepática, como hepatopatia alcohólica, hepatitis crónica o enfermedad del hígado graso no alcohólico, el pronóstico depende de esta última, y no del depósito de hierro, pero en las hemocromatosis tanto genéticas, como en las adquiridas, como la hemosiderosis asociada a transfusiones o con eritropoyesis ineficaz, el pronóstico depende de la magnitud del depósito de hierro y viene condicionado por la extensión de la fibrosis, que puede ir de una expansión fibrosa de los espacios porta a una cirrosis constituida (1).

En las hemocromatosis asociadas a mutación del gen HFE el riesgo de progresión a la cirrosis solo se da en los que expresan la mutación C282Y en estado homozigoto, pero no en los heterozigotos compuestos, es decir C282Y / H63D. En los sujetos heterocigotos para C282Y o para H63D y en los homozigotos H63D no suele haber alteraciones de la histología del hígado, aunque pueda existir una discreta elevación de la ferritina (17).

<u>Detección de lesiones precancerosas</u>. La hemocromatosis asociada a mutación homozigota del gen HFE en fase de cirrosis hepática posee un elevado riesgo de desarrollo de un carcinoma hepatocelular. La presencia de grupos de hepatocitos que no contienen hemosiderina (focos sin hierro) (Fig. 153) debe considerarse indicativa de lesión precancerosa y obliga a un seguimiento ecográfico muy próximo del paciente (18).



Figura 153. Foco sin hierro

Hemosiderosis hepatocelular en paciente sin mutación del gen HFE. Una causa infrecuente de hemosiderosis hepatocelular sin fibrosis es la aceruloplasminemia. Debe investigarse, para sostener este diagnóstico, si el paciente presenta alteraciones neurológicas y niveles bajos de ceruloplasmina en sangre (19).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Deugnier Y, Turlin B. <u>Pathology of hepatic iron overload.</u> Semin Liver Dis. 2011; 31: 260-71.
- 2. Turlin B, Deugnier Y. Evaluation and interpretation of iron in the liver. Semin Diagn Pathol, 1998; 15: 237-45.
- 3. Olynyk JK, O'Neill R, Britton RS, Bacon BR. Determination of hepatic iron concentration in fresh and paraffin-embedded tissue: diagnostic implications. Gastroenterology, 1994; 106: 674-7.
- 4. Prygodzki RM, Goodman ZD, Rabin L et al. Hemochromatosis (HFE) gene sequence analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded liver biopsy specimens. Mol Diagn, 2001; 6: 227-32.
- 5. Bridle KR, Crawford DHG, Fletcher LM et al. Evidence for a sub-morphological inflammatory process in the liver in haemochromatosis. J Hepatol, 2003; 38: 426-33.
- 6. Deugnier Y, Turlin B, Pathology of hepatic iron overload. World J Gastroenterol, 2007; 13: 4755-60.
- 7. <u>Pietrangelo A</u>, <u>Caleffi A</u>, <u>Corradini E</u>. Non-HFE hepatic iron overload. <u>Semin Liver Dis.</u> 2011; 31: 302-18.

- 8. Marsella M, Borgna-Pignatti C <u>Transfusional iron overload and iron chelation</u> therapy in thalassemia major and sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2014; 28: 703-27
- 9. Kono S, Suzuki H, Takahashi K et al. Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. Gastroenterology, 2006; 131: 240-5.
- 10. Pilloni L, Derrelia L, Lecca S et al. Massive hepatic haemosiderosis in Wilson's disease. Histopathology 2000; 37; 187±189.
- 11. Loréal O, Turlin B, Pigeon C, et al. <u>Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights.</u> J Hepatol. 2002; 36: 851-6.
- 12. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am. 2014; 28: 671-81.
- 13. Pietrangelo A. The ferroportin disease. Blood Cells Mol Dis. 2004; 32: 131-8.
- 14. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferring saturation. Lancet, 1997; 349: 95-7.
- 15. Campo E, Bruguera M, Rodés J. <u>Are there diagnostic histologic features of porphyria cutanea tarda in liver biopsy specimens?</u> Liver, 1990; 10: 185-90.
- 16. Bruguera M. Liver involvement in porphyria. Semin. Dermatol, 1986; 5: 178-85
- 17. Torbeson M. Iron in the liver: A review for surgical pathologists. Arch Anat Pathol., 2011; 18: 306-17.
- 18. Deugnier YM, Charalambous P, Le Quilleuc D, et al. <u>Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic hemochromatosis: a study of 185 patients.</u> Hepatology. 1993; 18: 1363-9.
- 19. Kerkhof M, Honkoop P. Never forget acerul9oplasminemia in case of highly suggestiva Wilson's disease score. Hepatology, 2014; 59: 1645-7.

DILATACION SINUSOIDAL Y PELIOSIS HEPATIS

El término de dilatación sinusoidal se aplica para indicar que el calibre de los sinusoides es mayor que el habitual. Su diagnóstico implica una apreciación subjetiva del patólogo, puesto que no está definido un calibre por encima del cual pueda considerarse que existe una dilatación.

Cuando afecta a las zonas centrolobulillares suele ser debido a una dificultad en el drenaje sanguíneo del hígado como consecuencia, en general, de una enfermedad cardiaca o de una pericarditis (Fig. 154). La dilatación sinusoidal en estos casos tiene un gradiente vena central-espacios porta, de modo que se reduce el tamaño de la luz sinusoidal a medida que los sinusoides se alejan de las venas centrolobulillares. A veces la dilatación sinusoidal se acompaña de congestión pasiva (Fig. 155), es decir de la presencia de gran número de

hematíes en los sinusoides o incluso en lugar de las trabéculas hepáticas en las proximidades de las venas centrales.

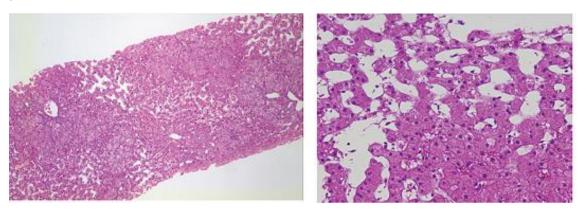


Figura 154. Dilatación sinusoidal de localización centrolobulillar

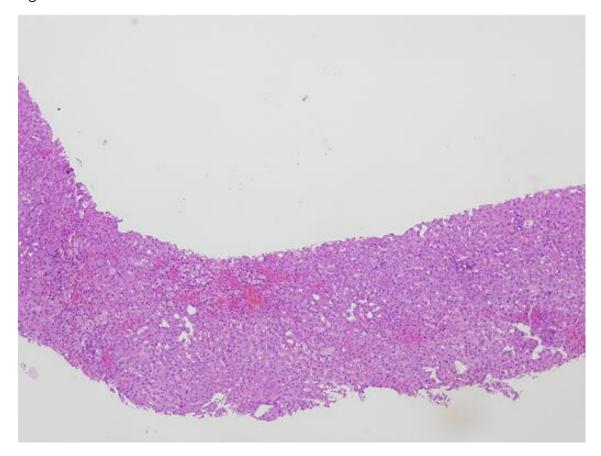


Figura 155. Dilatación sinusoidal con congestión pasiva

Cuando el obstáculo al drenaje venoso hepático se sitúa en las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o en las venas centrolobulillares (enfermedad veno-oclusiva o síndrome de obstrucción sinusoidal) la dilatación sinusoidal se asocia a una necrosis hemorrágica de las zonas centrales de los lobulillos (1,2). Con cierta frecuencia la dilatación sinusoidal en estas circunstancias se asocia a cambios portales que simulan una enfermedad biliar, consistentes en expansión portal con

proliferación ductular, pero que no están asociados con colestasis (3). Si persiste la dificultad en el drenaje venoso hepático la necrosis hepatocitaria puede sufrir una reparación por fibrosis.

La dilatación sinusoidal que afecta a las regiones periportales se atribuye a un efecto de los anticonceptivos orales (4,5). El mecanismo que causa este efecto es desconocido.

Cuando la dilatación sinusoidal no tiene una distribución topográfica sistemática, las causas son diversas (6,7). A veces es debida a obstáculos zonales al flujo sanguíneo, como sucede en las proximidades de un tumor o de nódulos de regeneración en caso de hiperplasia nodular regenerativa, y en otras la dilatación puede ser debida a la pérdida del tono de la pared sinusoidal o a lesión de las células del endotelio sinusoidal por la acción de citoquinas producidas en distintas circunstancias clínicas, liberadas por células neoplásicas o por macrófagos activados de granulomas epitelioides. En el caso de trombosis portal se podría atribuir la dilatación sinusoidal al aumento del flujo arterial. En la tabla 1 se describen causas de dilatación sinusoidal, con exclusión de las que causan congestión pasiva, descritas en algunas series extensas publicadas.

Tabla 1. Causas de dilatación sinusoidal.

Enfermedades inflamatorias sistémicas

Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis)

Enfermedad de Castleman

Enfermedad de Crohn

Enfermedad de Still del adulto

Artritis reumatoide

Inmunodeficiencia común variable

Enfermedades neoplásicas

Enfermedad de Hodgkin

Carcinoma renal

Tumor de páncreas

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon con 5 Fluorouracilo

Otras

Anticonceptivos orales

Hiperplasia nodular regenerativa

Trombosis portal

Síndrome antifosfolípido

El grado de dilatación sinusoidal se puede estimar de acuerdo al siguiente criterio: leve si solo afecta la zona 3, moderado si afecta las zonas 2 y 3 y grave si afecta a todo el acino.

Peliosis es un término utilizado para describir las formaciones quísticas llenas de sangre que se observan en el parénquima hepático sin ninguna preferencia zonal (Fig. 38). Su diámetro puede alcanzar varios milímetros, aunque generalmente son menores. Pueden ser asintomáticas, manifestarse como una insuficiencia hepatocelular (8) o en forma de hemoperitoneo por ruptura de alguna de ellas.

Probablemente son debidas a un daño de la pared sinusoidal, más que a un obstáculo al flujo sanguíneo o a una necrosis hepatocelular (9). Distintas son las circunstancias asociadas con la formación de cavidades pelióticas en el hígado (Tabla 2). Una variante de peliosis es la denominada peliosis bacilar, descrita en pacientes con infección por VIH con infección por R. henselae, algunos de los cuales presentaban una angiomatosis bacilar cutánea (10).

Tabla 2. Circunstancias asociadas a peliosis hepatis

Tratamiento con andrógenos (cáncer de próstata, anemia de Fanconi) Tratamiento con tamoxifeno

Tuberculosis

Infección por R. henselae en pacientes VIH positivo

Enfermedades hematológicas (linfoma linfoplasmocítico)

Sistemática diagnóstica en casos de dilatación sinusoidal

Descartar un hígado de estasis. Ante la observación de dilatación sinusoidal como alteración histológica principal, es decir en ausencia de otras lesiones, debe descartarse en primer lugar el hígado de estasis. La ausencia de descompensación de la enfermedad cardiaca no descalifica esta presunción diagnóstica si la dilatación sinusoidal se observa en todos los lobulillos en situación central. La presencia de congestión incrementa la confianza en este diagnóstico. La observación de glóbulos citoplasmáticos en los hepatocitos centrolobulillares, que se tiñen con anticuerpos contra cadenas ligeras o contra el fibrinógeno, refuerza la hipótesis diagnóstica de hígado cardiaco.

Debe examinarse atentamente el estado de las venas centrolobulillares para comprobar la indemnidad de la luz, ya que puede tratarse de una enfermedad veno-oclusiva que no haya causado lesiones de necrosis hemorrágica centrolobulillar (Fig 156). Deben investigarse los antecedentes del paciente, como el antecedente reciente de un trasplante de médula ósea (11) o de consumo de infusiones de hierbas no comerciales (12).

La dilatación sinusoidal generalizada con presencia de agregados de hematíes en la luz sinusoidal sugiere el diagnóstico de drepanocitosis (13).

Descartar la existencia de fibrosis sinusoidal y de elementos atípicos en los sinusoides. Debe examinarse una preparación teñida con tricrómico o rojo sirio para asegurarse que no exista fibrosis sinusoidal (14), ya que en muchos casos con síndrome de obstrucción sinusoidal puede verse únicamente dilatación sinusoidal en la tinción con HE, pero las tinciones para colágena muestran fibrosis sinusoidal. Igualmente debe examinarse el contenido celular de los sinusoides, puesto que en las enfermedades de la sangre de carácter infiltrativo, como leucemia y metaplasia mieloide, es habitual ver dilatación sinusoidal (Paciente con enfermedad hematológica y alteración hepática).

Examinar la topografia de la dilatación sinusoidal. Si la distribución de la dilatación sinusoidal es irregular, el patólogo debe revisar atentamente el espécimen en búsqueda de granulomas epitelioides, el diagnóstico etiológico de los cuales se describe en el capítulo 2.8, o de ductopenia, que sugeriría el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, aunque no se observe infiltración del hígado por el tumor (15) (Ductopenia).

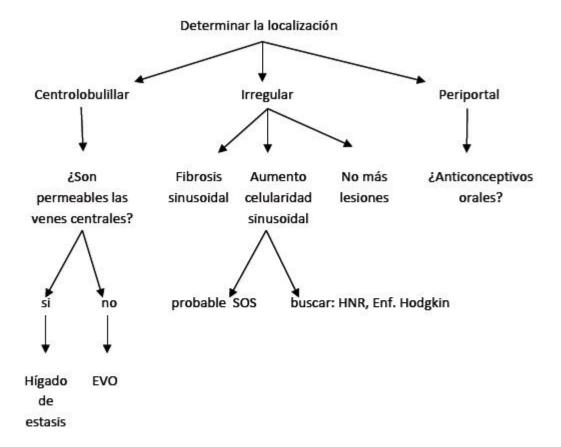
Conocer de la razón por la que se ha indicado la biopsia hepática puede ayudar al diagnóstico examinando si la clínica del paciente es compatible con alguno de los diagnósticos indicados en la tabla 1, como tuberculosis, sacoidosis, enfermedad de Hodgkin (15,16), enfermedad de Crohn (17), enfermedad de Castleman (18, 19), artritis reumatoide (20), o enfermedad de Still del adulto (7). En ocasiones la dilatación sinusoidal puede representar una manifestación paraneoplásica y ser reveladora de un cáncer de próstata o de riñón (21). Si se han descartado todas estas causas debe tenerse en cuenta la posibilidad de un síndrome antifosfolípido (22)

Si la dilatación sinusoidal es periportal puede ser debida al consumo de anticonceptivos orales (4). Es de presentación muy infrecuente, algunas veces reconocida en una biopsia hepática practicada por la alteración de las pruebas hepáticas, otras por dolor en hipocondrio derecho (23). Generalmente se asocia a una elevación de las fosfatasas alcalinas. En los casos publicados el tratamiento había durado más de un año y la alteración clínica asociada a la dilatación sinusoidal había desaparecido al cabo de varios meses de haber suprimido su administración.

Sistemática diagnóstica en caso de peliosis

La presencia de un estroma fibromixoide en las cavidades pelióticas exige practicar una tinción de Whartin-Starry para identificar bacilos en el estroma mixoide. El agente responsable es una bacteria similar a la que causa la enfermedad del arañazo de gato. Esta lesión se ha observado en pacientes VIH positivo (10). En los casos sin estroma fibroso la peliosis hepatis se ha asociado a enfermedades hematológicas (24), enfermedades consuntivas, como neoplasias o tuberculosis, o tratamientos farmacológicos (25)

Algoritmo diagnóstico en caso de dilatación sinusoidal



Abreviaturas: EVO = Enfermedad veno-oclusiva; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; HNR = hiperplasia nodular regenerativa

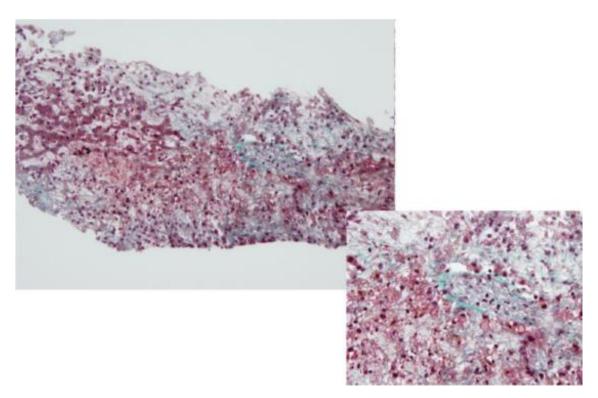


Figura 156. Enfermedad Veno-Oclusiva

BIBLIOGRAFIA

- 1. Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. Hepatology, 1998; 27: 488-96.
- 2. Tang TJ, Batts KP, de Groen PC et al. The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari syndrome. J Hepatol, 2001; 35: 338.
- 3. Kakar S, Batts KP, Poterucha JJ, Burgart LJ. Histologic changes mimicking biliary disease in liver biopsies with venous outflow impairment. Modern Pathol, 2004; 17: 874 8.
- 4. Spellberg MA, Mirro J, Chowdhury L. Hepatic sinusoidal dilatation related to oral contraceptives. Am J Gastroenterol, 1979; 72: 248-52.
- 5. Oligny LL, Lough J. Hepatic sinusoidal ectasia. Hum Pathol, 1992; 23: 953-6.
- 6. Bruguera M, Aranguibel F, Ros E, Rodés J. Incidence and clinical significance of sinusoidal dilatation in liver biopsies. Gastroenterology, 1978; 75: 474-8.
- 7. Kakar S, Kamath PS, Burgart LJ. Sinusoidal dilatation and congestion in liver biopsy. Is it always due to venous outflow impairment? Arch Pathol Lab Med, 2004; 128: 901-4
- 8. Fine KD, Solano M, Polter DE, Tillery GW. Malignant histiocytosis in a patient presenting with hepatic dysfunction and peliosis hepatis. Am J Gastroenterol, 1995; 90: 485-8.
- 9. Bagheri AS, Boyer JL. Peliosis hepatis associated with androgenic-anabolic steroid therapy. Ann Intern Med, 1974; 81: 610-8.

- Perkocha LA, Geahan SM, Benedict Yen TS et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med, 1990; 323; 1581-6.
- Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 589-98.
- 12. Chojkier M. <u>Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids.</u> J Hepatol. 200; 39: 437-46.
- 13. Mills LR, Mwakyusa D, Milner PF.Histopathologic features of liver biopsy specimens in sickle cell disease. Arch Pathol Lab Med, 1988; 112: 290-4.
- 14. Arotcarena R, Cales V, Berthelemy P et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy. Gastroenterol Clin Biol, 2006; 30: 1313-6.
- 15. Bruguera M, Caballero T, Carreras E et al. Hepatic sinusoidal dilatation in Hodgkin's disease. Liver, 1987; 7: 76-80.
- 16. Bain BJ, Chong KC, Coghlan SJ, Roberts SJ. <u>Hepatic sinusoidal ectasia in association with Hodgkin's disease</u>. Postgrad Med J. 1982; 58: 182-4
- 17. Capron J-P, Lemay JL, Gontier MF et al. Hepatic sinusoidal dilatation in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol, 1979; 14: 987-92.
- 18. Curciarello J, Castelleto R, Barbero R et al. Hepatic sinusoidal dilatation associated to giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease): a new case in a patient with periorbital xanthelasmas and history of celiac disease. J Clin Gastroenterol, 1998; 27: 76-8.
- 19. Featherstone T, Bayliss AP, Ewen SWB et al. Obscure anaemia and hepatic dysfunction in Castleman's disease. Gut, 1990; 31: 834-7.
- 20. Laffon A, Moreno A, Gutierrez A. et al. Hepatic sinusoidal dilatation in rheumatoid arthritis. J Clin Gastroenterol, 1989; 11: 653-7.
- 21. Aoyagi T, Mori I, Ueyama Y, Tamaoki N. Sinusoidal dilatation of the liver as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. Hum Pathol, 1989; 20: 1193-7.
- 22. Saadoun D, Cazal-Hatem D, Denninger MH et al. Association of idiopathic hepatic sinusoidal dilatation with the immunological features of the antiphospholipd syndrome. Gut, 2004; 53: 1516-9.
- 23. Fischer D, Kennedy F, Rauturseau J et al. Massive, painful hepatomegaly, sinusoidal dilatation and prolonged use of estroprogestational agents. Gastroenterol Clin Biol., 1982; 6: 302-4.
- 24. Corpa MV, Bacchi MM, Bacchi CE, Coelho KI. Peliosis hepatis associated with lymphoplasmocytic lymphoma: an autopsy case report. Arch Pathol Lab Med, 2004; 128: 1283-5

25. <u>Loomus GN</u>, <u>Aneja P</u>, <u>Bota RA</u>. A case of peliosis hepatis in association with tamoxifen therapy. <u>Am J Clin Pathol</u>, 1983; 80: 881-3.

OCLUSION DE LAS VENAS CENTROLOBULILLARES

Introducción

La obliteración de las vénulas hepáticas (o venas centrolobulillares) constituye el substrato de la enfermedad veno-oclusiva del hígado (EVO). Se caracteriza por un estrechamiento de la luz de estas venas, que puede llegar a la obstrucción completa, debido a un depósito subendotelial de tejido conectivo laxo, que incluye elementos celulares sanguíneos. La lesión de la vena se acompaña casi inevitablemente de congestión y de necrosis hemorrágica del parénquima perivenular (Fig. 156). En las fases avanzadas se establece una fibrosis en toda la zona de necrosis.

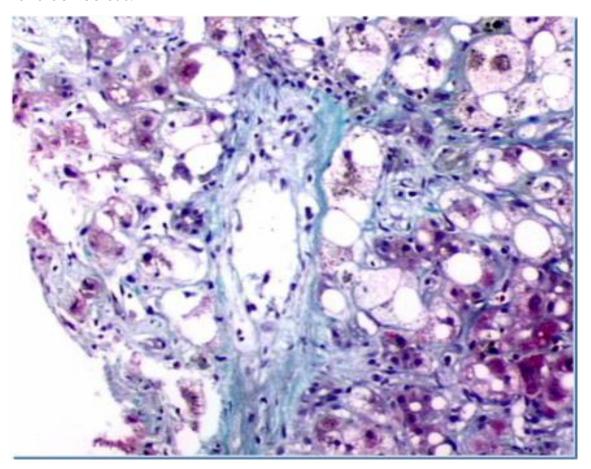


Figura 157. Obliteración parcial de venas centrolobulillares

La enfermedad es debida a una lesión, generalmente tóxica del endotelio de las venas centrolobulillares. También se daña el endotelio sinusoidal de las áreas

centrales, por lo que se ha propuesto substituir la denominación de EVO por la de síndrome de obstrucción sinusoidal (1).

La expresión clínica de esta lesión puede ser agudo, subagudo y crónico. Esta última forma es indistinguible clínicamente de una cirrosis hepática. La forma de presentación está relacionada con el grado y la extensión de la afectación de las venas eferentes, seguramente en relación con el mecanismo de producción del daño hepático (Tabla 1).

Circunstancias	Mecanismo probable
Consumo de infusiones que contienen alcaloides de <i>Senecio, Crotalaria, o</i>	Toxicidad directa
Heliotropium	
Post trasplante de médula ósea	Toxicidad de la quimioradiación
Postrasplante renal	Toxicidad de azatioprina
Postrasplante hepático	Rechazo celular
Tratamiento adyuvante del cáncer de colon	Toxicidad por oxaliplatino
Tratamiento de la enfermedad de Crohn	Toxicidad por 6 tioguanina
Tumor de Wilms	Toxicidad por actinomicina D
Leucemia mieloide aguda	Toxicidad por Gemtuzumab

En la EVO causada por el consumo de infusiones de plantas que contienen alcaloides de pirrolizidina, el daño se produce después de un consumo prolongado y su presentación clínica es generalmente el de una enfermedad crónica, similar a una cirrosis ya que se manifiesta como una ascitis (2,3). En cambio, en la EVO que aparece después de un trasplante de médula ósea, antes del cual el paciente ha recibido un tratamiento condicionante agresivo de tipo quimioradioterápico, la enfermedad se presenta con un inicio agudo entre 2 y 4 semanas del trasplante (4,5). En caso de toxicidad por azatioprina el inicio clínico de la EVO, también en forma de hipertensión portal, tiene lugar entre 6 y 108 meses de tratamiento continuado (6). En los casos observados después de un trasplante hepático se considera que la obliteración de las vénulas eferentes traduce la existencia de un rechazo celular (7)

Debe distinguirse la EVO de otras lesiones de las venas eferentes, como la obliteración por granulomas (8), o la flebitis linfocítica de las venas eferentes de los pacientes alcohólicos (9), que pueden llegar a causar la obliteración de la vena.

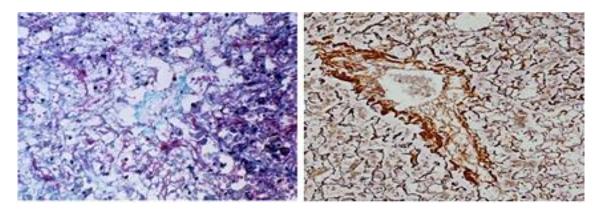


Figura 158. Enfermedad Veno-Oclusiva

Sistemática de diagnóstico

Al observar lesiones de necrosis hemorrágica centrolobulillar en una biopsia hepática el patólogo debe examinar atentamente el estado de las venas centrales. A veces su identificación es difícil en las tinciones con HE cuando están dañadas, por lo que se debe recurrir al examen de preparaciones teñidas con tricrómico (Fig. 158) o para la reticulina para localizar la pared de la vena en el interior del área hemorrágica. En el síndrome de obstrucción sinusoidal la luz de las venas está ocluida por un edema subendotelial y un material mixoide intraluminal que engloba restos celulares y hematíes fragmentados o enteros. En los casos más avanzados se puede ver una fibrosis concéntrica de la pared de la vena.

A veces no se observa obliteración en ninguna de las luces venosas centrolobulillares en biopsias de pacientes en quienes se sospecha clínicamente un SOS, ya sea por haber recibido recientemente un transplante de médula ósea o un tratamiento con oxaliplatino, como tratamiento adyuvante post cirugía de colon en estadio avanzado o como tratamiento neoadyuvante antes de la resección de metástasis hepáticas de un cáncer de colon (1) Esto puede ser debido a que el daño se ha producido solo en los sinusoides de las áreas centrales, sin afectar al endotelio de las venas eferentes (10) o a que las venas eferentes contenidas en el espécimen examinado no están obliteradas, en casos de enfermedad menos grave. Otra alternativa diagnóstica, cuando se ven necrosis hemorrágicas centrolobulillares y dilatación sinusoidal, es que se trate de un síndrome de Budd Chiari agudo. El estado de las venas suprahepáticas en la ecografia efectuada para obtener la biopsia hepática percutánea permitirá establecer o descartar la trombosis de las venas suprahepáticas como causa de la necrosis.

Algoritmo diagnóstico en caso de necrosis hemorrágica centrolobulillar

- 1. Examinar la luz de las venas centrolobulillares (mejor con tinción de tricrómico)
- 2. Si una o más de una están ocluidas: Diagnóstico de Enfermedad veno-oclusiva
- 3. Si no están ocluidas, ver como estaban las venas suprahepáticas en la ecografia en la que se obtuvo la biopsia.

- 4. Si estan ocluidas: Diagnóstico de síndrome de Budd Chiari
- 5. Si no están ocluidas examinar en la historia clínica qué circumstancia justificó la indicación de la biopsia. hepática. Si se da alguna de las señaladas en la Tabla 1: Sugerir que se trata de un síndrome de obstrucción sinusoidal

BIBLIOGRAFIA

- DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Dis, 2002; 22: 27-41.
- 2. Chojkier M. <u>Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids</u>. J Hepatol. 2003; 39: 437-46.
- 3. <u>Chen Z</u>, <u>Huo JR</u>. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. <u>Neth J Med.</u> 2010; 68: 252-60.
- 4. Bearman SC. The syndrome of veno-occlusive disease after marrow transplantation. Blood 1995; 85: 3005-20.
- 5. <u>Kumar S</u>, <u>DeLeve LD</u>, <u>Kamath PS</u>, <u>Tefferi A</u>. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. <u>Mayo Clin Proc.</u> 2003; 78: 589-98.
- 6. Katzka DA, Saul SH, Jorkassky D et al. Azathioprine and hepatic veno-occlusive disease in renal transplant patients. Gastroenterology, 1986; 40: 446-54.
- 7. Sebagh M, Debette M, Samuel D et al. "Silent" presentation of veno-occlusive disease after liver transplantation as part of the process of cellular rejection with endothelial predilection. Hepatology, 1999; 30: 1144-50.
- 8. <u>Keen ME</u>, <u>Engstrand DA</u>, <u>Hafez GR</u> Hepatic lipogranulomatosis simulating veno-occlusive disease of the liver. <u>Arch Pathol Lab Med.</u> 1985; 109: 70-2.
- 9. <u>Goodman ZD</u>, <u>Ishak KG</u>. Occlusive venous lesions in alcoholic liver disease. A study of 200 cases. <u>Gastroenterology</u>. 1982; 83:786-96.
- 10. Schulman HM, Fisher LB, Schoch HG et al. Veno-occlusive disease of the liver following marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. Hepatology, 1994; 19: 1171-80.

CELULAS SINUSOIDALES Y MATERIAL ACELULAR SINUSOIDAL

Introducción

Hematíes y linfocitos, así como células de Kupffer y células endoteliales del revestimiento sinusoidal constituyen la población celular habitual de los sinusoides hepáticos. En algunas circunstancias el número de las células presentes en los sinusoides puede estar aumentado, como sucede en la congestión pasiva debida a un obstáculo del drenaje venoso del hígado, en donde hay un gran número de hematíes, o en la infección por virus de la hepatitis C, en la mononucleosis

infecciosa y en el síndrome de la esplenomegalia tropical, que se asocian a una infiltración sinusoidal por linfocitos. El número, y también el tamaño, de las células de Kupffer están aumentados en numerosas enfermedades infecciosas. Otro tipo de células, las células estrelladas o células de Ito, se localizan en los espacios de Disse. Su función es almacenar vitamina A. En determinadas circunstancias experimentan una transformación fenotípica y adquieren la capacidad de fabricar colágena.

En otras circunstancias clínicas se hallan en los sinusoides células que normalmente no se hallan presentes, y cuyo reconocimiento puede facilitar el diagnóstico de la causa de las alteraciones que han justificado la biopsia hepática. Estas células pueden ser de naturaleza benigna o maligna y asociarse con otras lesiones histológicas o constituir la única anomalía de la biopsia hepática. En la tabla 1 se incluyen las células que pueden causar una infiltración sinusoidal, así como las enfermedades en las que se pueden hallar y en la tabla 2 los depósitos no celulares que pueden hallarse en los sinusoides.

Tipo de células	Circunstancias en que se hallan	
Hematies	Congestión Drepanocitosis	
Linfocitos sanos	Hepatitis C Mononucleosis infecciosa Síndrome de la esplenomegalia tropical	
Linfocitos atípicos	Leucemia linfática crónica Tricoleucemia Linfoma T periférico	
Eosinófilos	Síndrome hipereosinofílico	
Neutrófilos	Infección bacteriana	
Megacariocitos	Metaplasia mieloide Enfermedades infiltrativas de la médula ósea	
Plasmocitos	Mieloma Macroglobulinemia de Waldenstrom	
Mastocitos	Mastocitosis sistémica	
Macrófagos	Síndrome de activación macrofágica (o síndrome hemofagocítico) Infecciones (Leishmaniosis, Histoplasmosis Lepra lepromatosa, Enfermedad de Whipple Mycobacterium avium) Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann-Pick Melanoma	
Células tumorales	Carcinoma de células pequeñas pulmonar Cáncer de mama Angiosarcoma	

Tabla 2. Depósitos acelulares sinusoidales				
Fibrina				
Amiloide				
Cadenas ligeras				
Colágena				

Sistemática diagnóstica

Cuando se observa un aumento del contenido celular de los sinusoides debe distinguirse si es debido a cambios en número y tamaño de las células de Kupffer o de la presencia de otro tipo de células en los sinusoides (Tabla 1).

¿La anomalía corresponde a cambios en las células de Kupffer o a la presencia de otras células en los sinusoides? Las células de Kupffer son macrófagos localizados en los sinusoides, que pueden estar aumentadas en número (hiperplasia) o tamaño (hipertrofia) o contener en su citoplasma elementos formes, como hematíes (eritrofagocitosis), pigmentos o material ceroide. Cada una de estas modificaciones de las células de Kupffer puede aportar información de valor diagnóstico.

<u>Cambios en las células de Kupffer</u>. La hipertrofia de las células de Kupffer es una respuesta inespecífica a muchas lesiones, especialmente hepatitis. Cuando están aumentadas de tamaño debe examinarse si hay elementos citoplasmáticos, como hematíes, pigmentos, o partículas. (Tabla 3). La eritrofagocitosis obliga a investigar entre las diferentes causas para aplicar el tratamiento adecuado.

Tabla 3. Cambios en el contenido de las células de Kupffer

Eritrofacocitosis

Esplenectomizados

Síndrome hemofagocítico

Leptospirosis

Malaria

Linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar

Pigmentos

Hemosiderina

Bilis

Protoporfirinas

Pigmento malárico (o esquistosmiásico)

Thorotrast

Pigmento antracótico

Agentes infecciosos

Leishmania

Toxoplasma

Histoplasma

Depósitos

Ceroide

Grasa (enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol)

Mucopolisacáridos (enfermedad. de Gaucher y de Niemann Pick)

Cristales de cistina

¿La infiltración celular sinusoidal es benigna o maligna?. El siguiente punto a resolver cuando en la primera visión del espécimen de biopsia se aprecia un elevado contenido de células en los sinusoides que no son células de Kupffer, es determinar qué tipo de células son, especialmente establecer su naturaleza benigna o maligna. La infiltración por células benignas es notablemente más frecuente que la causada por células malignas. Como enfermedades que cursan con presencia de células malignas en los sinusoides se incluyen los síndrome mielo y linfoproliferativos, el linfoma T hepatoesplénico, el mieloma, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de mama y el melanoma.

Infiltración sinusoidal por linfocitos maduros. Si está compuesta por linfocitos, dispuestos en general en fila india, debe examinarse si se acompaña de lesiones de carácter hepatítico, especialmente de cuerpos acidófilos y de necrosis focales dispersas, ya que son comunes en la hepatitis por VHC, tanto aguda como crónica, y en la hepatitis aguda por infección por virus Epstein Barr. La información clínica permitirá reconocer si la enfermedad aguda o crónica y los datos serológicos (anti VHC, anti VEB-IgM) su etiología.

En pacientes de raza negra hay que tener en cuenta la posibilidad de un síndrome de la esplenomegalia tropical, que es un síndrome debido a un estado hiperreactivo frente a la malaria. Este síndrome denominado también esplenomegalia malárica reactiva puede verse en personas de raza blanca que han vivido largo tiempo en Africa (1).

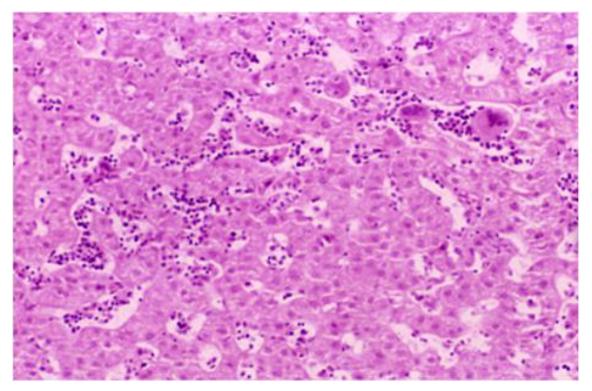


Figura 159. Metaplasia mieloide

Infiltración sinusoidal por células de aspecto histiocitario. La infiltración sinusoidal por histiocitos, a veces con eritrocitos en su interior, junto con gran número de linfocitos, que corresponden a linfocitos T, es propia de la linfohistiocitosis o síndrome hemofagocítico (denominado también síndrome de activación macrofágica (SAM) (2), consistente en los adultos en un cuadro de fiebre, adenopatias, hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos, citopenia, hiperferritinemia y coagulopatía (3). Todos los pacientes con SAM tienen hemofagocitosis (Fig. 159), pero más de la mitad de las biopsias hepáticas con hemofagocitosis se han obtenido de pacientes sin clínica de SAM, aunque en

muchos de ellos se observan las mismas enfermedades que se asocian a un SAM (4) (Tabla 4).

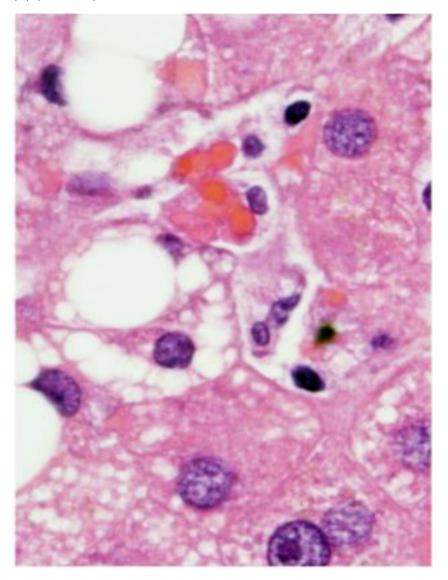


Figura 160. Eritrofagocitosis

Las células de aspecto histiocitario pueden también corresponder a mastocitos. La mastocitosis sistémica cursa con infiltración portal y sinusoidal por células mononucleadas de citoplasma claro, de aspecto histiocitario, que se acompaña de eosinófilos y algunos linfocitos (5,6). Los mastocitos se tiñen con anticuerpos anti CD68 y CD17.

Tabla 4. Enfermedades asociadas a un síndrome de activación macrofágica

Neoplasia hematológica:

Linfoma de células B, Linfoma de células T,

Enfermedad de Hodgkin

Enfermedad mieloproliferativa

Otros cánceres

Enfermedades autoinmunes:

Artritis reumatoidea,

Enfermedad de Crohn,

sarcoidosis,

Enfermedad de Still del adulto

Infecciones: VIH, CMV, VEB, tuberculosis,

Infiltración sinusoidal por macrófagos espumosos. Son macrófagos cuyo citoplasma presenta un aspecto finamente vacuolado. Este cambio puede ser consecuencia de un elevado contenido de bacilos ácido-alcohol resistentes (micobacterias atípicas o bacilo de Hansen) (Fig. 58), de la presencia de lípidos, como sucede en la enfermedad por acúmulo de esteres de colesterol, en la que la microvesiculación grasa de los macrófagos se acompaña de una esteatosis microvesicular de los hepatocitos (Fig. 134), en la enfermedad de Whipple o después de la perfusión intravenosa de lípidos.

Infiltración sinusoidal por macrófagos con ceroide. Ocurre después de necrosis hepatocelulares, como en las hepatitis víricas, y en enfermedades por acumulación de mucopolisacáridos, como la enfermedad de Gaucher (Fig. 47), de Niemann Pick (Fig. 46), de Hurler, de Fabry y en las gangliosidosis (Tabla 4).

En la enfermedad de Gaucher, causada por un déficit de glucocerebrosidasa, no hay fibrosis, y los macrófagos, cargados de glucocerebrósidos, se denominan células de Gaucher. Poseen un citoplasma finamente estriado de aspecto fibrilar, con positividad al PAS (7). La hepatoesplenomegalia que presentan estos pacientes es debida a la presencia de células de Gaucher en elevado número en el bazo.

En la enfermedad de Niemann - Pick.suele haber cirrosis y presencia de gran número de macrófagos sinusoidales de aspecto espumoso, que carecen de estriaciones y son PAS negativo (8).

macrófagos.	eristicas diferei	iciales de las el	nfermedades co	i deposito de	iipiuos en
Enfermedad	Localización	Fibrosis	Citoplasma	PAS	PAS+D
E. Gaucher E. Niemann Pick E. de Hurler E. de Fabry Gangliosidosis	central	pericelular	estriado	+ débil	+

Infiltración sinusoidal por células malignas. Los tumores epiteliales que con mayor frecuencia provocan metástasis con invasión sinusoidal, que usualmente cursan con insuficiencia hepática aguda son el melanoma (9), que se puede reconocer por la presencia de melanina en el citoplasma de las células tumorales (Fig.150), el carcinoma pulmonar de células pequeñas y el carcinoma de mama (10). Entre las enfermedades hematológicas que cursan con infiltración sinusoidal se incluyen el linfoma T hepatoesplénico (11), el mieloma, los síndromes mieloproliferativos, la tricoleucemia, la mastocitosis (5) y los síndromes hemaofagocíticos (3, 12). Entre los tumores primarios del hígado el angiosarcoma muestra infiltración sinusoidal.

<u>Hematopoiesis extramedular</u>. Viene definida por la presencia de precursores eritroides y mieloides y megacariocitos en la luz sinusoidal (13) (Fig. 160). Debe explorarse el paciente por si tiene una enfermedad mieloproliferativa o mielodestructiva. Algún megacariocito aislado no es diagnóstico de metaplasia mieloide. Puede verse en casos de enfermedad de Hodgkin o en trasplantados.

Proliferación de células de Ito (o células estrelladas). Se localizan en el espacio de Disse (14). Se hacen más fácilmente visibles en preparaciones teñidas con tricrómico de Masson en caso de hipertrofia, cuando acumulan vacuolas de grasa en su interior, y siempre se asocian con depósito de fibras colágenas en los sinusoides sintetizadas por estas células (fig. 45). Su detección obliga a pensarse en alguna de las enfermedades que se enumeran en la tabla 5.

Tabla 5. Enfermedades asociadas a la presencia de hiperplasia e hipertrofia de las células de Ito

Hipervitaminosis A

Hepatopatía alcohólica

Hígado graso no alcohólico

Toxicidad por metotrexato o por azatioprina

Distrofia miotónica

Estudios inmunohistoquímicos.

Deben hacerse cuando hay sospecha de la naturaleza de algún tipo de célula o para detectar si existe presencia de algún agente infeccioso (Tabla 6)

Tabla 6. Tinciones especiales	
Tipo celular	
Células T	
Mastocitos	
Células peludas (tricoleucemia)	
Macrófagos	CD 68
Células de Gaucher	
Células de Nieman Pick	
Agentes infecciosos	
Micobacterias	tinción de Ziehl Neelsen
Bacilo de Hansen	tinción de Ziehl Neelsen
Leishmanias	tinción de Giemsa

Depósitos acelulares

Los depósitos acelulares sinusoidales pueden corresponder a substancia amiloide o a cadenas ligeras. Hay distintos subtipos de amiloide. En la amiloidosis primaria o AL hay un depósito monoclonal de fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulina. En la amiloidosis secundaria o AA los depósitos están compuestos de proteína A, que es un reactante de fase aguda. A veces el depósito sinusoidal se acompaña de depósito en la pared de los vasos de los espacios porta (15). També se deposita en el hígado la amiloide de los hemodializados, compuesta por B2 microglobulina (16).

La substancia amiloide se tiñe con la coloración de Rojo Congo, que le confiere un color anaranjado. Las preparaciones teñidas con Rojo Congo expuestas a luz polarizada adquieren un color verde manzana. La congofilia se reduce en especímenes de biop`sia que han estado sometidos largo tiempo a fijación (17).

Mediante inmunohistoquímica con anticuerpos anti cadenas ligeras y contra la proteína A se puede clasificar el tipo de amiloide.

En las enfermedades por depósito de cadenas ligeras la biopsia hepática muestra también un depósito sinusoidal, idéntico a la amiloide, de la que difiere por no teñirse con rojo Congo (18).

BIBLIOGRAFIA

- Granier H, Vatan R, Nicolas X, Richecoeur M, Martin J. Hyperreactive malarial splenomegaly in a European returning from Africa. Rev Med Interne. 1999; 20: 431-3
- 2. Larroche C, Ziol M, Zidi S et al. Syndrome d'activation macrophagique. Gastroentrerol Clin Biol, 2007; 31: 959-66.
- 3. Billiau AD, Roskams T, Van Damme Lombaerts R et al. Macrophage activation syndrome: characteristics findings on liver biopsy illustrating the key role of

- activated, IFN-gamma producing lymphocytes and IL.6 and TNF-alphaproducing macrophages. Blood, 2005; 105: 1648-51.
- 4. Prendki V, Stirnemann J, Lemoine M, et al. Prevalence and clinical significance of Kupffer cell hyperplasia with hemophagocyrtosis in liver biopsies. Am. J. Surg. Pathol., 2011; 35: 337-45.
- 5. Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease: analysis of 58 cases and literature review. Medicine, 1988; 67; 345-68
- 6. Wendum D, Prevot S, Poujol-Robert A et al. Mastocytose systémique avec atteinte hépatique révélatrice. Gastroenterol Clin Biol, 2004 ; 28: 80-3.
- 7. James SP, Stromeyer FW, Chang C, Barranger JA. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. Gastroenterology, 1981; 80: 126-33.
- 8. Tassoni JP jr., Fawaz KA, Johnston DE. Cirrhosis and portal hypertension in a patient with adult Niemann-Pick disease. Gastroenterology, 1991; 100: 567-9.
- 9. Montero JL, Muntané J, De las Heras S et al. Acute liver failure caused by diffuse hepatic melanoma infiltration. J Hepatol, 2002; 37: 540-1.
- 10. Alexopoulou A, Koskinas J, Deutsch M et al. Acute liver failure as the initial manifestation of the hepatic infiltration by a solid tumour: report of 5 cases and review of the literature. Tumori, 2006; 92: 54-7
- 11. Gaulard P, Zafrani ES, Mavier P et al. Peripheral T-cell lymphoma presenting as predominant liver disease: report of three cases. Hepatology, 1986; 6: 864 8.
- 12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic síndrome. Lancet, 2014; 3837: 1503-16.
- 13. Pereira A, Bruguera M, Cervantes F, Rozman C. <u>Liver involvement at diagnosis</u> of primary myelofibrosis: a clinicopathological study of twenty-two cases. Eur J Haematol. 1988; 40: 355-61.
- 14. Levine PH, Delgado Y, Theise ND, West AB. Stellate-cell lipidosis in liver biopsy specimens. Am J Clin Pathol, 2003; 119: 254-8.
- Park MA. <u>Mueller PS</u>, <u>Kyle RA</u>, <u>Larson DR</u>, <u>Plevak MF</u>, <u>Gertz MA</u>. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. <u>Medicine (Baltimore)</u>. 2003; 82: 291-8.
- 16. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. Am J Pathol. 1984; 115: 186-93
- 17. Caballería J, Bruguera M, Solé M, Campistol JM, Rodés J. <u>Hepatic familial</u> <u>amyloidosis caused by a new mutation in the apolipoprotein Al gene: clinical and pathological features.</u> Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1872-6.
- 18. Faa G. Van Eyken P, De Vos R et al. <u>Light chain deposition disease of the liver associated with AL-type amyloidosis and severe cholestasis.</u> J Hepatol. 1991; 12: 75-82.

CIRROSIS HEPATICA

Introducción

La cirrosis hepática es una enfermedad caracterizada por una distorsión de la arquitectura hepática causada por la presencia de nódulos de regeneración delimitados por septos fibrosos, que determina una alteración vascular con formación de shunts arteriovenosos y portosistémicos. La hipertensión portal resultante de esta alteración vascular explica la mayoría de manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática. Los nódulos pueden ser pequeños (< 3 mm) o grandes (> 3 mm), de aquí la clasificación morfológica de la cirrosis en micronodulares, macronodulares y mixtas.

El pronóstico de la cirrosis hepática depende de la etiología, ya que es mejor cuando se pueden aplicar medidas terapéuticas dirigidas a corregir la causa (Tabla 1), y también depende del tamaño de los nódulos de regeneración. Las cirrosis micronodulares tienen peor pronóstico que las macronodulares (1).

Alcohol	Hialina de Mallory con esteatosis y fibrosis sinusoidal
VHB	Hepatocitos esmerilados
VHC	No hay criterios
Hemocromatosis	Depósito masivo de hemosiderina en hepatocitos
Enf. Wilson	Pigmento orceina positivo (distribución irregular)
Déficit AAT	Glóbulos PAS+D positivos en hepatocitos paraseptales
Enfermedad autoinmune	Gran número de células plasmáticas
Obstrucción biliar crónica	Pigmento orceina positivo (hepatocitos paraseptales)
Esteatosis no alcohólica	Grasa, fibrosis sinusoidal y abalonamiento hepatocelular
Toxicidad por fármacos	No hay criterios

Sistemática diagnóstica

En el examen de una biopsia hepática de un paciente con sospecha clínica de cirrosis hepático lo primero que se debe hacer es confirmar que se trata realmente de una cirrosis y si no lo descartar las causas de hipertensión portal no cirrótica (Tabla 2) (Hipertensión portal). Si se confirma el diagnóstico de cirrosis se tratará de hallar cambios que orienten hacia su etiología y a su pronóstico (Figs. 16 y 17).

Tabla 2. Causas de hipertensión portal no cirrótica

Fibrosis hepática congénita

Hipertensión portal idiopática (esclerosis hepatoportal)

Hiperplasia nodular regenerativa

Fibrosis sinusoidal

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Hígado cardiaco/síndrome de Budd Chiari

Reconocimiento de cirrosis en un espécimen pequeño. El diagnóstico histológico de cirrosis exige la presencia de nódulos de regeneración rodeados de septos fibrosos. En los especímenes fragmentados y pequeños obtenidos de pacientes con cirrosis no siempre se pueden reconocer nódulos de regeneración rodeados de tejido fibroso. Esto es particularmente frecuente en las biopsias obtenidas por vía transyugular. La sospecha de cirrosis en estos casos se basa en la constatación de que algunos de los fragmentos tienen contornos redondeados, especialmente si persiste un delgado anillo de fibras de reticulina (Fig 161), con un parénquima con trabéculas gruesas (2).

Identificación de la etiología. Si se puede asegurar que hay cirrosis debe investigarse a continuación si se hallan alteraciones propias de alguna de las causas de cirrosis hepáticas (Tabla 1). Ello se ve favorecido si las biopsias son teñidas, además de HE y tricrómico, con la tinción de orceína (para identificar hepatocitos esmerilados y para reconocer la proteína fijadora de cobre), PAS con diastasa (para los glóbulos de alfa antitripsina) y Perls' (para la hemosiderina). En la preparación teñida con HE debe buscarse si hay un exceso de células plasmáticas, que sugeriría una hepatitis autoinmune y lesiones de los conductos biliares para descartar una etiología biliar de la cirrosis.

La presencia de grasa no es suficiente para considerar el diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico, ya que la grasa puede ser debido a múltiples causas. Solo debe considerarse este diagnóstico cuando en algún punto de la biopsia se ven grupos de hepatocitos con ballooning y fibrosis pericelular (3). En niños o adulto jóvenes debe pensarse en enfermedad de Wilson, por lo quer conviene efectuar una tinción para orceina o para cobre y /o determinación de cobre en tejido.

Valoración de la gravedad. Se basa en el tamaño de los nódulos, la proporción de tejido fibroso y parénquima hepático, la intensidad de la hepatitis de interfase en las zonas paraseptales y la existencia de colestasis y signos de degeneraxción hepatocelular.

Identificación de lesiones precancerosas. Algunas alteraciones celulares, como la denominada displasia de hepatocitos, se consideran lesiones premalignas o precursoras de un carcinoma hepatocelular. La displasia de hepatocitos puede ser del tipo de célula grande (4) o de célula pequeña (5). La agregación de células hepáticas displásicas se denomina foco displásico (6,7).

El informe final

El informe del patólogo en caso de cirrosis debe incluir la etiología probable, generalmente basada en la información clínica junto con los hallazgos morfológicos, el grado de actividad de la enfermedad, la presencia de otras lesiones asociadas y la existencia de cambios que sugieran riesgo de desarrollo de neoplasia (7, 8). En caso de que no se reconozca ninguna etiología se podrá indicar que se trata de una cirrosis sin causa evidente en el espécimen examinado.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Kumar M, Sakhuja P, Kumar A et al. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-hemodynamic correlation. Aliment Pharmacol Ther 2008; 2: 771-9.
- 2. MaC, Brunt EM. Histopathologic evaluation of liver biopsy for cirrhosis. Adv Anat pathol., 2012; 19: 220-30
- 3. Lefkowitch JH, Morawski JL. Late nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis: a pathologic case of lost or mistaken identity. Semin Liver Dis. 2012; 32: 92-8
- 4. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. J Clin Pathol, 1973; 26: 217-23.
- 5. Watanabe S, Okita K, Harada T el al. Morphologic studies of liver cell dysplasia. Cancer 1983; 51: 2197-05.
- 6. International working party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology, 1995; 22: 983-93.
- 7. Hytiroglou P, Snover DC, Aolves V et al. Beyond "cirrhosis". A proposal from the International Liver Pathology Study Group. Am. J. Clin Pathol, 2012; 137: 5-9.
- 8. Le Bail B, Bernard PH, Carles J et al. Prevalence of liver cell dysplasia and association with HCC in a series of 100 cirrhotic liver explants. J Hepatol, 1997; 27: 835-42.

BIOPSIA HEPATICA APARENTEMENTE NORMAL O CON CAMBIOS MINIMOS

Introducción

Con cierta frecuencia el examen de una biopsia hepática efectuada en pacientes asintomáticos con una elevación discreta de los enzimas hepáticos o con una hipertensión portal no revela ninguno de los cambios que se han descrito en los capítulos anteriores que permiten sugerir una, o más de una causa, de las alteraciones analíticas que justificaron la indicación de la biopsia hepática. En

estos casos el patólogo debe seguir una sistemática para buscar cambios sutiles que le pongan en la pista de una posible interpretación.

Se puede obtener una biopsia hepática con cambios histológicos poco expresivos por las siguientes razones:

- 1) las alteraciones de los enzimas hepáticos son de causa no hepática; como sucede en pacientes con patología muscular,
- 2) hay lesiones focales no representadas en el espécimen examinado; como puede ocurrir en caso de granulomas hepáticos,
- 3) no se han interpretado adecuadamente cambios histológicos poco aparentes o muy discretos y
- 4) los cambios presentes son realmente inespecíficos.

Sistemática diagnóstica

Cuando en la primera inspección de la biopsia hepática no se aprecia ninguna lesión histológica con valor diagnóstico debe buscarse meticulosamente si se halla presente alguna de las lesiones que se describen a continuación.

El examen de la biopsia debe hacerse de modo sistemático, examinando ordenadamente los distintos componentes de los espacios porta, conductos biliares, ramas venosas portales, y células, y de los lobulillos, células hepáticas y sinusoides. También podría hacerse según la indicación de la biopsia hepática, ya sea una elevación enzimática (Hipertransaminasemia persistente) o la existencia de signos de hipertensión portal (Hipertensión portal), buscando cambios sutiles en la biopsia de las enfermedades que pueden cursar con elevación enzimática o hipertensión portal.

Examen de los espacios porta

Buscar alguna alteración de los conductos biliares interlobulillares (CBIL). Tales alteraciones pueden ser ausencia, proliferación, lesiones del epitelio o fibrosis periductal (Tabla 1). La ausencia de CBIL tiene significado diagnóstico, indicativa de una enfermedad que afecta los pequeños conductos biliares, cuando se da en más del 50 % de los espacios porta. En el capítulo Ductopenia se describen las causas y la metódica que se debe seguir para reconocer la causa. Cuando la falta de CBIL se da en menos del 50 % de espacios porta no puede hablarse de ductopenia, pero tampoco se puede descartar esta posibilidad, especialmente cuando el número de espacios por completos presentes en el espécimen de biopsia es reducido. En estos casos puede ser útil efectuar una tinción para la citoqueratina 7 para ver si existe presencia de estructuras ductulares en la periferia de los espacios porta (Reacción ductular) (Fig. 63), lo que reforzaría la hipótesis de una enfermedad biliar, como una cirrosis biliar primaria o de una colangitis esclerosante en fase muy inicial. Si se observa ductopenia (Fig. 166)

debe sugerirse al clínico que solicite determinación de anticuerpos antimitocondriales para descartar una cirrosis biliar primaria.

En algunos casos la ductopenia no está presente en los espacios porta grandes o de tamaño mediano sino únicamente en los espacios porta terminales, que deben buscarse más minuciosamente. Algunos pacientes con elevación persistente de las transaminasas, sin colestasis, tienen una ductopenia de los conductos biliares más pequeños (1) (Fig. 121).

También debe buscarse meticulosamente cambios degenerativos en el epitelio de los CBIL, especialmente en pacientes biopsiados por una elevación modesta de los enzimas de colestasis que puede corresponder a una hepatitis colestásica medicamentosa, con poca expresividad clínica. Conviene hacer una historia de los fármacos que está tomando el paciente y eventualmente suprimir su administración para ver si se normalizan las pruebas hepáticas alteradas.

Excepcionalmente se puede observar una fibrosis periductal en piel de cebolla, relativamente fácil de reconocer, y sugestiva de una colangitis esclerosante. En ocasiones el epitelio biliar ha desaparecido, ahogado por la fibrosis, y solo queda el testimonio de su presencia anterior en forma de una cicatriz fibrosa redonda (Fig. 111).

En algunas biopsias de pacientes con hipertransaminasemia persistente se observa la presencia de una hiperplasia de conductos biliares bien formados en la periferia de espacios porta, que no corresponde a una reacción ductular ni a una reacción ante una obstrucción biliar (Fig. 123). Parece corresponder a una lesión benigna de naturaleza incierta (2).

La presencia de un área focal de reacción ductular sin ningún espacio porta situado en el centro de la reacción obliga a examinar la ecografia abdominal del paciente para asegurar que no exista un nódulo hepático, lo que sugeriría que la reacción ductular observada corresponde al extremo de un septo fibroso de una hiperplasia nodular focal (Tumores hepáticos).

Tabla 3. Alteraciones de los CBIL que se deben buscar en el examen de una biopsia hepática aparentemente normal

Lesión

Conductos biliares ausentes

Lesión inflamatoria o degenerativa del epitelio

Fibrosis periductal

Hiperplasia proliferativa de conductos biliares

<u>Venas portales ausentes o excesivas.</u> Es conveniente examinar sistemáticamente los espacios porta para comprobar el estado de las ramas venosas, y comprobar si se hallan presentes o no y si tienen una obliteración de la luz (3), ya que ésta es el substrato morfológico de la hipertensión portal idiopática (<u>Hipertensión portal</u>). En algunos casos se observan venas aberrantes paraportales, que seguramente

corresponden a megasinusoides que ejercen una función de circulación colateral (4) (Fig. 39).

<u>Macrófagos con ceroide</u>. Su presencia sugeriría la fase tardía de una hepatitis resuelta, a veces de poca expresión clínica que no fue claramente identificada en su fase aguda. Macrófagos con pigmento pueden ser debidos a una enfermedad de Whipple, aunque en estos casos existiría un proceso febril, a veces con sintomatología intestinal y/o neurológica.

Examen de los lobulillos

El lobulillo parece un empedrado. Si los lobulillos tienen un aspecto de empedrado, al no ser aparentes las luces sinusoidales, y se aprecia una clarificación del citoplasma de los hepatocitos, que a su vez están aumentados de tamaño, debe pensarse en una acumulación hepatocitaria de glucógeno, que puede corresponder a una glucogenosis congénita o una glucogenosis adquirida, como sucede en pacientes con una diabetes tipo 1 mal controlada (5), o en enfermedades del ciclo de la urea (6).

<u>Dilatación sinusoidal.</u> En el capítulo <u>Dilatación sinusoidal y peliosis hepatis</u>, se describe la sistemática a seguir en caso de dilatación sinusoidal. En algunas biopsias el patólogo se encuentra en la duda de si la presencia de sinusoides cuyo calibre es solo ligeramente superior al de los sinusoides de otras zonas del espécimen corresponde realmente a una dilatación sinusoidal. Antes de considerar que se trata de una alteración inespecífica conviene examinar una preparación de la biopsia teñida con una tinción para reticulina, para asegurar que no se trata de una hiperplasia nodular regenerativa, que es una lesión capaz de inducir una leve dilatación sinusoidal de carácter focal en las proximidades de algún nódulo de regeneración por una interferencia zonal de la circulación sanguínea.

<u>Presencia de un contenido sinusoidal anómalo.</u> Deben examinarse las luces sinusoidales para ver si existen elementos celulares anormales, como megacariocitos, células de Gaucher, macrófagos hemofagocíticos, o mastocitos, que pueden sugerir un diagnóstico específico (<u>Células sinusoidales y material acelular sinusoidal</u>).

<u>Fibrosis sinusoidal no aparente en las preparaciones teñidas con HE.</u> En las biopsias con pocos cambios histológicos visibles es conveniente examinar siempre una tinción para colágena, ya sea tricrómico de Masson o reticulina, para detectar una fibrosis sinusoidal, que no era aparente en la preparación teñida con hematoxilina-eosina (Fig. 93). En los pacientes con diabetes tipo II puede ser la única alteración de la biopsia hepática (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic biliary ductopenia in dults without symnptoms of liver disease. N Engl J Med, 1997; 336: 835-8.

- Sonzogni, Colloredo G, Fabris L et al. Isolated idiopathic bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. <u>J Hepatol.</u> 2004;40: 592-8.
- 3. Nayak NC, Ramaliggaswami B. Obliterative venopathy of the liver. Arch Pathol 1969; 87:359-69.
- 4. Obhu M, Okudaira M, Watanabe K et al. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of non-cirrhotic portal hypertension. Hepatology, 1994; 20: 302-8.
- 5. Torbenson M, Chen YY, Brunt E et al. Glycogenic hepatopathy. An underecognized complication of diabetes mellitus. Am J Surg Pathol, 2006; 30: 508-13.
- 6. Badizadegan K, Perez-Atayde A. Focal glycogenosis of the liver in disorders of ureagenesis and its occurrence and diagnositic significance. Hepatology, 1997; 26: 365-73.
- 7. Harrison SA, Brunt EM, Goodman ZD, Di Bisceglie AM. Diabetic hepatosclerosis: diabetic microangiopathy of the liver. Arch Pathol Lab Med., 2006; 130: 27-32.

SITUACIONES CLINICAS EN LAS QUE ESTA INDICADA UNA BIOPSIA HEPATICA

PACIENTE CON HEPATITIS AGUDA

Introducción

Los pacientes con hepatitis aguda no suelen ser objeto de biopsia hepática, ya que en la mayoría de los casos puede obtenerse el diagnóstico mediante la anamnesis en caso de hepatitis aguda por fármacos y la serología en caso de hepatitis aguda por virus. No obstante, la biopsia hepática está indicada:

- 1) cuando no se halla ningún marcador serológico de utilidad diagnóstica,
- 2) si se duda entre el diagnóstico de hepatitis aguda y hepatitis crónica,
- 3) en pacientes con hepatitis que tomaban algún medicamento que no suele ocasionar hepatitis tóxica
- 4) en formas graves sin diagnóstico exacto, cuando se valora la indicación de un trasplante hepático urgente.

La mayoría de biopsias de pacientes con hepatitis aguda presentan alteraciones lobulillares, con una reacción inflamatoria portal mínima o modesta, preferentemente linfocítica. Destacan los fenómenos degenerativos, en forma de degeneración hidrópica de los hepatocitos (Fig. 6), y de necrosis hepatocelulares,

en forma de apoptosis y de cuerpos acidófilos que se localizan en la luz sinusoidal (Fig. 15), y de pequeñas necrosis focales (Fig. 20).

Las lesiones necroinflamatorias se distribuyen por todo el lobulillo, aunque tienden a concentrarse en las áreas centrolobulillares. También se observan fenómenos regenerativos en forma de mitosis, células binucleadas y hepatocitos periportales pequeños, uniformes y de citoplasma basófilo. En las hepatitis causadas por virus no hepatotropos, como sucede en la mononucleosis infecciosa, los fenómenos degenerativos son escasos y predominan los cambios inflamatorios, especialmente un infiltrado en fila india por linfocitos maduros en los sinusoides. Algunos casos de infección por virus no hepatotropos, como el rotavirus, o por bacterias, como la fiebre tifoidea, pueden causar un cuadro agudo de fiebre y elevación de las transaminasas (1)

La colestasis no es habitual en las hepatitis agudas, excepto en las causadas por algunos fármacos y en las hepatitis A o E, y es de distribución centrolobulillar. En la hepatitis aguda E se ha descrito la presencia de colangitis, en algunos casos con carácter destructivo y en otras como una colangitis linfocítica (2,3), atribuida a la presencia de VHE en las células del epitelio biliar (4).

Las células de Kupffer están activadas, y algunas contienen restos celulares en forma de pigmento ceroide, especialmente en la fase de regresión histológica de la enfermedad (Fig. 44).

Las formas más graves cursan con necrosis confluentes extensas, generalmente entre espacios porta y venas centrales formando puentes (Fig. 21). En muchos de estos casos se establece una reacción ductular periportal. Los colapsos postnecróticos secundarios a necrosis extensas pueden dar la falsa impresión en el examen de la biopsia hepática de que existe una cirrosis. La tinción para colágena y para reticulina puede ayudar a distinguir entre fibrosis antigua, que contiene fibras elásticas, del colapso postnecrótico (5).

Sistemática diagnóstica

Cuando se efectúa una biopsia hepática en caso de sospecha de hepatitis aguda debe seguirse la siguiente sistemática.

Confirmar que se trata de una hepatitis aguda. Las hepatitis agudas presentan una patología preferentemente lobulillar, mientras que las hepatitis crónicas presentan un daño portal y periportal, con menor afectación lobulillar. Este axioma tiene, sin embargo, muchas excepciones. Hay casos de exacerbación de una hepatitis crónica, especialmente las causadas por el VHB (6), que cursan clínicamente con una notable elevación de las transaminasas en el rango de la de los pacientes con hepatitis aguda. En estas circunstancias la biopsia suele mostrar lesiones en espacios porta y en los lobulillos. La existencia de fibrosis portal es un argumento para considera la hepatitis como crónica, pero la hepatitis de interfase, característica de las hepatitis crónicas, puede verse también en

pacientes con hepatitis aguda por virus de la hepatitis A o por virus de la hepatitis E, así como en las hepatitis agudas B en transición a la cronicidad (7).

En caso de duda diagnóstica entre una hepatitis aguda B o una reactivación de una infección crónica por VHB que no había sido reconocida anteriormente, la presencia de hepatocitos con citoplasma en cristal esmerilado en la preparación teñida con HE o de células hepáticas que son positivas a HBsAg o a HBcAg al ser teñidas con anticuerpos anti HBs o anti HBc, respectivamente, descarta una hepatitis aguda ya que la presencia de marcadores del VHB en tejido hepático solo se encuentra en portadores crónicos del virus (8). En caso de hepatitis aguda las células que contienen virus no se tiñen porque son las que se necrosan.

La presencia de gran número de células plasmáticas en el infiltrado portal y en los focos de necrosis obliga a considerar la posibilidad de una hepatitis autoinmune, especialmente si las necrosis se concentran en las zonas centrolobulillares (9).

También debe distinguirse una hepatitis aguda de cuadros clínicos que debutan de un modo súbito con ictericia y una elevación acentuada de las transaminasas asociada a una reducción de la tasa de protrombina, como la hepatitis isquémica cuyo substrato histológico es una necrosis coagulativa centrolobulillar o el hígado de estasis de instauración aguda como se ve en el síndrome de Budd Chiari agudo o en la pericarditis aguda en el que se observa necrosis lítica y congestión de las áreas centrales, y finalmente de las lesiones que se pueden ver en pacientes con anorexia nerviosa (10), que se caracterizan por una clarificación de los hepatocitos de las áreas centrolobulillares que aparecen hinchados y con una disminución del contenido en glucógeno.

Determinar si puede tratarse de una hepatitis vírica. Los criterios histológicos para considerar que una biopsia con cambios de hepatitis aguda puede corresponder a una hepatitis vírica sin disponer de la información serológica son escasos. Debería tratarse de una lesión que se extiende por todos los lobulillos, sin lesiones biliares (colestasis y daño del epitelio de los conductos biliares interlobulillares), ni vasculares (necrosis coagulativa de los hepatocitos centrolobulillares), pero nunca se puede descartar una hepatitis por fármacos causada por un mecanismo de idiosincrasia metabólica, en la que no es esperable que haya un elevado número de eosinófilos en el tejido hepático, puesto que este es un hallazgo más propio de las hepatitis causadas por un mecanismo de hipersensibilidad.

Considerar si puede ser causada por un virus no hepatotropo. Algunos virus no preferentemente hepatotropos pueden dañar el hígado en el curso de una infección de novo o de una reactivación, como sucede con el virus de la hepatitis Epstein Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el adenovirus, el virus del herpes simple, y el parvovirus B19.

En la infección por VEB el daño hepatocelular es escaso, y destaca una infiltración sinusoidal por células redondas (Fig. 162), que puede simular en algunos casos una leucemia.

La hepatitis por CMV en pacientes inmunosuprimidos se manifiesta por la presencia en algunas células, ya sean hepatocitos, células de Kupffer, colangiocitos o células endoteliales, de inclusiones citomegálicas en el núcleo con basofília citoplasmática (Fig. 27). A veces no se reconocen tales inclusiones, pero se aprecia una necrosis focal con un agregado de polinucleares, formando un micro absceso (Fig. 25). En las personas sanas la infección por CMV suele causar una hepatitis, generalmente poco intensa, similar a la causada por otros virus, sin la presencia de inclusiones citomegálicas (11).

La hepatitis por herpes virus se caracteriza por necrosis confluentes coagulativas, de distribución irregular y muy escasa reacción inflamatoria, con células hepáticas de la periferia de las necrosis que contienen inclusiones virales en el núcleo (inclusiones de Cowdry A y B) (Fig. 163) (<u>Lesiones elementales</u>).

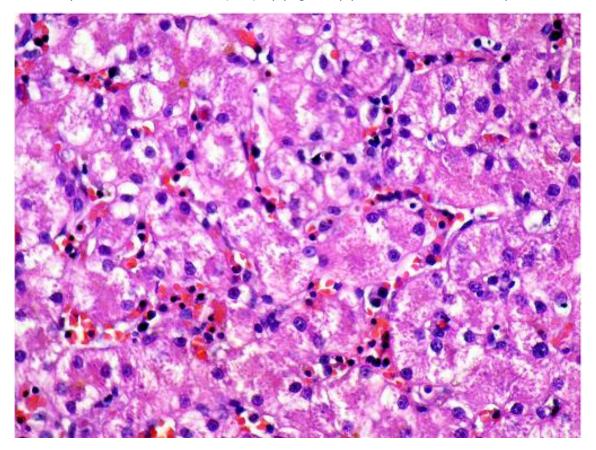


Figura 162. Mononucleosis Infecciosa

Las técnicas inmunohistoquímicas son útiles para identificar antígenos víricos (<u>Tinciones de la biopsia hepática</u>). Algunos pacientes con hepatitis aguda de etiología no determinada presentan hepatocitos gigantes multinucleados (<u>Hepatocitos multinucleados</u>).

<u>Examinar si hay argumentos para considerar la etiología tóxica</u>. El diagnóstico de hepatitis tóxica se basa en pruebas circunstanciales y en la ausencia de cualquier otra causa del daño hepático. El examen histológico del hígado es poco útil

porque las lesiones inducidas por fármacos pueden simular muchas otras enfermedades de etiología muy diversa. El diagnóstico de hepatitis tóxica exige un interrogatorio cuidadoso de los fármacos que está tomando el paciente e incluso los que ha tomado hasta unos días antes de efectuada la biopsia. Debe también investigarse si el paciente tomaba productos herbarios con finalidad terapéutica o profiláctica, pues algunos causan daño hepático.

La hepatitis aguda por fármacos presenta alteraciones superponibles a la causada por virus hepatotropos. Únicamente la presencia de un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos evoca la naturaleza tóxica. También debe llamar la atención la existencia de colestasis con poco daño necroinflamatorio y presencia de lesiones degenerativas del epitelio de los conductos biliares interlobulillares, como signos de sospecha de una posible etiología tóxica.

¿Si la serología viral es negativa y no hay antecedente de consumo por fármacos que puede ser? Hay causas distintas de la hepatitis aguda de la elevación súbita de las transaminasas en pacientes que antes de enfermar se encontraban bien. Una de ellas es la obstrucción litiásica del colédoco, que puede causar ictericia con elevación de las transaminasas a más de 40-50 veces los valores normales, elevación que regresa a los pocos días y se atribuye a los efectos de una hipertensión biliar súbita (12). Aquí el examen de la biopsia debería mostrar los cambios portales propios de una obstrucción aguda, especialmente edema y reacción ductular, con depósito de pigmento biliar en las zonas centrolobulillares.

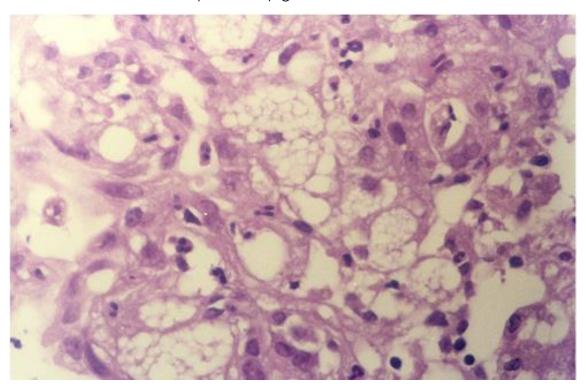


Figura 163. Hepatitis por A. phalloides

Otra enfermedad que puede cursar como una hepatitis aguda, con aparición de ictericia y elevación muy notable de las transaminasas son el hígado congestivo y la hepatitis isquémica, por shock o relacionada con un golpe de calor (<u>Paciente con hepatitis aguda</u>), y todavía más frecuente es el primer episodio de una hepatitis autoinmune (9).

Finalmente, la enfermedad de Wilson puede debutar como una hepatitis fulminante, a veces asociada a hemólisis (13). En el examen histológico del hígado suele siempre verse ya una lesión avanzada, como una cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFIA

- 1. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. Salmonella hepatitis: analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. Hepatology, 1996; 24: 516-19.
- 2. Peron JM, Danjoux M, Kamar N et al. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France. Virchows Arch., 2007; 450: 405-10.
- 3. Wendum D, Nachury M, Yver M et al. Acute hepatitis E: a cause of lymphocytic destructive cholangitis. Human Pathol, 2005; 36: 436-43.
- 4. Kawai HF, Koji T, Iida F et al. Shift of hepatitis E virus RNA from hepatocytes to biliary epithelial cells during acute infection of rhesus monkeys. J Virol Hepatitis, 1999; 6: 287-97.
- 5. Scheuer PJ, Maggi G. Hepatic fibrosis and collapse: histological distinction by orcein staining. Histopathology, 1980; 4: 487-90
- 6. Kanno A, Abe M, Yamada M, Murakami K. Clinical and histological features of cytomegalovirus hepatitis in previously healthy adults. Liver, 1997; 17: 129-32.
- 7. Puri P. <u>Acute exacerbation of chronic hepatitis B: the dilemma of differentiation</u> from acute viral hepatitis B. J Clin Exp Hepatol, 2013;3: 301-12
- 8. Bianchi L, de Groote J, Desmet V, et al. Morphological criteria in acute hepatitis. Lancet, 1971; 1: 333-7.
- 9. Houthoff HJ, Niermeijer P, Gips CH et al. Hepatic morphologic findings and viral antigens in acute hepatitis B. A longitudinal study. Virchows Arch (A), 1980; 389: 153-66.
- 10. Moreno-Otero R. <u>Liver biopsy in the management of autoimmune hepatitis</u> <u>acute severe onset</u>. Dig Dis Sci. 2013; 58: 1808-9.
- 11. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: A possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. Gastroenterology, 2008; 135: 840-8.
- 12. Kanno A, Abe M, Yamada M, Murakami K. Clinical and histological features of cytomegalovirus hepatitis in previously healthy adults. Liver, 1997; 17: 129-32.
- 13. Nathwani RA, Kumar SR, Reynolds TB, Kaplowitz N. Marked elevation in serum Transaminases: An atypical presentation of choledocholithiasis. Am J Gastroenterol, 2005; 100: 295–8.

14. Dowling D. <u>Screening for Wilson's disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests.</u> Hepatology, 2009; 50: 329

HEPATITIS CRONICA

Introducción

El término de hepatitis crónica designa una enfermedad hepática de más de 6 meses de duración que se manifiesta habitualmente por una elevación de las transaminasas, y cuyo substrato histológico se caracteriza por la combinación de lesiones inflamatorias de los espacios porta, con o sin fibrosis, y grados variables de hepatitis de interfase, y de lesiones necroinflamatorias lobulillares. La aplicación del término de hepatitis crónica se restringe a la enfermedad causada por una infección crónica por virus de la hepatitis (VHB y VHC), la hepatitis autoinmune, las hepatitis por fármacos y las de etiología desconocida (criptogenéticas), excluyéndose las enfermedades de etiología alcohólica, las colestasis y la enfermedad de Wilson, que presentan en ocasiones un patrón histológico de daño portal y lobulillar similar.

La indicación de biopsia en los pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis crónica se ha reducido mucho en estos últimos años, ya que se puede efectuar el diagnóstico mediante criterios clínico-serológicos. Por otra parte, el pronóstico y la elección de la terapéutica se basan en el conocimiento de la etiología más que en la histología. No obstante, algunos clínicos consideran que la biopsia hepática puede tener utilidad pronóstica, en base a la determinación del grado y del estadio de la enfermedad

Otro aspecto a considerar, que reduce la utilidad de la biopsia por punción en la hepatitis crónica, es la posibilidad de un error de muestra condicionado por el tamaño del espécimen, ya que la distribución de las lesiones no es homogénea, y puede haber una gran variación de su intensidad en las distintas áreas del hígado. Ha sido demostrado que cuando menor es el espécimen que se examina mayor es la posibilidad de una infravaloración de las lesiones (1).

Ocasionalmente la biopsia hepática puede revelar lesiones no sospechadas clínicamente, que pueden modificar el curso de la enfermedad o requerir medidas terapéuticas asociadas (2).

Sistemática diagnóstica

En la mayoría de ocasiones la biopsia hepática se efectúa en pacientes con hepatitis crónica después de efectuado el diagnóstico clínico. El patólogo debe determinar si este diagnóstico es adecuado y comprobar si hay signos de alguna otra enfermedad asociada a la hepatitis crónica. Podrá después determinar el grado y el estadio de la enfermedad.

Confirmación de que se trata de una hepatitis crónica. El diagnóstico histológico de hepatitis crónica se basa en la existencia de una reacción inflamatoria portal constituida básicamente por linfocitos (3). En las formas leves y en los estadios iniciales no hay alteración de la interfase, puesto que el infiltrado no desborda el límite del espacio porta, mientras que las formas progresivas o avanzadas de hepatitis crónica se acompañan de hepatitis de interfase con o sin fibrosis periportal. Estas lesiones portales se acompañan con grados variables de hepatitis lobulillar. En los espacios porta no deben hallarse alteraciones de los conductos biliares, ni en los elementos vasculares.

Las enfermedades de mecanismo inmunológico que afectan las vías biliares, como la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante, también presentan una reacción inflamatoria de los espacios porta, pero suelen asociarse a alteraciones o ausencia de los conductos biliares interlobulillares, lo que indica que se trata de una enfermedad biliar (Colestasis). Algunos pacientes presentan al mismo tiempo o secuencialmente lesiones histológicas y cambios serológicos propios de una hepatitis autoinmune (HAI) y de una CBP, situación que recibe la denominación de síndrome de solapamiento (4).

Debe tenerse presente que algunas hepatitis agudas por VHA o VHE también presentan lesiones de hepatitis de interfase. La correlación clínico-patológica es indispensable para el reconocimiento de estos casos.

¿Puede establecerse el diagnóstico etiológico?, El patólogo puede hallar signos indicativos de alguna de las causas de hepatitis crónica (Tabla 1).

crónica en el examen de la biopsia hepát	ara el diagnóstico etiológico de una hepatitis ica.
Hepatocitos con citoplasma en vidrio esmerilado	Hepatitis crónica B (si son orceina positivo c reaccionan con anti HBs)
Agregados linfoides nodulares en los espacios porta	Hepatitis crónica C
Elevado contenido en células plasmáticas del infiltrado portal y/o presencia de rosetas periportales	Hepatitis autoinmune

Si la hepatitis crónica es de causa no determinada y no se dispone del resultado de los marcadores serológicos del VHB se puede efectuar un examen inmunohistoquímico para identificar HBcAg en tejido, ya que la positividad de este marcador indica la existencia de una infección activa por VHB (5).

Algunas HAI cursan sin marcadores serológicos de autoinmunidad, por lo que el patólogo debe buscar cambios histológicos sugestivos de este diagnóstico, como la presencia de gran número de células plasmáticas o de rosetas de los hepatocitos periportales. No obstante, aunque las células plasmáticas no constituyan la población celular preferente, no se debe descartar el diagnóstico ded HAI (6,7). En caso de no hallarse ninguno de estos cambios puede investigar si hay un exceso de cobre (medición del cobre intrahepático) para descartar una enfermedad de Wilson, especialmente en los pacientes jóvenes.

<u>Determinar grado y estadio</u>. El grado de actividad necroinflamatorio refleja la actividad de la enfermedad y posee un potencial predictivo de la fibrosis que se establecerá en el futuro si el paciente no recibe tratamiento. El estadio se basa en la extensión de la fibrosis, que indica el momento evolutivo al que ha llegado la enfermedad.

Existen diversos sistemas de puntuación para establecer el grado y el estadio de la hepatitis crónica (8-11), de distinta complejidad y facilidad de aplicación (Tablas 2, 3 y 4). La utilización de estos sistemas de puntuación no debería sustituir la valoración cualitativa de la lesión en leve, moderada o grave en la descripción de los hallazgos histológicos (12).

Tabla 2. Sistema de Scheuer (8) de gradación y estadiaje de la hepatitis crónica

Grado

A. Inflamación portal y hepatitis de interfase

- 0. Ausente o mínima
- 1. Solo inflamación portal
- 2. Hepatitis de interfase mínima o focal
- 3. Hepatitis de interfase moderada o más extensa
- 4. Hepatitis de interfase severa o muy extensa

B. Actividad lobulillar

- 0. No
- 1. Algunas células inflamatorias sin daño hepatocelular
- 2. Necrosis focales o apoptosis
- 3. Lesión hepatocelular severa
- 4. Necrosis confluentes en puentes

Estadio

- 0. No fibrosis
- 1. Fibrosis restringida a los espacios porta
- 2. Fibrosis periportal sin alteración de la arquitectura vascular
- 3. Fibrosis con distorsión de la arquitectura, sin cirrosis
- 4. Cirrosis probable o segura

Grado	Inflamación portal	Hepatitis de interfase	Hepatitis lobulillar
0	No	No	No
1	Mínima	Mínima, focal	alguna necrosis focal
2	Leve	Solo en algunos ÉP	pocas necrosis focales
3	Moderada	Moderada, en todos los EP	bastantes necrosis focales
4	Intensa	Intensa, algún puente	Lesiones profusas y difusas

Estadios	Descripción	Criterios histológicos
0	No fibrosis	
1	Fibrosis portal	Expansión fibrosa de los espacios porta
2	Fibrosis periportal	La arquitectura hepática se mantiene intacta
3	Fibrosis septal	Septos fibrosos quue alteran la arquitectura hepática
4	Cirrosis	Cirrosis

Tabla 4. Sistema METAVIR (11)				
Actividad Hepatitis de interfase	Necroinflamación	Puntuación		
	O	AO		
	1	A1		
	2	A2		
1	0,1	A1		
	2	A2		
2	0,1	A2		
	2	A3		
0, 1, 2	A3	3		

Fibrosis		
Grado de fibrosis	Puntuación	
Ausencia de fibrosis	FO	
Fibrosis portal sin septos	F1	
Fibrosis portal con algún septo	F2	
Muchos septos sin cirrosis	F3	
Cirrosis	F4	

<u>Valoración de lesiones asociadas</u>. La presencia de vacuolas de grasa es común en las hepatitis crónica C debida al genotipo 3 (13). En los casos con los demás genotipos la presencia de grasa suele ser debida a un síndrome metabólico asociado (14). En pacientes jóvenes la presencia de grasa en una biopsia

hepática de un paciente con hepatitis crónica sin síndrome metabólico asociado hace recomendable investigar la existencia de una enfermedad de Wilson (2). Si la tinción de orceina es positiva se reforzará esta hipótesis (15), y justifica medir la concentración de cobre en el tejido hepático.

La presencia de gránulos de hierro en hepatocitos periportales y en macrófagos de los espacios porta suele coincidir con lesiones inflamatorias y de fibrosis avanzadas en pacientes con hepatitis crónica C (16). Si el depósito de hemosiderina se asocia a la presencia de vacuolas grasas debe evocarse la posibilidad de una porfiria cutánea tarda, que con frecuencia se asocia a una hepatitis crónica C (17).

La existencia de fibrosis sinusoidal en la zona 3 del acino no es una expresión habitual de las hepatitis crónicas y debe sugerir la existencia de un daño activo o anterior causado por el alcohol, algún fármaco o una enfermedad por una enfermedad del hígado graso no alcohólico (Fibrosis).

En la biopsia hepática de algunos pacientes con hepatitis crónica C se observan granulomas (16), pero antes de suponer su inespecificidad debe aplicarse cuidadosamente la sistemática para el examen de los granulomas hepáticos (<u>Granulomas</u>).

El informe final

El informe de la biopsia hepática de un caso diagnosticado de hepatitis crónica debe contener los siguientes elementos:

- 1. indicación de la gravedad: leve, moderada, grave
- 2. etiología: si es compatible con el diagnóstico clínico (infección por VHB o VHC, tóxica o autoinmune)
- 3. si existen lesiones hepáticas asociadas (como grasa o hierro) con precisión de su localización, intensidad y causa probable
- 4. grado y estadio, de acuerdo con algún sistema de puntuación

BIBLIOGRAFIA

- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. <u>Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease.</u> J Hepatol. 2003; 39: 239-44.
- 2. Nair V, Fisher SE, Adeyi OA. Non-viral –related pathologic findings in liver needle biopsy specimens from patients with chronic viral hepatitis. Am J Clin Pathol, 2010: 133: 127-32
- 3. Baptista A, Bianchi L, De Groote J et al. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. Histopathology, 1988; 12: 569-79.

- 4. Chazouillières O, Wendun D, Serfaty L et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology, 1998; 28: 296-301.
- 5. Gerber MA, Thung SN. The diagnostic value of immunohistochemical demonstration of hepatitis viral antigens in liver. Hum Pathol, 1987; 18: 771-4.
- 6. Geller SA. Autoimmune hepatitis: Histopathology. Clinical Liver Dis., 2014; 3: 19-23.
- 7. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP et al. Autoimmune hepatitis. Semin Immunopathol., 2009; 31: 421-35.
- 8. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis. A need for reassessment. J Hepatol,. 1991; 13: 372-4.
- 9. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol, 1995; 22: 696-9.
- 10. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis: An update of terminology and reporting. Am J Surg Pathol, 1995; 19: 1409-17.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology, 1996; 24: 289-93
- 12. Desmet VJ. Liver tissue examination. J Hepatol, 2003; 39: S43-S49.
- 13. Shah SR, Patel K, Marcellin P, et al. <u>Steatosis is an independent predictor of</u> relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 688-93

- 14. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RJK. Et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. Am J Gastroenterol, 2003; 98: 2064-71
- 15. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. Semin Liver Dis., 2011; 31: 239-44.
- 16. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D et al. Iron levels in hepatocytes and portal tract cells preduct progression and outcomes in patients with advanced chronic hepatitis C. Gastroenterology, 2012, 140: 1490-500.
- 17. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, et al. <u>Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda?</u> Lancet. 1993; 341: 788-9
- 18. Ozaras R, Tahan V, Mert A et al. The prevalence of granulomas in chronic hepatitis C. J Clin Gastroenteriol, 2004; 38: 449-52.

HEPATITIS FULMINANTE

Introducción

El término de hepatitis fulminante se utiliza a menudo en clínica como un equivalente de insuficiencia hepática aguda grave, aunque es un término engañoso porque no todos los casos que se presentan como una enfermedad de inicio súbito que cursa con fallo grave de la función hepática son hepatitis. Algunos son debidos a una infiltración masiva por células tumorales, otros casos son descompensaciones agudas de una enfermedad hepática crónica que había pasado desapercibida, como sucede en casos de enfermedad de Wilson, de algunas hepatitis autoinmunes e incluso de casos de cirrosis hepática que presentan un empeoramiento agudo (acute on chronic liver disease), y algunos son debidos a una necrosis hemorrágica extensa por lesión vascular. Finalmente, en algunos no se consigue identificar la causa (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de insuficiencia hepática aguda grave

Hepatitis vírica (1-3)

Hepatitis tóxica (fármacos, preparados herbarios, Amanita phalloides) (4)

Hepatitis autoinmune (5)

Hepatitis isquémica (6)

Neoplasia hematológica: enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, histiocitosis maligna,

leucemias (7)

Metástasis (8-10)

Esteatosis aguda del embarazo (11)

Síndrome de obstrucción sinusoidal (12)

Sindrome de Budd-Chiari agudo

Enfermedad de Wilson (13)

Toxina Bacillus cereus (14)

Descompensación súbita de una hepatopatía crónica (acute-on-chronic liver disease) (15)

Causa desconocida (16)

Los pacientes con hepatitis fulminante no son objeto de punción biopsia hepática debido al riesgo hemorrágico causado por el déficit de protrombina. Este riesgo desaparece si se obtiene la biopsia hepática por vía transyugular. La biopsia puede ser útil para el reconocimiento de la causa de la hepatitis fulminante y en algunos casos para descartar un eventual trasplante hepático urgente, como en caso de infiltración neoplásica (2, 17).

Características de las lesiones histológicas del hígado

Las hepatitis fulminantes de etiología vírica presentan una necrosis masiva o submasiva, con colapsos postnecróticos de reticulina e infiltración por linfocitos (Fig. 22). No hay diferencias histológicas entre la hepatitis por VHA, VHB, VHC o VHE. La existencia de fibrosis sugiere una hepatopatía crónica preexistente, como sucede en los pacientes con enfermedad de Wilson que debutan con un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave y generalmente tienen cirrosis (13).

En las hepatitis fulminantes debidas a tóxicos, debe diferenciarse histológicamente los casos de daño hepático por toxicidad directa, como el debido a paracetamol o a intoxicación por A. phalloides, que provocan necrosis

confluentes, de carácter coagulativo y localización centrolobulillar, con grasa y escasa reacción inflamatoria (18) (Fig. 164), de los causados por fármacos que dañan el hígado por un mecanismo de idiosincrasia, en cuyo caso la lesión histológica es indistinguible de la causada por virus hepatotropos. Si la lesión es debido a a una reacción de hipersensibilidad en las áreas de necrosis hay un elevado número de eosinófilos (19).

Algunos virus, como el herpes tipo 6, inducen necrosis extensas, confluentes, con muy escasa reacción inflamatoria, rodeadas de parénquima conservado (Fig. 163). En la interfase entre necrosis y parénquima sano se ven hepatocitos con núcleos que contienen inclusiones virales, que pueden ser identificados mediante inmunohistoquímica (20).

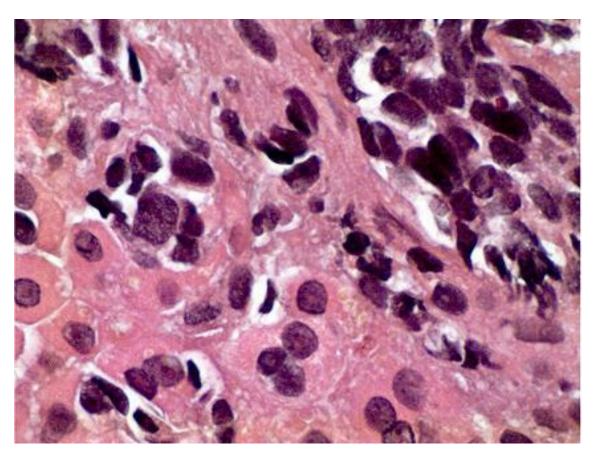


Figura 164. Metastasis de un carcinoma pulmonar

En la hepatitis fulminante por neoplasia se observa en la biopsia hepática la substitución de hepatocitos por células neoplásicas que infiltran la luz sinusoidal (21) (Fig. 164).

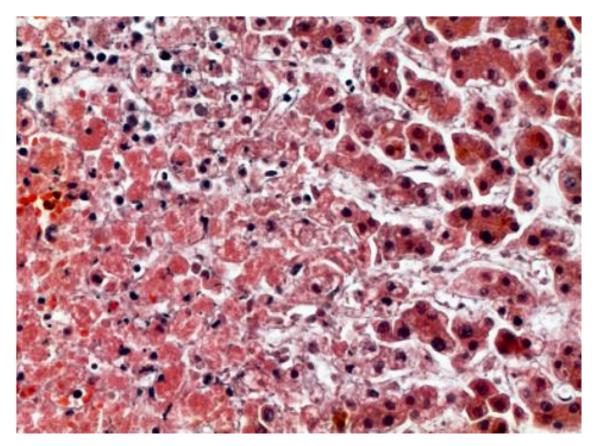


Figura 165. Hepatitis isquèmica



Figura 166. Sindrome de obstrucción dinusoidal

Otros casos de insuficiencia hepática aguda grave son debidos a daño vascular, por isquemia (Fig. 165), como sucede en el shock, o por necrosis hemorrágica centrolobulillar, como sucede en la enfermedad venooclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal).

Finalmente existe otro patrón histológico de la insuficiencia hepática aguda grave que es la esteatosis microvesicular, causada por una disfunción mitocondrial, que puede estar en relación con fármacos (Fig. 167) (Tabla 2), o a una esteatosis aguda del embarazo (Fig. 169) (11). Se han observado casos excepcionales, como el causado por intoxicación por *B cereus* (14, 22) o por una enfermedad de Wilson (Observación personal no publicada).

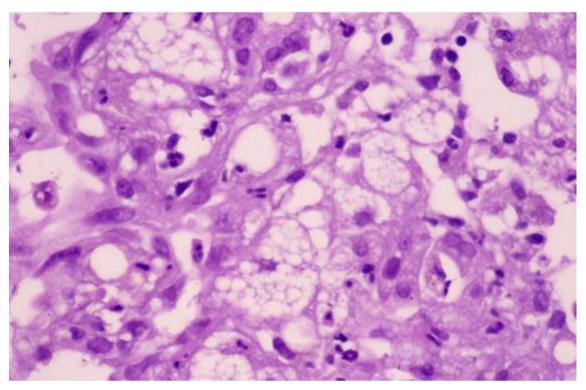


Figura 167. Hepatitis tóxica por Amanita phalloides

Tabla 2. Fármacos que pueden causar una esteatosis microvesicular

Tetraciclina intravenosa

Acido acetil salicilico a dosis elevadas Antiretrovirales: zidovudina, stavudine,

Acido valproico L-asparraginasa

Sistemática de diagnóstico

La identificación del patrón histológico del daño hepático puede facilitar el diagnóstico. También es conveniente conocer la frecuencia relativa de las causas de insuficiencia hepática aguda grave en cada área geográfica. Es conveniente que en el momento de examinar la biopsia el patólogo haya comprobado que

ha existido un buen interrogatorio del paciente o de sus allegados sobre el posible consumo de fármacos, especialmente paracetamol, de productos recreacionales, como el éxtasis, o de setas que pudieran ser responsables del daño hepático.

Determinar cuál es el patrón morfológico.

- a) Si se trata de una necrosis masiva o submasiva con desaparición de los hepatocitos e inflamación preferentemente linfocitaria debe considerarse en primer lugar una hepatitis vírica por algún virus hepatotropo o una hepatitis tóxica por fármacos por un mecanismo de idiosincrasia. La hepatitis autoinmune rarament debuta como una hepatitis fulminante y es indistinguible de las causadas por otros agentes (23).
- b) Si el patrón es de necrosis coagulativa centrolobulillar con escasa o nula reacción inflamatoria debe considerarse una causa vascular, shock, o golpe de calor o un síndrome de obstrucción sinusoidal por enfermedad venoclusiva o un síndrome de Budd Chiari agudo. La necrosis suele tener un componente hemorrágico en estos casos.

También deben considerarse algunas hepatitis tóxicas, como la causada por inhalación de tetracloruro de carbono o por paracetamol a dosis elevadas. En ambos casos suele haber esteastosis macrovesicular.

- c) Si la necrosis coagulativa no tiene una distribución topográfica regular debe considerarse la posibilidad una intoxicación por A. phalloides, o a una necrosis por virus del herpes o por adenovirus, en las que no suele haber reacción inflamatoria. En estos casos suelen verse hepatocitos con núcleos virales en la interfase con el parénquima no dañado. En raras ocasiones el agente responsable de estas lesiones son virus que causan fiebres hemorrágicas, como el virus del dengue o del Ebola.
- d) Si se observa una esteatosis masiva microvacuolar debe considerarse una etiología tóxica (Tabla 2), excepto en las mujeres gestantes en el último trimestre, en quienes debe pensarse en una esteatosis aguda gravídica. En estos casos la biopsia no suele estar indicada porque las circunstancias clínicas y la ecografía abdominal bastan para suponer el diagnóstico. Se ha observado una paciente con anorexia nerviosa que presentó una insuficiencia hepática aguda cuya biopsia hepática mostraba una esteatosis macrovacuolar prácticamente masiva (24).
- e) Cuando la biopsia muestra una infiltración por células neoplásicas el diagnóstico de la causa de la insuficiencia hepática es obvio. Los tumores que se han descrito asociados a insuficiencia hepática aguda grave con mayor frecuencia son los linfomas y leucemias, el cáncer de mama, de color, de pulmón de células pequeñas y el melanoma.

- f) Si se observa una necrosis panlobulillar con prominencia de la lesión necroinflamatoria en las áreas centrolobulillares debe considerara el diagnóstico de hepatitis autoinmune, especialmente cuando el infiltrado inflamatorio portal y en las áreas de necrosis contiene células plasmáticas (5, 25).
- g) Si hay una cirrosis subyacente debe pensarse en el diagnóstico de enfermedad de Wilson, o de una descompensación aguda de la cirrosis (acute-on-chronic liver disease).
- h) Se ha descrito algún caso de tuberculosis miliar que se ha manifestado como una hepatitis fulminante, y cuya biopsia hepática estaba llena de granulomas con necrosis caseificante (26).
- i) En el contexto del postoperatorio de un trasplante hepático la aparición de manifestaciones de insuficiencia hepática aguda, si se ha descartado la trombosis arterial, debe evocar un rechazo humoral del injerto, situación clínica que suele asociarse con fiebre elevada, y puede seguirse, si no se efectúa un trasplante hepático urgente, de fracaso multiorgánico. La histología muestra en estos casos una necrosis hemorrágica masiva (27).
- j) En raras ocasiones se han descrito pacientes con un cuadro de insuficiencia hepática no demostraba lesiones histológicas evidentes, como en el caso de pacientes con anorexia nerviosa (28), y pacientes adultos con trastornos congénitos del ciclo de la urea, como la citrulinemia (29). En este último caso pueden verse en la biopsia hepática áreas de glucogenosis focal (30). Se ha descrito también en un paciente con infección por VEB (31).

¿Cuál es la causa de los casos criptogenéticos?: En una relativamente elevada proporción de casos no se obtiene el diagnóstico etiológico, a pesar de disponer de estudio histológico del hígado (4) En muchos de estos casos, le etiología de la hepatitis es algún fármaco que no ha sido identificado durante la anamnesis (32), o algún tóxico como éxtasis, o una infección vírica que no ha sido adecuadamente explorada mediante exámenes serológicos, como sucede a veces con el VEB, que usualmente causa una hepatitis leve y no se piensa que pueda causar un daño hepático tan severo, o como el parvovirus B19 (33) o algún virus no identificado (34). En algunos casos de hepatitis fulminante con hepatocitos multinucleados se ha considerado la posible existencia de un paromixovirus como el agente responsable (35).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Masada CT, Shaw BW, Zetrterman RK et al., Fulminant hepatic failure with massive necrosis as a result of hepatitis A infection. J Clin Gastroenterol, 1993; 17: 158-62.
- 2. Villamil F, Hu KQ, Yu CH et al. Detection of hepatitis C virus with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. Hepatology 1995; 22. 1379-86.

- 3. Langnas AN, Markin RS, Cattral MS, Naides SJ. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. Hepatology, 1995; 22: 1661-5.
- 4. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. Semin Liver Dis. 2008, 28: 142-52.
- 5. Stravitz RT, Lefkowitch JH, Fontana RJ et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology, 2011, 53: 517-26.
- 6. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. Am J Gastroenterol, 1993; 87: 831-6.
- 7. Bhat YM, Krasinskas A, Craig FE et al. Acute liver failure as an initial manifestation of an infiltrative hematolymphoid malignancy. Dig Dis Sci, 2006; 51: 63-7.
- 8. Myszor MF, Record CO. Primary and secondary malignant disease of the liver and fulminant hepatic failure. J Clin Gastroenterol, 1990; 12: 441-6.
- 9. Henrion J, Hautekeete M, Brenard R et al. Insuffisance hépatocellulaire fulminante ou subfulminante secondaire à une infiltration métastatique du foue: une autre cause d'hépatite hypoxique?. Gastroenterol Clin Biol, 1996; 20: 535-43.
- 10. Ravanshi P, Kwodley KV, Hirota WK et al. Fulminant hepatic failure secondary to neoplastic infiltration of the liver. J Clin Gastroenterol, 2005; 39: 339-43
- 11. Burroughs AK, Seong NH, Dojcinov DM, Scheuer PJ, Sherlock S. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy 1n 12 pacients. Q. J Med., 1982; 51: 481-97
- 12. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Dis, 2002; 22: 27-41.
- 13. Davies SE, Williams R, Portmann B. Hepatic morphology and histochemistry of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. A study of 11 cases. Histopath. 1989; 15: 385-94
- 14. Mahler H, Pasi A, Kramer JM et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. N Engl J Med, 1997, 336: 1142-8.
- 15. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. J Hepatol, 2015; 62(1S): \$131-\$143.
- 16. Fagan EA. Acute liver failure of unknown pathogenesis: the hidden agenda. Hepatology, 1994; 19: 1307-12
- 17. Gilbert J, RutledgeH, Koch A. Diffuse malignant infiltration of the liver manifesting as a case of acute liver failure. Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5: 405-8.
- 18. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicty. Clin Liver Dis., 2007; 11: 525-48.
- 19. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. Semin Liver Dis., 2009; 29: 364-72
- 20. Adler F, Chatellier D., Le Berre M et al. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. Med Mal Infect., 2006; 36: 396-8

- 21. Vaideeswar P, Munot S, Rojekar A, Deodhar K. <u>Hepatic diffuse intra-sinusoidal</u> metastases of pulmonary small-cell carcinoma...J Postgrad Med. 2012;58:230-1
- 22. <u>Saleh M</u>, <u>Al Nakib M</u>, <u>Doloy A</u>, et al. Bacillus cereus, an unusual cause of fulminant liver failure: diagnosis may prevent liver transplantation. <u>J Med Microbiol</u>. 2012; 61: 743-5.
- 23. Geller SA. Autoimmune hepatitis: Histopathology. Clinical Liver Dis., 2014; 3: 19-23.
- 24. Sakada M, Tanaka A, Ohta D et al. Severe steatosis resulted from anorexia nervosa leading to fatal hepatic failure. J Gastroenterol. 2006; 41:714-5
- 25. Onji M. and Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. Hepatol Res. 2011; 41: 497.
- 26. Hussain W, Mutimer D, Harrison R, Hubscher S, Neuberger J. Fulminant hepatic failure caused by tuberculosis. Gut, 1995; 36: 792-4
- 27. McCaugham GW, Huyn JC, Feller R et al. Fulminant hepatic failure post liver transplantartion: clinical syndromes, correlation and outcomes. Transpl. Int., 1995; 8: 20-6.
- 28. Dowman J, Arulraj R, Chesner I. Recurrent acute hepatic dysfunction in severe anorexia nervosa. Int J Eat Disord; doi:10.1002/eat.20775
- 29. Marie Sinclair, Shara Ket, Adam Testro et al. Acute Hepatic Decompensation precipitated by pregnancy-related catabolic stress. A rare mimic of acute liver failure. Obstet Gynecol 2014;123:480–3
- 30. Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Focal glycogenosis of the liver in disorders of ureagenesis. Its occurrence and diagnostic significance. Hepatology, 1997; 26: 365-73.
- 31. Collin L, Moulin P, Jungers M, Geubel AP. Epstein-Barr virus (EBV)-induced liver failure in the absence of extensive liver-cell necrosis: a case for cytokine-induced liver dysfunction?. J Hepatol, 2004; 41: 174-5.
- 32. Khandelwal N, James LP, Sanders C et al. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. Hepatology, 2011;53: 567-76.
- 33. Dumorter J, Mekki Y, Rimmelé T. et al. Hépatite fulminante a virus Epstein-Barr: evolution favorable après transplantation hépatique. Gastroenterol Clin Biol., 2007; 31: 725-8.
- 34. Rochling FA, Jones Wf, Chau K et al. Acute sporadic non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis. Hepatology, 1997; 25: 478-83.
- 35. Phillips MJ, Blendis LM, Poucell S et al. <u>Syncytial giant-cell hepatitis</u>. <u>Sporadic hepatitis with distinctive pathological features</u>, a severe clinical course, and <u>paramyxoviral features</u>. N Engl J Med. 1991; 14;324: 455-60

HIPERTRANSAMINASEMIA PERSISTENTE

Introducción

La hipertransaminasemia persistente se define como una elevación de las transaminasas, aislada o asociada a elevación de otros enzimas hepáticos (gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) o fosfatasa alcalina), cuya duración supera los 6 meses. Se define como asintomática si no se acompaña de manifestaciones de enfermedad hepática.

Lo habitual es que el hallazgo de una hipertransaminasemia asintomática se produzca como consecuencia de una revisión médica rutinaria, un examen preoperatorio, una donación de sangre, la monitorización de un tratamiento farmacológico, o en el curso de un examen médico motivado por alguna otra enfermedad.

En la gran mayoría de casos de hipertransaminasemia existe alguna enfermedad hepática, que puede reconocerse con exámenes apropiados, que justifica tal alteración bioquímica (1), pero en ocasiones es debida a una enfermedad extrahepática (Tabla 1).

Tabla 1. Causas extrahepáticas de hipertransaminasemia persistente

Enfermedad celiaca (2)

Enfermedad de Addison (3)

Miopatia (4)

Disfunción tiroidea (5,6)

Síndrome de Turner (7)

Inmunodeficiencia común variable (8)

La biopsia hepática está justificada en los casos en los que no se halla la causa de la alteración enzimática a pesar de un uso juicioso de exámenes no invasivos.

Sistemática diagnóstica

La biopsia hepática indicada para identificar la causa de una elevación sostenida de las transaminasas cuando no se ha consiguido el diagnóstico con métodos no invasivos (Tabla 2). Puede sucede, sin embargo, que la biopsia hepática haya sido obtenida de un paciente insuficientemente explorado, por lo que el patólogo debe buscar en el examen histológico signos que orienten sobre las enfermedades que hubieran podido ser reconocidas con una mejor exploración clínica.

En todos los pacientes con hipertransaminasemia sostenida debe haberse investigado mediante una anamnesis cuidadosa si el consumo de alcohol es excesivo y cuál es la medicación que toman, incluyendo como medicación preparados herbarios o suplementos nutricionales.

Tabla 2. Enfermedades hepáticas que cursan con hipertransaminasemia prolongada que pueden diagnosticarse con métodos no invasivos

Procedimiento diagnóstico **Enfermedades** Hepatitis crónica B **HBsAg** Hepatitis crónica C anti VHC, RNA VHC Hepatitis autoinmune anticuerpos antin ucleares y antimúsculo liso anticuerpos antimitocondriales Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria colangio-resonancia Esteatosis hepática ecografia + síndrome metabólico Hemocromatosis ferritina, gen HFE Enfermedad de Wilson ceruloplasmina, estudio genético Déficit de alfa 1 antitripsina (AAT) proteinograma, fenotipo de la

El examen de la biopsia debe hacerse de modo ordenado. En primer lugar, buscando signos de hepatitis crónica, y en caso afirmativo, tratar de hallar la causa y determinar el grado y el estadio (Hepatitis crónica). Si el paciente presenta además de hipertransaminasemia una elevación de los enzimas de colestasis debe investigarse en los espacios porta si los conductos biliares están presentes o no, y en caso de estar presentes si presentan alteraciones del epitelio. Si el examen de los espacios porta no da un resultado claro, debe prestarse atención a los lobulillos, especialmente al parénquima periportal.

¿Hay signos de hepatitis crónica? La sospecha diagnóstica de hepatitis crónica se basa en la existencia de una inflamación de la mayoría de espacios porta, con o sin fenómenos inflamatorios lobulillares. La presencia de hepatocitos con citoplasma en vidrio esmerilado sugerirá el diagnóstico de hepatitis crónica B que se confirmará con la positividad de la tinción de orceina. En algunos casos se ven hepatocitos esmerilados de distribución periportal, que son PAS positivo y diastasa negativos, en pacientes multitratados (Hepatocitos esmerilados). La observación de nódulos linfoides en los espacios porta sugiere una hepatitis crónica C (Fig. 85) y la de un elevado número de células plasmáticas el diagnóstico de hepatitis autoinmune (Fig. 86).

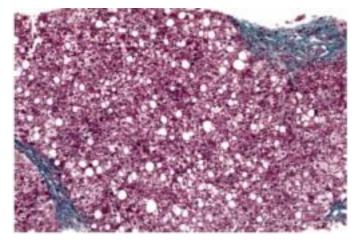


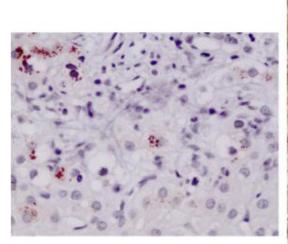
Figura 168. Enfermedad de Wiklson

¿Hay alteración del epitelio del conducto biliar en algún espacio porta?. El examen minucioso de los espacios porta debe incluir el examen de los conductos biliares interlobulillares (CBIL) para ver si existen: a) signos que sugieran una cirrosis biliar primaria o una colangitis esclerosante (Colestasis), b) si existe una hiperplasia colangiolar sin alteración de los CBIL (9) o c) si existe ductopenia, ya sea en los espacios porta grandes en los que debería haber un CBIL, como en los terminales (10) (Ductopenia).

La ductopenia de los CBIL cursa con elevación de fosfatasas alcalinas y GGT, mientras que la ductopenia de los conductos biliares terminales cursa con elevación de las transaminasas y de la GGT, pero no de las fosfatasas alcalinas.

<u>Examen de los lobulillos</u>. El examen de los espacios porta debe seguirse del examen del parénquima para buscar la presencia de gránulos de hemosiderina en los hepatocitos periportales que sugiera una enfermedad asociada con exceso de hierro (<u>Pigmentos</u>) y de glóbulos de alfa 1 antitripsina.

La observación de vacuolas de grasa y de degeneración glucogénica nuclear en un paciente joven, con inflamación o fibrosis portal moderadas obliga a considerar el diagnóstico de enfermedad de Wilson (Fig. 168). Si la tinción de orceina revela gránulos citoplasmáticos de color negro, que corresponden a metalotioneina, debe considerarse el diagnóstico de enfermedad de Wilson, pero su ausencia no excluye este diagnóstico (11). Este pigmento se halla presente también, en grandes cantidades, en la cirrosis infantil de la India (12).



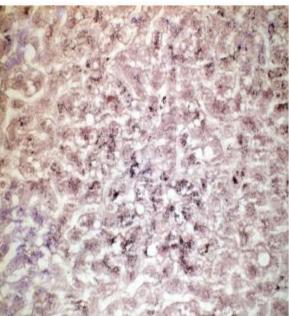


Figura 169. Enfermedad de Wilson. Pigmento rodamina positivo (rojo). Figura 170. Enfermedad de Wilson. Pigmento orceina positivo negro).

Cuando la alteración histológica principal es el depósito de vacuolas grasas debe considerarse el diagnóstico de enfermedad hepática del hígado graso (Esteatosis), que puede ser debida al alcohol o a un síndrome metabólico.

Cuando la biopsia parece normal o muestra cambios inespecíficos. La biopsia normal en un paciente con elevación enzimática exige la búsqueda de las enfermedades extrahepáticas que cursan con elevación de los enzimas hepáticos (Tabla 1). En la celiaquía la biopsia hepática muestra a veces cambios inespecíficos, como aumento del número de células de Kupffer, infiltración mononuclear del parénquima, esteatosis leve o incluso fibrosis, que revierten al introducir la dieta sin gluten (13). En la inmunodeficiencia común variable se ha observado en la biopsia hepática cambios de hepatitis portal y lobulillar de intensidad modesta (14).

BIBLIOGRAFIA

- Pratt, DS. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients.
 N Engl J Med 2000; 342: 1266-1271
- 2. Volta U, De Franceschi L, Lari F et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. Lancet, 1998; 352: 26-9.
- 3. Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP et al. Subclinical Addison's disease: A cause of persistent abnormalities in transaminase values. Gastroenterology, 1995; 109: 1324-7.
- 4. Nathavani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. Hepatology, 2005; 41: 380-2.
- 5. Fong TL, McHutchinson JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. J Clin Gastroenterol, 1992; 14: 240-4.
- 6. Fernandez Miranda C, Palacio A, Coca Martin C, Colina F. Hepatopatia en la hiperfunción tiroidea. Gastroenterol Hepatol, 1982; 5: 481-8.
- 7. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I et al. <u>Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study.</u> Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68: 485-90.
- 8. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. Q J Med, 1993; 86: 31-42.
- 9. <u>Sonzogni A</u>, <u>Colloredo G</u>, <u>Fabris L</u> et al. Isolated idiopathic bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. <u>J Hepatol.</u> 2004; 40: 592-8.
- 10. Moreno A, <u>Carreño V</u>, <u>Cano A</u>, <u>González C</u> Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. <u>N Engl J Med.</u> 1997; 336: 835-8.
- 11. Elmes ME, Clarkson JP, Mahy NJ, Jasani B. Metallothionein and copper in liver disease with copper retention--a histopathological study. J Pathol. 1989; 158: 131-7.
- 12. Portmann B, Tanner MS, Mowat AP, Williams R. <u>Orcein-positive liver deposits in Indian childhood cirrhosis</u>. Lancet, 1978; 8078: 1338-40.

- 13. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. Hepatology, 2007; 46: 1650-8.
- 14. Daniels JA, Torbenson M, Vivekanandan P et al. Hepatitis in common variable immunodeficiency. Hum Pathol, 2009; 40: 484-8.

PATOLOGIA HEPÁTICA EN EL ALCOHOLISMO CRÓNICO

Introducción

El consumo prolongado de bebidas alcohólicas constituye un factor de riesgo de desarrollar una enfermedad hepática y de agravar enfermedades de otra etiología, como la hepatitis crónica C o la hemocromatosis. La hepatopatía alcohólica posee un amplio espectro lesional que va desde la esteatosis simple hasta la cirrosis hepática (1,2).

A veces es difícil reconocer el tipo de daño hepático en base a criterios clínicos y debe recurrirse a la biopsia hepática para definir el tipo de lesión hepática. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no todas las lesiones hepáticas en un paciente con consumo excesivo de alcohol son de naturaleza alcohólica, ya que también pueden ser debidas a otras causas, por lo que el examen de la biopsia hepática de los pacientes alcohólicos debe hacerse cuidadosamente para evitar que éstas pasen desapercibidas (3). Los pacientes tratados con aversivos como disulfiram o cianamida pueden presentar cuadros de enfermedad hepática, del tipo de las hepatitis agudas en caso de toxicidad por disulfiram (4) y de hepatopatia crónica en la toxicidad por cianamida (5).

Lesiones hepáticas producidas por el alcohol

<u>Esteatosis</u>. Es la lesión inicial, y casi habitual en el hígado de los alcohólicos, causada por el depósito de triglicéridos en los hepatocitos. Puede observarse como única lesión del hígado o coexistiendo con otras enfermedades más graves. Desaparece a las cuatro semanas de abstinencia.

Según el tamaño de las vacuolas de grasa se clasifica en macrovacuolar, que es la modalidad más frecuente, microvesicular y mixta.

La esteatosis macrovacuolar predomina en las zonas 3 de los acinos (Fig. 171), y a menudo coexiste con lipogranulomas. Se atribuye al bloqueo de la liberación de triglicéridos de las células hepáticas por déficit en la síntesis de lipoproteínas. La esteatosis microvesicular aparece como consecuencia de una disfunción mitocondrial causada por el alcohol que impide la oxidación de las grasas y suele acompañarse de un cuadro de ictericia de inicio agudo asociada a la presencia de hiperlipemia (6-9). Se ha considerado que la presencia de esteatosis microvesicular asociada al depósito de vacuolas grandes de grasa comporta mayor riesgo de progresividad en caso de persistir el consumo de alcohol (10).

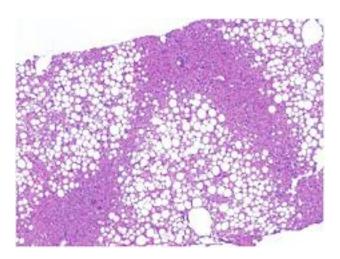


Figura 171. Esteatosis centrolobulillar

Hepatitis alcohólica (o esteatohepatitis alcohólica). Es el substrato histológico de un cuadro clínico caracterizado por ictericia de inicio súbito, a veces con fiebre o ascitis. Desde el punto de vista morfológico se caracteriza por la asociación de grasa con signos de daño hepatocelular, consistente en degeneración hidrópica de hepatocitos, que pueden contener hialina de Mallory, y necrosis focales de carácter lítico. Las lesiones hepatocelulares se acompañan de una reacción inflamatoria compuesta por un infiltrado mixto de linfocitos y polinucleares (Fig. 172). Algunos de estos rodean a veces un hepatocito abalonado que contiene un cuerpo de Mallory, fenómeno denominado satelitosis (Fig. 13).

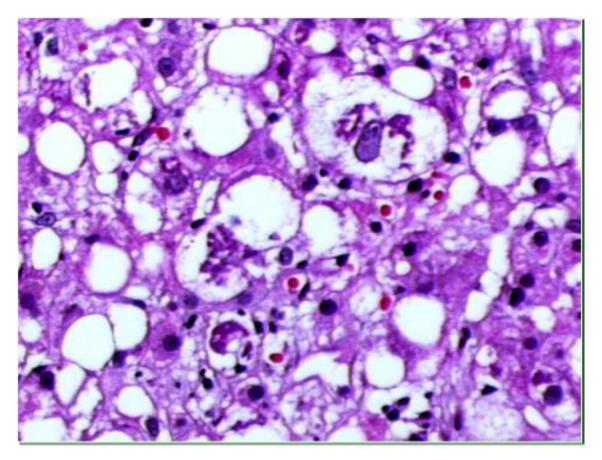


Figura 172. Hepatitis alcohólica

La tinción para ubiquitina tiñe selectivamente la hialina de Mallory, y permite aflorar hialina que no se reconocía en la tinción con HE (11) (Fig. 13). La hialina persiste en el hígado varios meses, aunque el paciente haga abstinencia (12).

Con frecuencia se aprecia fibrosis sinusoidal en las zonas centrolobulillares en las que se localizan las lesiones de hepatitis alcohólica. Habitualmente estas lesiones se acompañan de grados variables de fibrosis portal, pero en algunos casos las zonas centrales aparecen completamente substituidas por un área fibrosa, en la que se pueden veer grupos de hepatocitos con hialina (13). Esta lesión se ha descrito con el nombre de necrosis hialina esclerosante.

La distinción entre hepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica es difícil si solo se aplican criterios histológicos, aunque las lesiones muy intensas suelen ser causadas preferentemente por el alcohol (14). La presencia de colestasis y de megamitocondrias en gran número en el citoplasma de hepatocitos sugiere también la etiología alcohólica (15).

<u>Cirrosis.</u> A partir de episodios de hepatitis alcohólica, con frecuencia sin expresividad clínica, el daño hepático progresa a cirrosis hepática con la formación de septos fibrosis entre espacios porta y venas centrolobulillares, y

formación de nódulos de regeneración. En algunos pacientes con cirrosis alcohólica se pueden identificar zonas con lesiones de hepatitis alcohólica que facilitan el reconocimiento de la etiología, pero en otros el diagnóstico etiológico solo se puede obtener a partir de la anamnesis y la ausencia de indicadores de otra etiología.

A veces se observan glóbulos de alfa antitripsina (AAT) en los hepatocitos paraseptales (16), que no van necesariamente asociados a un déficit sérico de AAT, sino a un defecto en la exportación al plasma de moléculas de AAT como consecuencia del daño hepático.

<u>Otras características histológicas</u>. En algunos pacientes se observan cambios de flebitis de venas eferentes, que en ocasiones se acompaña de obliteración de la luz de las venas por fleboesclerosis (17,18).

Puede observarse fibrosis portal sin lesiones de hepatitis alcohólica, atribuida a pancreatitis crónica alcohólica que causa una obstrucción coledociana parcial (19). La presencia de reacción ductular típica favorece este diagnóstico (20).

Se han observado en contadas ocasiones casos de pacientes alcohólicos sin cirrosis que se han manifestado con un cuadro de colestasis, no relacionado con una obstrucción biliar extrahepática ni lesiones histológicas de hepatitis alcohólica, para el que se ha propuesto la denominación de colestasis alcohólica aguda (21).

En pacientes con cirrosis micronodular avanzada puede verse una reacción ductular muy intensa, que sustituye algún nódulo de regeneración completo, y puede confundirse con un adenoma biliar. Esta lesión se ha atribuido a la obliteración de alguna rama venosa portal.

En muchos pacientes se aprecia depósito de hemosiderina (22). Se atribuye en parte al elevado contenido en hierro de algunas bebidas alcohólicas, pero sobre todo a una disminución de la síntesis de hepcidina en la hepatopatía alcohólica que provoca un aumento de la absorción intestinal de hierro (23).

<u>Cambios después de la abstinencia</u>. Cuando se interrumpe el consumo de alcohol la grasa desaparece en pocas semanas y también regresan los cambios inflamatorios. La hialina de Mallory persiste hasta seis meses, Algunos depósitos de fibrosis, especialmente la fibrosis sinusoidal también desaparece (24).

Sistemática diagnóstica

La biopsia hepática en un paciente con historia de alcoholismo crónico estaría justificada para confirmar la presunción de que su hepatopatía está causada por el alcohol y en segundo lugar determinar en que etapa se halla la lesión hepática para establecer el pronóstico y estimar las posibilidades de recuperación con la abstinencia. En los pacientes con descompensación puede ayudar a distinguir entre una hepatitis alcohólica aguda, que puede beneficiarse de un tratamiento

con corticoides (25), y una acute-on-chronic liver failure, que exige otro tipo de medidas y no administrar corticoides (26).

¿Se trata de una hepatopatía alcohólica? Los argumentos que sugieren con más fuerza la etiología alcohólica de una hepatopatía en un paciente que reconoce un consumo excesivo de alcohol son la ausencia de cambios histológicos de una hepatopatía de otra etiología y la presencia de alguna de las lesiones más específicamente asociadas al alcohol, como las necrosis celulares con hialina de Mallory, y la fibrosis pericelular lobulillar. En ausencia de estas lesiones el hallazgo de megamitocondrias en el citoplasma de un número variable de hepatocitos puede sugerir la etiología alcohólica (15, 27, 28), aunque debe tenerse en cuenta que la presencia de mitocondrias gigantes se ha observado también en la esteatohepatotis no alcohólica (29) y en el hígado de sujetos no alcohólicos con síndrome de Mauriac (30).

La ictericia en un paciente alcohólico puede ser debida a causas diversas, hepatitis alcohólica, descompensación de una cirrosis hepática, hepatitis tóxica por disulfiram, o pancreatitis crónica. La biopsia hepática puede resolver las dudas diagnósticas.

¿Se trata de una enfermedad reversible con la abstinencia? Esta es una cuestión difícil de resolver con el examen histológico, aunque si no hay cirrosis ni áreas muy extensas de necrosis, puede sugerirse una evolución favorable con regresión de las lesiones histológicas con la abstinencia. También es una enfermedad reversible con la abstinencia la degeneración esponjosa del hígado por esteatosis microvesicular.

El paciente refiere que ha dejado de beber y presenta signos de daño hepático. ¿Qué puede ser? Antes de pensar que el paciente haya mentido en lo referente a su consumo de alcohol, debe considerarse si puede tener una enfermedad independiente del alcohol, como una hepatitis vírica o una hepatitis tóxica. Debe investigarse especialmente si el paciente era tratado con fármacos aversivos. El disulfiram puede causar una hepatitis aguda indistinguible de una hepatitis vírica (4), y la cianamida una elevación de las transaminasas, asintomática, con presencia de cuerpos de inclusión PAS positivo en la biopsia (5).

¿Se puede hacer el pronóstico de la enfermedad con el examern de la biopsia hepática?

Recientememnte se ha propuesto un sistema de puntuación semicuantitativo para predecir la mortalidad a corto plazo (90 dias) de los pacientes con hepatitis alcohólica que tiene en cuenta el estadio de la fibrosis (de 0 a 2), la bilirrubinostasis (0-2), la infiltración por polinucleares (0-2) y las megamitocondrias (0-2) (31). El mayor grado de fibrosis y la presencia de colestasis se asocian a un mayor riesgo de muerte.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. Semin Diagn Pathol, 2006; 23: 149-60.
- 2. Lefkowitch JH. Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis, 2005; 9: 37-53.
- 3. Levin D, Baker A, Riddell R et al. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. Am J Med, 1978; 66: 429-34.
- 4. Forns X, Caballería J, Bruguera M, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. J Hepatol. 1994; 21: 853-7.
- 5. Bruguera M, <u>Lamar C</u>, <u>Bernet M</u>, <u>Rodés J</u>. Hepatic disease associated with ground-glass inclusions in hepatocytes after cyanamide therapy. <u>Arch Pathol Lab Med</u>. 1986; 110: 906-10.
- 6. Uchida T, Kao H., Quispe-Sjogren M et al. Alcoholic foamy degeneration a pattern of acute alcoholic injury of the liver. Gastroenterology, 1983; 84: 683-92.
- 7. Flejou JF, Degott C, Kharsa G et al. La steatose spongiocytaire alcoolique: etude de 3 cas. Gastroenterol, Clin Biol, 1987; 11: 165-8
- 8. Montull S, Pares A, Bruguera M, et al. Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinicopathological features. Liver, 1989; 9: 79-85.
- 9. Suri S, Mitros FA, Ahluwalia JP. Alcoholic foamy degeneration and a markedly elevated GGT. Dis Dis Sci, 2003; 48: 1142-6.
- 10. Teli MR, Day CP, Burt AD et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet, 1995; 346: 987-990.
- 11. Vyberg M, Leth P. Ubiquitin: an immunohistochemical marker of Mallory bodies and alcoholic liver disease. APMIS 1991; Suppl 99: 46-52.
- 12. Elphick DA, Dube AK, McFarlane E et al. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol, 2007; 102: 780-8
- 13. Edmonson HA, Peters RL, Reynolds TB et al. Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. A recognizable clinical syndrome. Ann Intern Med, 1963; 59: 646-73.
- 14. Nakano M, Fukusato T, Histological study on comparison between NASH and ALD. Hepatol. Res., 2005; 33: 110-5
- 15. Bruguera M, Bertran A, Bombi JA et al. Giant mitochondria in hepatocytes: a diagnostic hint for alcoholic liver disease. Gastroenterology, 1977; 73: 1383-7.
- 16. Pariente EA, Degott C, Martin JP et al. Hepatocytic PAS positive diastase resistant inclusions in the absence of alpha-1-antitrypsin deficiency: high prevalence in alcoholic cirrhosis. Am J Clin Pathol, 1981; 76: 299-302.
- 17. Goodman ZD, Ishak KG. Occlusive venous lesions in alcoholic liver disease. A study of 200 cases. Gastroenterology, 1982; 83: 786-96.
- 18. Burt AD, MacSween RNM. Hepatic vein lesions in alcoholic liver disease: retrospective biopsy and necropsy study. J Clin Pathol, 1986; 39: 63-7.
- 19. Morgan MY, Sherlock S, Scheuer PJ. Portal fibrosis in the livers of alcoholic patients. Gut, 1978; 19: 1015-21.

- 20. Afroudakis A, Kaplowitz N, Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis. Hepatology, 1981; 1: 65-72.
- 21. Glover SC, McPhie JL, Brunt PW. Cholestasis in acute alcoholic liver disease. Lancet, 1977; 2: 1305-7.
- 22. Tavill AS, Qadri AM. Alcohol and iron. Semin Liver Dis, 2004; 24: 317-25.
- 23. Costa-Matos L, Batista P, Monteiro N, et al. <u>Liver hepcidin mRNA expression is inappropriately low in alcoholic patients compared with healthy controls.</u> Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012; 24: 1158-65.
- 24. Theise ND. Histopathology of alcoholic liver disease. Clinical Liver Dis., 2013, 2. 64-7.
- 25. <u>Kim W</u>, <u>Kim DJ</u>.. Severe alcoholic hepatitis-current concepts, diagnosis and treatment options. <u>World J Hepatol.</u> 2014; 27; 6: 688-95.
- 26. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. Gut, 2010; 59: 1561-9.
- 27. Stewart RV, Dincsoy HP. The significance of giant mitochondria in liver biopsies as observed by light microscopy. Am J Clin Pathol, 1982; 78: 293-8.
- 28. Uchida T, Kronborg I, Peters RL. Giant mitochondria in the alcoholic liver diseases their identification, frequency and pathological significance. Liver, 1984; 4: 29-38.
- 29. Le TH, Caldwell SH, Redick JA, Sheppard BL, Davis CA, Arseneau KO, et al. <u>The</u> zonal distribution of megamitochondria with crystalline inclusions in nonalcoholic steatohepatitis.. Hepatology. 2004; 39: 1423-9.
- 30. Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A. <u>Hepatopathy of Mauriac syndrome: a</u> retrospective review from a tertiary liver centre. Arch Dis Child. 2014; 99: 354-7.
- 31. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A et al. A histologic scoreing system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology, 2014; 146: 1231-9.

HIPERTENSION PORTAL

Introducción

El diagnóstico de hipertensión portal se hace en la práctica clínica cuando se presenta alguna complicación de este síndrome, como una hemorragia digestiva por ruptura de varices esofágicas o una ascitis, o en el seguimiento de un paciente con enfermedad hepática crónica cuando aparece hiperesplenismo (disminución del número de plaquetas y/o de leucocitos) o signos característicos en una ecografía abdominal como son el aumento del calibre de la vena porta y esplenomegalia. Muchos pacientes con hipertensión portal no son tributarios de biopsia hepática porque el diagnóstico de la causa de la hipertensión portal se puede hacer razonablemente bien con datos de la historia clínica o mediante

análisis de laboratorio. De este modo podemos reconocer la etiología alcohólica o posthepatítica en una proporción mayoritaria de los pacientes con cirrosis hepática. Solo cuando no existen datos que permitan hacer el diagnóstico de la causa de una hipertensión portal estaría justificada la biopsia hepática.

La hipertensión portal se clasifica en tres patrones, según el nivel anatómico en que se sitúa el obstáculo al flujo sanguíneo: prehepática, intrahepática y posthepática. Asimismo, se subdivide en dos categorías según el resultado de los exámenes hemodinámicas, distinguiendo aquellas con obstáculo al flujo sanguíneo a nivel sinusoidal o presinusoidal (Tabla 1). La hipertensión portal prehepática, debida a una trombosis de la porta, se reconoce por ecografía abdominal y no es indicación de biopsia hepática.

Relación con los Sinusoides	Relación con el hígado	Causas
	Prehepática	Trombosis de la porta
Presinusoidal		Hipertensión portal idiopática Esquistosomiasis Hiperplasia nodular regenerativa
Fibrosis hepática congénita	Cirrosis	
	Intrahepática	Hepatitis alcohólica Metaplasia mieloide Enfermedad venooclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal)
Sinusoidal	Síndrome de Budd Chiari	
	Suprahepática	Hígado cardiaco

Sistemática diagnóstica

Considerando que la causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis hepática, el primer paso en el examen de una biopsia hepática de un paciente con hipertensión portal es determinar si existe o no cirrosis.

¿Se trata de una cirrosis hepática? El diagnóstico histológico de cirrosis es habitualmente fácil ya que se caracteriza por la combinación de fibrosis, que diseca la arquitectura hepática, y nódulos de regeneración (1). No obstante, puede ocurrir que en el espécimen examinado no se represente con claridad ningún nódulo de regeneración rodeado por tejido fibroso debido a que el tejido hepático obtenido por punción es escaso o se trata de una cirrosis macronodular.

Es particularmente difícil el diagnóstico de cirrosis en las biopsias obtenidas por biopsia transyugular, ya que el material obtenido es con frecuencia se escaso y en las cirrosis está fragmentado pues se obtiene por aspiración, lo que explica que el parénquima se extraiga del hígado más fácilmente que el tejido fibroso.

En estos casos el patólogo debe aplicar criterios diagnósticos de segundo orden para sugerir que el diagnóstico de cirrosis es probable, aunque no pueda afirmarlo categóricamente. Estos criterios son la fragmentación del espécimen con contornos redondeados de los fragmentos, la ausencia de espacios porta bien definidos, presencia de trabéculas de hepatocitos de dos o más células hepáticas de grosor, presencia de un delgado ribete de fibras conjuntivas en el margen de parte del espécimen visible en una tinción para el tejido conjuntivo (2)



(Fig. 161).

Figura 161. Especimen fragmentado, con fragmentos de contorno redondeado que sugiere cirrosis

Para facilitar el diagnóstico, es conveniente que se haga alguna tinción que permita evaluar la extensión y disposición de la fibrosis, como el tricrómico de Masson, el rojo Sirio, la tinción de Van Gieson y la reticulina.

En las biopsias quirúrgicas puede ocurrir que el tejido conectivo subcapsular sea muy prominente e induzca erróneamente al patólogo que se trata de una cirrosis hepática (3).

Debe tenerse presente que existen enfermedades distintas de la cirrosis que también pueden causar hipertensión portal, y se asocian con la presencia de septos fibrosos, como la fibrosis hepática congénita, la esquistosomiasis, o a la intoxicación crónica por vitamina A, pero en ninguna de ellas se da la combinación de septos fibrosos con nódulos de regeneración, característica de la cirrosis.

En caso de cirrosis, ¿cuál es su etiología? En algunos casos de cirrosis se hallan en el examen de la biopsia hepática cambios que pueden sugerir una etiología definida.

- 1. El depósito universal de hemosiderina en los hepatocitos de todos los nódulos de regeneración permite el diagnóstico de hemocromatosis (<u>Pigmentos</u>)
- 2. La observación de hepatocitos con citoplasma esmerilado permite sugerir el diagnóstico de cirrosis por infección crónica por VHB, que se confirmará si estos hepatocitos se tiñen con la tinción de orceina, o mejor mediante anti HBs (Hepatocitos esmerilados). Para determinar si existe o no replicación del VHB debe efectuarse una tinción para el HBcAg. Solo en caso de reacción positiva para el HBcAg se podrá considerar que la infección está activa.
- 3. Cuando se ve grasa macrovacuolar en una biopsia hepática con cirrosis hay que pensar en una etiología alcohólica o a una enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en fase de cirrosis (Esteatosis).
- 4. Los glóbulos PAS positivo en el citoplasma de hepatocitos paraseptales caracterizan a la cirrosis por déficit de alfa antitripsina (AAT), situación causada por una mutación del gen de la AAT. La proteína sintetizada en estos casos es anómala y no puede ser secretada de los hepatocitos al plasma. El fenotipo de AAT asociado a la presencia de glóbulos intracitoplasmáticas de AAT es ZZ o MZ (Inclusiones globulares). En algunas cirrosis alcohólicas se observan glóbulos de antitripsina por incapacidad del los hepatocitos en liberar al plasma la AAT sintetizada aunque no exista mutación del gen de la AAT.
- 5. La presencia de grasa y de fibrosis sinusoidal puede sugerir la posible existencia de un consumo de alcohol excesivo o a una EHGNA.
- 6. El hallazgo de hialina de Mallory posee menor valor para el diagnóstico etiológico en una biopsia de un paciente con cirrosis. Puede observarse en una colestasis crónica en fase de cirrosis, en una enfermedad de Wilson y en una cirrosis alcohólica.
- 7. En caso de cirrosis criptogenética la tinción con orceina puede revelar la presencia de material granular teñido de negro en el citoplasma de los hepatocitos de la periferia de los nódulos de regeneración o en el interior de algunos nódulos de regeneración. En el primer caso debe pensarse que el paciente tiene una dificultad crónica del drenaje biliar, lo cual puede suceder tanto en caso de obstrucción extrahepática como intrahepática, como seria la fase terminal de una cirrosis biliar primaria. Si la tinción de orceina tiñe gránulos situados en la mayoría de hepatocitos de un nódulo de regeneración, no solo en las de la periferia, debe pensarse que estamos frente a un caso de enfermedad de Wilson. Tanto en uno como en otro caso es posible encontrar hialina de Mallory en hepatocitos paraseptales.

- 8. La presencia de gran número de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio de los septos, especialmente en las áreas de hepatitis de interfase evoca el diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- 9. En algunas formas excepcionales de tumor hepático, como la protoporfiria eritropoyética, puede también hacerse el diagnóstico etiológico por la presencia de un depósito de protoporfirina (<u>Pigmentos, gránulos y cristales</u>).
- 10. La presencia de reacción ductular es poco útil en el diagnóstico etiológico de la cirrosis. Suele verse en enfermedades colestásicas, como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante u obstrucción extrahepática, y también en la cirrosis, alcohólica en fase avanzada

Grado de actividad de la cirrosis. Establecido el diagnóstico histológico de cirrosis conviene determinar el grado de actividad. En esquema las cirrosis pueden dividirse en activas e inactivas. Las activas se caracterizan por la presencia de fenómenos de necrosis hepatocelulares en los nódulos de regeneración y por fenómenos de hepatitis de interfase en los septos fibrosos. En las cirrosis inactivas no se ven tales lesiones.

¿Hay datos de sospecha de lesión precancerosa? En las biopsias con cirrosis deben buscarse cambios que puedan sugerir un mayor riesgo de desarrollo de un carcinoma hepatocelular, tales como la displasia de células pequeñas (Cirrosis hepática), que hagan recomendable un seguimiento más cuidadoso del paciente con objeto de detectar precozmente el desarrollo de un carcinoma hepatocelular

¿Qué buscar cuando no hay cirrosis? Debe examinarse si se observan alteraciones histológicas propias de las distintas causas de hipertensión portal no cirrótica:

- 1. Hipertensión portal suprahepática. Las distintas causas de hipertensión portal suprahepática tienen en común la congestión en la región centrolobulillar, asociada generalmente a una necrosis hemorrágica, causada por el obstáculo al drenaje sanguíneo del hígado ya sea debido a una enfermedad cardiaca, a una trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd Chiari) (Tabla 2), una invasión de la vena cava inferior por tumor hepático o renal o a una enfermedad veno-oclusiva (Dilatación sinusoidal). Esta última puede reconocerse por la oclusión total o parcial de la luz de las venas centrolobulillares por un material conjuntivo laxo subendotelial, más fácilmente reconocible en la tinción de reticulina que en la HE. En las fases avanzadas las áreas de necrosis congestiva pueden experimentar una transformación fibrosa.
- 2. Hipertensión portal idiopática. Está causada por la obliteración fibrosa de las ramas venosas portales, secundaria seguramente a una inflamación previa de

su pared, que se asocia a una fibrosis portal, de ahí el nombre que también ha recibido esta enfermedad, de esclerosis hepatoportal (4), además del de venopatía portal obliterativa (Fig. 173) (5). El grado de obliteración venosa es variable en distintos espacios porta del mismo paciente, pudiéndose ver espacios porta con una rama venosa parcialmente obliterada, pero con la luz reconocible, y otros en los que la vena apenas se reconoce en el seno del tejido fibroso portal (6). Representa del 3 al 5 % delos casos de hipertensión portal en los países occidentales.

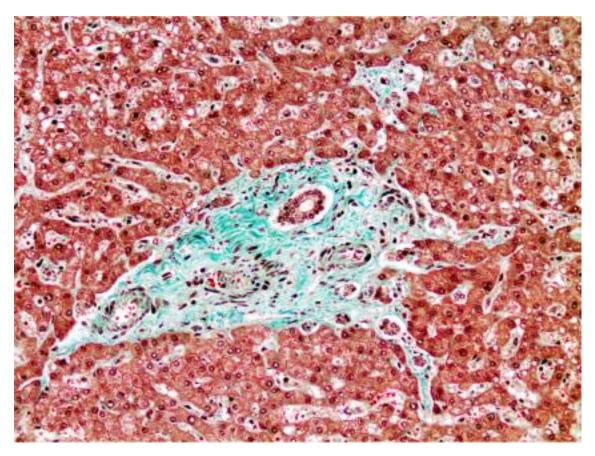


Figura 173. Ausencia de venas portales

Con frecuencia alrededor de los espacios porta en los que se ven alteraciones de la vena o en los que no identifica ninguna luz correspondiente a una rama venosa portal se identifican vasos aberrantes o megasinusoides, que deben actuar como circulación colateral para superar el obstáculo que representa la obliteración de la vena al flujo sanguíneo portal (7,8) (Fig. 39).

La obliteración de la vena puede ser secundaria a un proceso inflamatorio de vecindad, de la arteria en caso de arteritis o del conducto biliar en caso de colangitis, o ser debida a un agente que actúe directamente sobre la pared de las venas, procedente de una enfermedad intestinal inflamatoria (9). También se ha observado en pacientes con infección por VIH tratados con didanosina (10).

En aproximadamente la mitad de los casos la ausencia de la rama venosa en un espacio porta puede estar compensada por la existencia de pequeños vasos sanguíneos o linfáticos dilatados (7). En algunos pacientes se observa además una fibrosis sinusoidal (11). Con frecuencia estos cambios histológicos se asocian a una hiperplasia nodular regenerativa (HNR) (12,13).

- 3. Hiperplasia nodular regenerativa. Se caracteriza por nódulos de regeneración de pequeño tamaño, que no están rodeados por septos fibrosos sino por trabéculas hepáticas atróficas (14) (Fig. 52). Aunque se trata de una alteración histológica generalizada esdifícil de reconocerla en un espécimen de biopsia hepática obtenido por punción, y todavía más en las biopsias transyugulares. Es más fácil su reconocimiento en las preparaciones teñidas para reticulina, que permiten apreciar la diferente dirección del armazón de reticulina en los nódulos de regeneración y en el tejido circundante, el cual muestra aproximación de las fibras de reticulina como consecuencia de la atrofia causada por la compresión que ejerce el tejido regenerado (15). (Fig. 174) Esta atrofia del parénquima circundante de un nódulo puede determinar que las fibras de reticulina aproximadas por la desaparición de algunas trabéculas se vea como un fino septo fibroso, que no debe hacer confundir la HNR con una cirrosis hepática.
 - Pueden hallarse áreas de dilatación sinusoidal focal en la proximidad de un nódulo de regeneración, observación que obligan a buscar con minuciosidad la existencia de una HNR. En la tabla 3 se relacionan las circunstancias asociadas a HNR. La HNR ocurre como respuesta a una perfusión heterogénea del hígado, con atrofia de las áreas menos perfundidas, en general por obliteración de las ramas venosas portales, e hiperplasia en las áreas perfundidas normalmente (16).
- 4. Fibrosis hepática congénita. Se caracteriza por una notable expansión fibrosa de los espacios porta, en los que se ve una proliferación de conductos biliares, muchos de ellos con grandes luces, de contornos irregulares (Fig. 175). Destaca la ausencia de reacción inflamatoria en estos espacios porta y la infrecuencia de ramas venosas ya sea por hipoplasia o por trombosis (17).
- 5. Esquistosomiasis. En la esquistosomiasis por S. mansoni los huevos del parásito quedan atrapados en las ramas venosas portales de < 50 um. Los huevos secretan productos que inducen una reacción granulomatosa, que luego se sigue de una fibrosis portal y formación de septos finos, denominados en tallo de pipa (18).
- 6. Sarcoidosis. La hipertensión portal es infrecuente en la sarcoidosis (< 1 % de los casos) y se atribuye a la presencia de granulomas portales que lesionan las ramas venosas portales y determinan una obstrucción al flujo sanguíneo.
- 7. Fibrosis sinusoidal. El depósito de colágena en los espacios de Disse por alguna de las causas descritas en la Tabla 3 puede causar un aumento de la

resistencia de la sangre a su paso por los sinusoides y determinar la aparición de hipertensión portal (Fibrosis).

Enfermedad	Diagnóstico
Enf. mieloproliferativa	Formación de colonias eritroides
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Test de Ham-acie
Síndrome antifosfolipidico	Anticuerpos antifosfolípido
Déficit de antitrombina III	
Fármacos	Anticonceptivos orales
Embarazo	
Enf. de Behcet	Biopsia
Sarcoidosis	

Tabla 3. Circunstancias clínicas asociadas a la aparición de hiperplasia nodular regenerativa

Hipertensión portal idiopática

Enfermedades inflamatorias que afectan los conductos biliares (CBP) o las arterias portales (vasculitis, lupus, síndrome antifosfolípido, poliarteritis nodosa)

Artritis reumatoidea (síndrome de Felty)

Hipogammaglobulinemia primaria

Enfermedades trombofílicas (déficit proteína C, enfermedades mieloproliferativas)

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Síndrome de Turner

Toxicidad farmacológica (azatioprina, didanosina, 6 tioguanina)

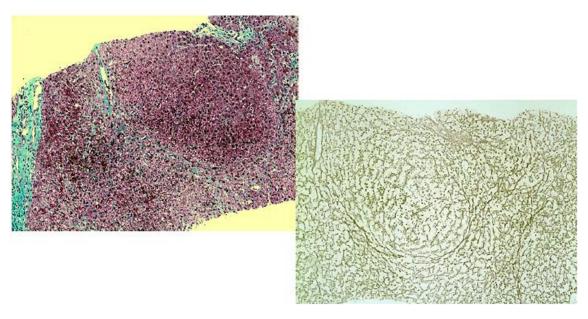


Figura 174. Hiperplasia nodular regenerativa

Tabla 3. Causas de fibrosis sinusoidal

Alcoholismo crónico

Intoxicación crónica por vitamina A

Hepatopatía tóxica por amiodarona, azatioprina, metotrexate)

Dibetes mellitus

BIBLIOGRAFIA

1. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth.

J Hepatol. 2004; 40: 860-7.

- 2. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors, update and diagnostic problems. Modern Path, 2000; 13: 679-704.
- Petrelli M, Scheuer PJ. <u>Variation in subcapsular liver structure and its</u> <u>significance in the interpretation of wedge biopsies.</u> J Clin Pathol. 1967; 20: 743-8
- 4. Bioulac-Sage P, LeBail B, Bernand PH, Balabaud C. Hepatoportal sclerosis. Semin Liver Dis, 1995; 15: 329-39.
- 5. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M et al. Obliterative portal venopathy: Portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol. 2011; 54: 455-61
- 6. Charla Y, Dhirman RK. Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. Semin Liver Dis, 2008; 28: 270-81.
- 7. Obhu M, Okudaira M, Watanabe K et al. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of non-cirrhotic portal hypertension. Hepatology, 1994; 20: 302-8.
- 8. Fukuda K, Kage M, Arakawa M et al. Portal vein or hepatic vein? A curious aberrant vasculature in the liver with idiopathic portal hypertension. Acta Pathol Jpn, 1985; 35: 885-97.
- 9. Eapen CE, Nightingale P, Hubscher SG et al. Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: associated gut disease and prognostic factors. Dig. Dis. Sci, 2011; 56: 227-35.
- 10. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG,et al <u>Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy.</u> Amer J Gastroenterol. 2009; 104: 1707-14.
- 11. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H et al. Idiopathic portal hipertensión. Hepatology, 1993; 17: 1157-62.
- 12. <u>Schouten JN</u>, <u>Garcia-Pagan JC</u>, <u>Valla DC</u>, <u>Janssen HL</u>. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. <u>Hepatology</u>. 2011; 54: 1071-81.
- 13. Siramolpiwat S, Seijo S., Miquel R et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. Hepatology, 2014; 59: 2276-85.

- 14. Roskams T, Baptista A, Bianchi L et al. Histopathology of portal hypertension: a practical guideline. Histopathology, 2003; 42:2-13.
- 15. Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. Hepatology, 2006; 44: 7-14.
- 16. Wanless IR, Godwin TA, Allen F, Feder A. Nodular regenerative huyperplasia of the liver in hematologic disorders. a possible response to obliterative portal venopathy. Medicine, 1980; 59: 367-79.
- 17. Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis? Histopathology, 1992; 20: 465-77.
- 18. Kage M, Nakashima T. The pathology of Schistosomiasis. En Okuda K, Benhamou JP eds. Portal hypertension: clinical and pathological aspectsd. Tokyo; Springer Verlag, 1991; 289-99.
- 19. Grundfest S, Cooperman A, Ferguson R. Portal hypertension associated with systemic mastocytosis and splenomegaly. Gastroenterology, 1980; 78: 370-3.
- 20. Roux D, Merlito J, Quinton A et al. Agnogenic myeloid metaplasia, portal hypertension and sinusoidal abnormalities. Gastroenterology, 1987; 92: 1067-72.
- 21. James S, Stromeyer F, Cheng C, Barranger J. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. Gastroenterology, 1981; 80: 126-33.
- 22. Roulot D, Degott C, Chazouillères O et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. Hepatology, 2004; 39: 239-47.

COLESTASIS ANICTERICA

Introducción

El término colestasis anictérica, o a veces colestasis disociada, se utiliza para designar la elevación de los enzimas de colestasis sin hiperbilirrubinemia. Debe haber elevación de las fosfatasas alcalinas y de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) para hablar de colestasis, ya que la elevación aislada de una de ellas puede responder a un origen extrahepático, óseo, placentario o intestinal, en el caso de la fosfatasa alcalina, y significar un fenómeno de inducción enzimática en el caso de la GGT, ya sea por consumo excesivo de alcohol o de fármacos. La elevación de los enzimas de colestasis se atribuye a un aumento de su síntesis.

Puede existir simultáneamente una elevación de las transaminasas séricas, aunque en la colestasis anictérica la elevación de los enzimas de colestasis ha de ser acentuada (> 3 veces el valor normal) y más llamativa que la de las transaminasas. En la tabla 1 se indican las causas de colestasis anictérica. La enfermedades biliares son la causa más frecuente. En ocasiones se trata del estadio inicial de la enfermedad, como en el caso de la cirrosis biliar primaria o de la colangitis esclerosante, que en fases más avanzadas se manifestarán en forma de ictericia.

Tabla 1. Causa de colestasis anictérica

Patologia biliar

Cirrosis biliar primaria

Colangitis esclerosante primaria

Obstrucción mecánica de la vía biliar principal

Rechazo celular después de trasplante hepático

Enfermedad del injerto contra el huésped

Biliopatía (o colangiopatía) portal

Ductopenia idiopática del adulto

Deficit de la proteína de resistencia a muchas drogas (MDR) 3

Amiloidosis

Psoriasis pustular generalizada

Lesiones focales intrahepáticas

Granulomas

Metástasis

Hepatocarcinoma

Enfermedades extrahepáticas

Síndrome de Turner

Síndrome de Stauffer

Síndrome de Steiner

Hipertiroidismo

Lesiones inflamatorias

Hepatitis sifilítica

La disponibilidad de métodos de imagen para examinar la morfología del hígado, con ecografía, o de las vías biliares, mediante colangio-resonancia, ha hecho disminuir mucho la indicación de biopsia hepática para el estudio de una colestasis anictérica, aunque este examen puede ser necesario si no se halla una tumoración hepática en la ecografía abdominal, ni irregularidades o dilataciones de la via biliar en la colangio-resonancia, y no se ha conseguido la identificación de su etiología.

Sistemática diagnóstica

¿El contexto clínico en el que se produce la colestasis anictérica sugiere una etiología? Conviene en primer lugar tener en cuenta el contexto clínico en el que se ha hallado la colestasis, ya que puede orientar sobre su causa y permite, durante el examen de la biopsia hepática, poner el foco en la lesión más frecuente en cada circunstancia clínica. Así en los pacientes con trasplante hepático deberemos investigar si existe rechazo agudo o crónico (1-3) (Trasplantado hepático con alteración de las pruebas hepáticas) y en los pacientes con trasplante de medula ósea si hay enfermedad del injerto contra el huésped (4,5) (Paciente con enfermedad hematológica y alteración hepática).

Si ocurre en un paciente con hipertensión portal debe investigarse si existe un cavernoma portal, que puede causar un cierto compromiso de la vía biliar (6).

En pacientes con colitis ulcerosa la primera hipótesis a considerar es que se trate de una colangitis esclerosante primaria, que cuando afecta únicamente las pequeñas vías biliares no se podrá apreciar en la colangio-resonancia (7,8).

En el síndrome de Turner es frecuente el hallazgo de alteración de las pruebas hepáticas, siendo la colestasis anictérica la más frecuente (9-12). En muchos de estos casos la biopsia hepática no ha mostrado lesiones valorables, aunque en un estudio algunos de estos pacientes mostraban en la biopsia ductopenia de pequeños conductos (13).

Existe una variante infrecuente de psoriasis, la psoriasis pustulosa generalizada, en la que con frecuencia se observan manifestaciones extrahepáticas, una de las cuales es una infiltración neutrofílica de los pequeños conductos biliares (14).

En un paciente joven con fiebre y elevación de los enzimas hepáticos, con una elevación notable de las fosfatasas alcalinas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un secundarismo luético, especialmente en pacientes HIV positivo, diagnóstico que se confirmará mediante exámenes serológicos (15). La presencia de signos cutáneos del secundarismo luético facilitará el diagnóstico (16). La biopsia hepática es bastante inespecífica, ya que muestra infiltración inflamatoria portal y periportal y necrosis focales en los lobulillos. La tinción de espiroquetas con la tinción de Warthin-Starry o mediante inmunohistoquímica permite el diagnóstico histológico (17).

¿Existen signos sugestivos de patología biliar? Si los conductos biliares interlobulillares (CBIL) están presentes y tienen un aspecto normal, se puede excluir prácticamente la patología biliar como responsable de la colestasis. Unicamente he visto biopsias sin alteraciones en los CBIL en algún paciente con síndrome de colestasis asociada a una secreción biliar pobre en fosfolipidos, enfermedad causada por una mutación del gen ABCB4, que causa una disminución de la proteína MDR 3, y cursa con crisis intermitentes de dolor en hipocondrio derecho con elevación de las transaminasas, debido a una acción citopática sobre el epitelio biliar de los cristales de colesterol formados en exceso en la bilis de estos pacientes por la ausencia del enzima MRD-3 (18, 19).

Conductos biliares interlobulillares dañados. Hay que buscar en primer lugar si los cambios en los CBIL son propios de una cirrosis biliar primaria (CBP) (Colestasis) como colangitis con destrucción o lesión degenerativa del epitelio biliar (Fig. 35). Si no hay colangitis destructiva no puede afirmarse el diagnóstico de CBP, y debe comprobarse para poder establecerlo que existe positividad de los anticuerpos antimitocondriales. Son signos sugestivos de CBP, pero no patognomónicos, la abundancia de células plasmáticas y de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio portal, la presencia de granulomas epitelioides en los espacios porta, y la heterogeneidad de la afectación portal, ausente en unos y acentuada en otros.

En la colangitis esclerosante primaria (CEP): raramente se encuentran lesiones específicas en biopsias con aguja, como es la fibrosis periductal (Fig. 110). Lo habitual es encontrar ductopenia y fibrosis portal.

Es conveniente, si existen dudas de la existencia de patología biliar, efectuar una tinción para citoqueratina para examinar si existe una reacción ductular (Reacción ductular), que no se aprecia claramente en la tinción con HE (20), y una tinción de orceina, para comprobar si existe depósito de pigmento que se tiñe con la orceina en los hepatocitos periportales, indicativo de colestasis crónica (21). Esta tinción nunca es positiva si no existe un cierto grado de fibrosis portal. Si algunas de estas tinciones son positivas la investigación de la enfermedad responsable debe hacerse con otros métodos

En ocasiones la biopsia puede revelar signos de obstrucción mecánica incompleta de la vía biliar principal, generalmente de naturaleza litiásica en pacientes ancianos, con edema de los espacios porta y reacción ductular periportal típica. Esta obstrucción no debería pasar desapercibida en la colangio-resonancia.

Ausencia de conductos biliares en los espacios porta. Es también un dato que sugiere su relación con la colestasis anictérica. En el capítulo <u>Ductopenia</u> se detalla la conducta a seguir en caso de ductopenia.

En un par de pacientes de una familia con amiloidosis familiar debida a una mutación del gen de la apolipoproteina A1 el diagnóstico de amiloidosis se efectuó en una biopsia hepática indicada por el hallazgo de una colestasis anictérica. En ambos casos existía un depósito de amiloide en el estroma de los espacios porta con desaparición de los conductos biliares, sin depósito de amiloide en los lobulillos (22).

¿Qué pensar cuando la biopsia hepática parece normal? En algunas ocasiones la colestasis no responde a una causa hepática, sino a una enfermedad extrahepática, como se ha descrito en pacientes con hipertiroidismo (23), en el síndrome de Stauffer (24), y en la distrofia miotónica de Steiner (25). En estos casos la biopsia no ayuda. El patólogo ante uno de estos casos puede enumerar en el informe de la biopsia hepática las causas extrahepáticas que pueden cursar con elevación de las fosfatasas alcalinas.

Una de ellas es la disfunción hepática no metastásica del carcinoma renal. Es un fenómeno infrecuente, conocido como síndrome de Stauffer, reversible cuando se extirpa el tumor y que cursa con la alteración de los enzimas hepáticos y adelgazamiento (24).

Otra enfermedad extrahepática que puede cursar con colestasis anictérica, a veces años antes de que se manifieste la clínica de miopatía, es la distrofia miotónica de Steiner (25-27). La mitad de los pacientes con esta enfermedad tienen elevación de las fosfatasas alcalinas y un tercio de las transaminasas. La

existencia o la magnitud de las alteraciones bioquímicas no se correlaciona con la intensidad de la falta de fuerza muscular. Todos presentan una notable elevación de la creatin fosfoquinasa.

Algunos pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan una colestasis idiopática, tanto ictérica como anictérica. Algunos muestran en la biopsia hepàtica una reducción considerable del número de conductos biliares (28). En otros la ductopenia cursa de modo asintomático (29). Algunos de estos casos muestran una dilatación sinusoidal (30).

¿Hay ganulomas? La existencia de granulomas en el hígado se refleja, con independencia de su etiología, por un aumento de los enzimas de colestasis, generalmente sin otra alteración de las pruebas hepáticas. En el capítulo 2.8 se describe la sistemática diagnóstica ante el hallazgo de granulomas en el hígado.

Se ha descrito una observación de enfermedad de Whipple que se manifestó como una hipertensión endocraneana y colestasis anictèrica y cuyo diagnóstico se efectuó al identificar estructuras bacilares PAS positivas en el interior de granulomas hepáticos (31).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Sebagh M, Samuel D. Place of the liver biopsy in liver transplantation. J Hepatol, 2004; 41: 897-901.
- 2. Hubscher SG. Transplantation pathology, Sem Liver Dis, 2009; 29: 74-90
- 3. <u>Neil DA</u>, <u>Hübscher SG</u>. Current views on rejection pathology in liver transplantation. <u>Transpl Int</u>. 2010; 23: 971-83.
- 4. Duarte RF, Delgado J, Shaw BE et al. Histologic features of the liver biopsy predict the clinical outcome for patients with graft-versus-host disease of the liver. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 805–813
- 5. Quaglia A, Duarte R, Patch D et al. Histopathology of graft versus host disease of the liver. Histopathology, 2007; 50:727–738
- 6. <u>Duseja A</u> Portal cavernoma cholangiopathy-clinical characteristics. <u>J Clin Exp</u> <u>Hepatol.</u> 2014; 4(Suppl 1): S34-6.
- 7. <u>Boonstra K</u>, <u>de Vries EM</u>, <u>van Geloven N</u> et al. Risk factors for primary sclerosing cholangitis. <u>Liver Int.</u> 2015 Jun 16. doi: 10.1111/liv.12894.
- 8. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis. Curr Gastroenterol Rep, 2009; 11:37-41.
- Andrade RJ, Alcántara R, Fraile JM et al. Colestasis intrahepática crónica asintomática asociada con síndrome de Turner. Gastroenterol Hepatol, 1997; 18: 375-8.
- 10. Floreani A, Molaro M, Baragiotta A et al. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome. Digestion, 1999; 60: 587-9

- 11. Wardi J, Knobel B, Shahmurov et al. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome: 12 years of clinical and histopathological follow-up. Digestion, 2003; 67: 96-9
- 12. Elinav H, Israeli E, Shibolet O et al. Idiopathic liver involvement in Turner syndrome. IMAJ, 2004; 6: 56-7.
- 13. Bessone F, Amateis M, Bruguera M, et al. Ductopenia of small portal tracts (ductopenia minor) associated to Turner syndrome. AASLD, 20010
- 14. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. Hepatology, 2004; 40: 452-8.
- 15. Camara B, Kamar N, Bonafe JL, Danjoux M, Suc B, Rostaing L. <u>Syphilis-related</u> <u>hepatitis in a liver transplant patient.</u>. Exp Clin Transplant. 2007; 5: 724-6.
- 16. Ibáñez M, Varela M, Rodríguez-Pelaez M. et al , Hepatitis luética. Una entidad emergente. Gastroenterol Hepatol,.2009; 32: 610–613.
- 17. Khambay M, Singal AG, Gopal P. Spinochetes as an almost forgotten cause of hepatitis. Clin Gastroemterol, Hepatol. 2015: 13: 21-2
- 18. <u>Rosmorduc O</u>, <u>Poupon R</u>. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. <u>Orphanet J Rare Dis.</u> 2007; 11; 2:29.
- 19. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelitiasis, cholestasis of pregnancy and adulthood biliary cirrhosis. Gastroenterology, 2003; 124: 1037-42.
- 20. Khan F, Komaria AR, Mendoza PG, Bodenheimer HC, Theise ND. Keratin 19 demonstration of canal of Hering loss inn primary biliary cirrhosis. "minimal change PBC?. Hepatology, 2012, 22:
- 21. Sumithran E, Looi LM. Copper-binding protein in liver cells. Hum Pathol, 1985; 16: 677-82.
- 22. Caballería J, Bruguera M, Solé M, Campistol JM, Rodés J. <u>Hepatic familial</u> <u>amyloidosis caused by a new mutation in the apolipoprotein Al gene: clinical and pathological features.</u> Am J Gastroenterol, 2001; 96: 1872-6.
- 23. Huang M-J, Li K-L, Wei JS et al. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up. Am J Gastroenterol, 1994; 89. 1071-6.
- 24. Strickland RC, Schenker S. The nephrogenic hepatic dysfunction syndrome: a review. Am J Dig Dis, 1977; 22: 49–55.
- 25. Achiron A, Barak Y, Magal N et al. Abnormal liver tests results in myotonic dystrophy. J Clin Gastroenterol, 1998; 26: 292–295.
- 26. <u>Syn WK</u>, <u>Palejwala AA</u>. Anicteric cholestasis: an unusual presentation of myotonic dystrophy. <u>Intern Med J.</u> 2009; 39: 206-7.
- 27. <u>Iglesias Arrabal M</u>, <u>Macías Rodríguez MA</u>, <u>Díaz García F</u>, <u>Martín Herrera L</u> Steinert's disease and cholestasis. <u>Med Clin (Barc)</u>. 1991; 97: 475.

- 28. <u>Hubscher SG</u>, <u>Lumley MA</u>, <u>Elias E</u> Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. <u>Hepatology</u>, 1993; 17: 70-7.
- 29. Carreras E, Rozman C, Rodés J, Bruguera M, et al. <u>Functional cholestasis</u> <u>associated with Hodgkin's disease.</u> Med Clin (Barc), 1987; 89: 43-9.
- 30. Bruguera M, Caballero T, Carreras E, et al. Hepatic sinusoidal dilatation in Hodgkin's disease. Liver, 1987; 7: 76-80.
- 31. Lévy S, Degott C, Redondo A, Benhamou JP, Bernuau J. <u>Acute intracranial</u> <u>hypertension and anicteric cholestasis revealing Whipple's disease without digestive involvement.</u> Gastroenterol Clin Biol. 2001; 25: 100-2.

PACIENTE CON INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA

Introducción

La morbilidad y la mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas sigue siendo un problema importante para los pacientes infectados por VIH. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática en los pacientes HIV positivo se reflejan en la Tabla 1. Entre ellas la más frecuente es la hepatitis crónica por VHC, que actualmente es la principal causa de muerte de los pacientes con infección por VIH tratados con fármacos antirretrovirales de gran actividad (1).

En enfermedades de causa conocida, como sucede en las infecciones por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), la biopsia hepática puede estar indicada para evaluar el estadio de fibrosis, aunque en la actualidad la elastografia es un buen sustituto de la biopsia hepática sin los riesgos ni inconvenientes logísticos y económicos de la misma (2). Si no se trata de una hepatitis B o C, la biopsia hepática es de la mayor importancia para el diagnóstico de las enfermedades que afectan el hígado de los pacientes con una infección por el VIH. Las infecciones oportunistas se han reducido notablemente en cuanto a frecuencia, y después de las hepatopatías víricas las más frecuentes son las relacionadas con toxicidad farmacológica (3).

Tabla 1. Enfermedades hepáticas frecuentes en pacientes con infección por VIH

Hepatitis crónica por virus de la hepatitis B y C

Hepatitis tóxica: fármacos, drogas ilegales

Hipertensión portal idiopática

Hepatopatía alcohólica

Hígado graso no alcohólico

Hepatitis autoinmune

Infecciones oportunistas

Neoplasias: linfomas, sarcoma de Kaposi

Sistemática diagnóstica

El conocimiento de la razón por la que se ha efectuado la biopsia hepática puede ser de ayuda para el patólogo en la investigación de la causa de las lesiones hepáticas que presentan los pacientes con una infección por el VIH. Están agrupadas a continuación en cinco circunstancias clínicas.

<u>Pacientes con coinfección por VHB o VHC</u>. La indicación de la biopsia hepática en caso de coinfección del VIH con alguno de los virus de la hepatitis es la valoración del grado de actividad de la hepatitis y del estadio evolutivo. La histología hepática en estos casos no difiere de la observada en pacientes con monoinfección por VHB o VHC.

En algunos pacientes con hepatitis crónica vírica puede haber un empeoramiento de la enfermedad al comienzo del tratamiento antirretroviral como consecuencia del síndrome de restauración inmune (SRI). El SRI se caracteriza por un empeoramiento paradójico de una enfermedad infecciosa preexistente como resultado de la restauración rápida de la inmunidad causada por la supresión del RNA del VIH (4,5).

Pacientes con hipertransaminasemia sin infección por VHB o VHC. La causa más común de hipertransaminasemia prolongada es la infección crónica por VHB o VHC. En ausencia de infección por tales virus debe buscarse una hepatitis tóxica o una hepatitis autoinmune. La constatación en la biopsia hepática de un infiltrado portal denso con hepatitis de interfase en donde se encuentra un número elevado de células plasmáticas debe evocar el diagnóstico de hepatitis autoinmune, enfermedad que se ha descrito recientemente asociada a la infección VIH (6).

El diagnóstico de hepatitis tóxica debe basarse en la historia clínica. La exposición prolongada a nevirapina puede causar elevación de los enzimas hepáticos (7).

Los pacientes infectados por VIH presentan con relativa frecuencia lesiones de hígado graso (8). Su etiología es la misma que en los pacientes no infectados, al que debe sumarse el papel de los agentes retrovirales (9, 10).

Debe tenerse en cuenta en pacientes con elevación franca de las transaminasas la posibilidad de una hepatitis E (11-13).

Pacientes con hipertensión portal. En pacientes sin síntomas debe sospecharse una hipertensión portal si hay una elevación de los enzimas hepáticos asociada a plaquetopenia y a alteraciones en la ecografía abdominal del tipo de esplenomegalia y aumento del calibre de la vena porta. Puede ser causada por una infección crónica por VHB o VHC, o por un consumo excesivo de alcohol, pero en los pacientes con infección por VIH que han recibido tratamiento con didanosina debe pensarse en el diagnóstico de hipertensión portal no cirrótica causada por una obliteración de las pequeñas venas portales, que se asocia con frecuencia con una hiperplasia nodular regenerativa (14-16).

<u>Pacientes en tratamiento antiretroviral con algún signo de daño hepático</u>. En los pacientes en tratamiento con agentes antiretrovirales debe determinarse si las manifestaciones clínicas o bioquímicas de daño hepático son debidas al tratamiento o a alguna otra causa que puede dañar el hígado en estos pacientes (tabla 1). En los pacientes coinfectados por VHB o VHC el riesgo de hepatotoxicidad es mayor que en los no coinfectados (17).

Los agentes no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), como la nevirapina y la etravirina, pueden causar reacciones de hipersensibilidad y lesiones por toxicidad directa, especialmente la enfermedad del hígado graso (18). La hepatotoxicidad causada por los inhibidores de proteasas (IP), ritonavir y tipranavir, se manifiesta semanas o meses después de iniciado el tratamiento. Los otros IP, indinavir y azatanavir, causan hiperbilirrubinemia no conjugada sin daño hepático. Los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, didanosina y stavudina, pueden causar lesiones hepáticas por toxicidad mitocondrial que se expresan como una esteatosis microvesicular con insuficiencia hepática grave (19).

<u>Pacientes con fiebre</u>. La existencia de fiebre sugiere en los infectados por VIH una infección oportunista. En los casos sin diagnóstico microbiológico la biopsia hepática revela a veces una causa infecciosa, como infección por bacilo de Koch, M. avis, Pneumocistis carinii, Criptococo, Leishmania, o Bartonella henselae (20 - 22). La frecuencia de infecciones oportunistas ha declinado considerablemente después de la introducción de los NRTI y de los IP.

Deben examinarse cortes teñidos con tinción de plata para identificar hongos, de Ziehl-Neelsen para buscar micobacterias y de Warthin – Starry si se sospecha una angiomatosis bacilar.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Soriano V., Barreiro P, Sherman KE. The changing epidemiology of liver disease in HIV pàtients. AIDS, 2013; 15: 25-31.
- 2. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology. 2011; 53: 325-35.
- 3. Nuñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. Drug Saf. 2005, 28: 617-22
- 4. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and Hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. Clin Infect Dis, 2004; 39: 129-32.
- 5. Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F et al. Rapidly evolving hepatitis C virus related cirrhosis in a human immunodeficiency virus –infected patient receiving triple antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 1998; 27: 1255-8.
- 6. Puius YA, Dove LM, Brust DG et al. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. J Clin Gastroenterol, 2008; 42: 424-9.

- 7. Gonzalez de Requena D, Nuñez M, Jimenez-Nascher I et al. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS, 2002; 16: 290-1.
- 8. Ingiliz P, Valantin MA, Duvivier C et al. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. Hepatology, 2009; 49: 436-42.
- 9. <u>Vallet-Pichard A</u>, <u>Mallet V</u>, <u>Pol S</u>. Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection. Semin Liver Dis. 2012; 32: 158-66.
- 10. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C et al. Non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. Clin Infect Dis, 2008; 47: 250-7.
- 11. <u>Hassing RJ</u>, <u>van der Eijk AA</u>, <u>Lopes VB</u>. Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. <u>J Clin Virol</u>. 2014; 60: 408-10.
- 12. <u>Pineda JA</u>, <u>Cifuentes C</u>, <u>Parra M</u>, et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. <u>AIDS</u>. 2014; 28: 1931-7.
- 13. <u>Neukam K</u>, <u>Barreiro P</u>, <u>Macías J</u>, et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin <u>Clin Infect Dis.</u> 2013; 57: 465-8.
- 14. Kovari H, Lederberger B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: A nested case-control study. Clin Infect Dis, 2009; 49: 626-35.
- 15. Maida I, Nuñez M, Rios MJ et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006; 42: 177 82.
- 16. Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G et al. Antiretroviral –associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. Antivir Ther, 2008; 13: 103-7.
- 17. Price JC, Thio CL. Liver disease in HIV infected individual. Clin Gastroentreol Hepatol, 2010; 8: 1002-12.
- 18. <u>Jones M</u>, <u>Núñez M</u> Liver toxicity of antiretroviral drugs. <u>Semin Liver Dis.</u> 2012; 32: 167-76.
- 19. Akhtar MA, Mathieson K, Arey B et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. Eur. J. Gastroenterol Hepatol., 2008; 20: 194-204.
- 20. Gordon SC, Reddy KR, Gould EE et al. <u>The spectrum of liver disease in the acquired immunodeficiency syndrome</u>. J Hepatol., 1986; 2: 475-84.
- 21. Bach N, Thiese ND, Schaffner F. Hepatic histopathology in the acquired immunodeficiency syndrome. Semin Liver Dis., 1992; 12: 205-12.

22. García-Ordóñez MA, Colmenero JD, Jiménez-Oñate F, et al. <u>Diagnostic</u> <u>usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin.</u> J Infect. 1999; 38: 94-8

FIEBRE PROLONGADA DE ORIGEN DESCONOCIDO

Introducción

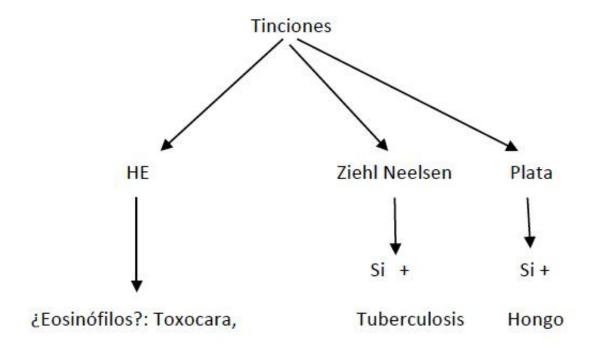
La fiebre prolongada de origen desconocido es un cuadro clínico cuya frecuencia va en regresión en los hospitales en relación con la mayor precisión de los métodos diagnósticos serológicos y de imagen. Los criterios para su diagnóstico son fiebre de duración > 3 semanas, > 38º en por lo menos 3 ocasiones y sin diagnóstico después de una semana de exámenes en un hospital.

La mayor eficacia terapéutica conseguida en estos últimos años en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ha reducido de modo notable la incidencia de infecciones oportunistas, que se manifestaban a veces como una fiebre prolongada. No obstante, algunos pacientes son todavía sometidos a una biopsia hepática cuando los exámenes no invasivos no permiten resolver el problema diagnóstico en un plazo de pocos días (1). La experiencia nos indica que la biopsia hepática solo es útil cuando la fiebre se acompaña de alteración de las pruebas hepáticas, transaminasas o enzimas de colestasis (2). Si las pruebas hepáticas son normales el rendimiento de la biopsia hepática es muy escaso (3). Los casos de fiebre prolongada son de etiología infecciosa (30 – 40% de casos), neoplásica (20 – 30 %), inflamatoria (10 – 20%) o miscelánea (15 – 20 %), como fiebre mediterránea, fiebre facticia, hipertiroidismo

Sistemática diagnóstica

Conviene al examinar una biopsia hepática de un paciente con síndrome febril prolongado buscar sistemáticamente en sinusoides, espacios porta y lobulillos, la existencia de alteraciones histológicas, muy a menudo sutiles y poco expresivas, que puedan sugerir la identificación de la causa de la fiebre.

<u>Examinar si hay granulomas</u>. La presencia de granulomas permite en los casos de fiebre prolongada sugerir la etiología (<u>Granulomas</u>), o incluso afirmarla cuando se detecta en el interior del granuloma el agente causal, como el bacilo de Koch en caso de enfermedad tuberculosa (Fig.138).



¿Necrosis fibrinoide?: Fiebre Q

¿Necrosis caseosa?: Tuberculosis

Inespecífico: ¿Brucelosis?

Figura 175. Algoritmo diagnóstico en caso de pacientes con síndrom febril con granulomas en la biopsia hepática

<u>Examen de los sinusoides</u>. Si no se detecta ningún granuloma el siguiente paso es el examen minucioso de los sinusoides para ver:

a) si hay células anormales, como histiocitos que contienen hematíes como ocurre en el **síndrome hemofagocítico** (Fig. 160), que es un cuadro clínico que cursa generalmente con fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia y aumento de los enzimas hepáticos, y que en los casos adquiridos aparece en relación a un estado de activación macrofágica causado habitualmente por una infección vírica o por una neoplasia hematológica (4).

b) si hay células de Kupffer con hipertrofia, algunas de las cuales puedan contener cuerpos de *Leishmania donovani* (Fig. 176), lo que permitiría el diagnóstico de **kala-azar**, enfermedad caracterizada por fiebre, esplenomegalia e hipergammaglobulinemia.

c) si hay macrófagos espumosos formando agregados en la luz sinusoidal debe teñirse la preparación con el método de Ziehl Neelsen para confirmar una infección por micobacterias atípicas o una **lepra lepromatosa** (Fig. 58).

d) si hay dilatación sinusoidal de distribución irregular, debe pensarsed como posibles diagnósticos en una **enfermedad de Hodgkin** o en un **síndrome de Still del adulto** (Fig. 154). El primer diagnóstico debe evocarse si el paciente presenta fiebre con prurito, especialmente si se detectan adenopatías en el examen físico o en algún método de imagen como el TAC abdominal. El segundo se puede evocar si la fiebre ha debutado con un cuadro faringoamigdalar y se acompaña de dolor articular y muscular. En ambas circunstancias se observa en la mayoría de casos una elevación de enzimas hepáticos en el suero, de colestasis en la enfermedad de Hodgkin (5) y de colestasis y de citolisis en la enfermedad de Still (6,7).

e) si hay grupos de células atípicas, en focos de necrosis lobulillar, deben hacerse tinciones inmunohistoquímicas para la detección de un posible **linfoma de células T**, que puede cursar como una fiebre prolongada.

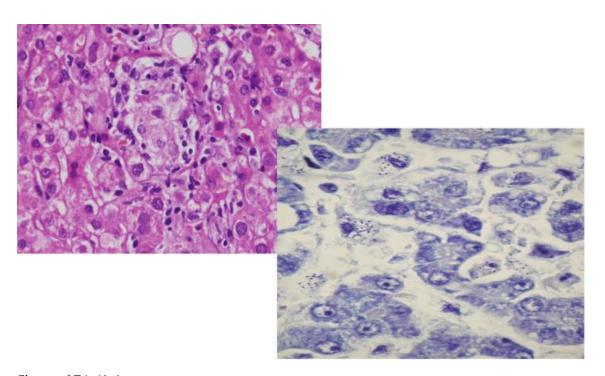


Figura 176. Kala-azar

<u>Examen de los espacios porta</u>. Deben examinarse sistemáticamente las estructuras vasculares, arteria, vena y conducto biliar, así como los elementos celulares presentes en el infiltrado inflamatorio portal, con objeto de identificar algunos de los siguientes cambios:

- arteritis de una rama de la arteria hepática que estaría causada por alguna vasculitis, preferentemente la panarteritis nodosa o por una reacción de hepatotoxicidad (8 - 10).
- ductopenia, que en el curso de un síndrome febril prolongado debe sugerir la posible existencia de una enfermedad de Hodgkin (11). La presencia de dilataciones sinusoidales refuerza esta hipótesis diagnóstica.
- 3. macrófagos portales, que si se tiñen con la tinción de PAS deben sugerir la posible existencia de una **enfermedad de Whipple** (12).
- 4. Debe mirarse si se va un agregado de leucocitos polinucleares en la luz de una rama venosa portal, lo cual sugeriria una pileflebitis, secundaria a una supuración abdominal por una apendicitis o una diverticulitis que han pasado desapercibidas o mal diagnosticadas. No es previsible hallarlo en una biopsia hepática si se ha efectuado antes un TAC abdominal, que suele ser el procedimiento diagnóstico más habitual.
- 5. Infiltrado por linfocitos atípicos, compatible con un linfoma.

<u>Examen del parénquima</u>. La presencia de una extensa área de necrosis coagulativa en la que contiene cristales de Charcot Leyden puede sugerir la existencia de una **infección por Fasciola**. La necrosis correspondería a la zona de parénquima que ha sido atravesada por el parásito en su desplazamiento hacia la vía biliar.

BIBLIOGRAFIA

- García-Ordóñez MA, Colmenero JD, Jiménez-Oñate F, Martos F, Martínez J, Juárez C. Diagnostic usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. <u>J Infect.</u> 1999; 38: 94-8.
- 2. <u>Bruguera M</u>, <u>Torres-Salinas M</u>, <u>Bordas JM</u>, <u>Bru C</u>, <u>Rodés J</u>. Papel de la biopsia hepatica en el estudio de pacientes con fiebre de origen desconocido. <u>Med Clin (Barc)</u>, 1981; 77: 115-7.
- 3. Holz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver biopsy in fever of unknown origin. A reappraisal. J Clin Gastroenterol, 1993; 17: 29-32.
- de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V. Et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. Am J Gastroenterol., 2001; 96: 852 – 7.
- 5. <u>Carreras E</u>, <u>Rozman C</u>, <u>Rodés J</u>, <u>Bruguera M</u> et al. Functional cholestasis associated with Hodgkin's disease. <u>Med Clin (Barc)</u>. 1987; 89: 43-9.
- 6. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. Hepatogastroenterol, 2003; 50: 192-5.

- 7. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: Clinical features and outcome in 16 Thai patients. J Clin Rheumatol, 2001; 7: 301-7.
- 8. <u>Gumà M</u>, <u>Lorenzo-Zúñiga V</u>, <u>Olivé A</u> et al. Occult liver involvement by polyarteritis nodosa. <u>Clin Rheumatol.</u> 2002; 21: 184-6.
- 9. <u>Le Thi Huong D</u>, <u>de Gennes C</u>, <u>Guillevin L</u> et al.,The liver and periarteritis. nodosa]. <u>Gastroenterol Clin Biol.</u> 1989; 13: 141-8.
- Ingelmo M, Vivancos J, Bruguera M et al. Hypersensitivity vasculitis and granulomatous hepatitis induced by glybenclamide: a case report. Med Clin (Barc). 1980; 75: 306-8.
- 11. <u>Cervantes F</u>, <u>Briones J</u>, <u>Bruguera M</u>, et al. Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients. <u>Ann Hematol</u>. 1996; 72: 357-60.
- 12. Lévy S, Degott C, Redondo A, Benhamou JP, Bernuau J. <u>Acute intracranial</u> <u>hypertension and anicteric cholestasis revealing Whipple's disease without digestive involvement.</u> Gastroenterol Clin Biol. 2001; 25: 100-2

TRASPLANTADO HEPATICO CON ALTERACION DE LAS PRUEBAS HEPATICAS

Introducción

La biopsia hepática constituye un elemento diagnóstico indispensable en la atención de los pacientes trasplantados, ya que los resultados de las pruebas hepáticas no reflejan con exactitud el estado del injerto (1,2). La biopsia hepática permite resolver muchas de las dificultades diagnósticas en pacientes trasplantados que presenten alguno de los procesos patológicos que se detallan en la tabla 1. Excepto en el caso del rechazo, los criterios para el diagnóstico histopatológico son los mismos que se aplican en pacientes no trasplantados. El examen de la biopsia hepática de pacientes con trasplante hepático exige para obtener el máximo rendimiento una buena correlación clínico-patológica.

Tabla 1. Procesos patológicos del hígado en los pacientes con trasplante hepático

Procesos adquiridos

Colestasis secundaria a la isquemia-reperfusión

Rechazo celular (agudo) y crónico

Infecciones víricas oportunistas. CMV, VEB, virus del herpes, adenovirus

Hepatitis tóxica

Hepatitis E

Complicaciones técnicas sobre el árbol biliar y la perfusión sanguínea del injerto

Recurrencia de la enfermedad de base

Hepatitis C v B

Cirrosis biliar primaria

Colangitis esclerosante primaria

Hepatitis autoinmune

Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica

Carcinoma hepatocelular

Enfermedades de causa no reconocida

Hepatitis crónica criptogenética

Al examinar la biopsia hepática de un paciente con trasplante hepático el patólogo debe no solo confirmar o substituir el diagnóstico clínico de presunción, sino también establecer la gravedad de la enfermedad hepática y dar apoyo al clínico en cuanto a la modificación o no del tratamiento que el paciente estaba recibiendo. De forma esquemática debe poder responder a las siguientes preguntas:

- żse trata de un rechazo?,
- 2. ¿es una recurrencia de la enfermedad inicial?
- 3. ¿se trata de una respuesta subóptima al tratamiento antirechazo administrado? y
- 4. ¿se trata de un proceso nuevo?, aunque se debe tener en cuenta que en un mismo paciente pueden coexistir dos o más procesos.

Para examinar correctamente una biopsia hepática de un paciente trasplantado el patólogo debería disponer de los siguientes datos:

- 1. cuándo se efectuó el trasplante;
- 2. cuál fue su indicación:
- 3. cuál es el problema clínico actual (¿elevación de enzimas?, ¿fiebre?, ¿ictericia?, y
- 4. la razón por la que la biopsia fue indicada (diagnóstico, seguimiento de una lesión ya reconocida o protocolo).

El conocimiento del momento en que se efectúa la biopsia en relación a la fecha del trasplante es muy conveniente, puesto que ciertas enfermedades se dan con mayor frecuencia en periodo más que en otro (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos más frecuentes en la biopsia hepática según el tiempo después del trasplante.

Primeros 3 meses

Lesiones de isquemia-reperfusión

Rechazo agudo

Hepatitis aguda (VHC, VHE, CMV, VEB, adenovirus))

Obstrucción biliar

Hígado de sepsis

Problemas vasculares (Hepatitis isquémica por trombosis de la arteria hepática, congestión pasiva)

Después de los 3 a los 12 meses

Rechazo agudo o crónico

Recurrencia de la enfermedad de base: hepatitis crónica C, CBP, CEP, HAI

Hepatitis crónica E

Enfermedades vasculares: hiperplasia nodular regenerativa, enfermedad

veno-oclusiva

Después de los 12 meses

Recurrencia de la enfermedad de base

Rechazo celular tardío

Rechazo crónico

Hepatitis crónica criptogenética

Diagnóstico diferencial de las lesiones histológicas fundamentales

<u>Lesiones de preservación</u>. Denominadas también de isquemia-reperfusión, son debidas al calentamiento de un hígado, que ha estado en frío durante horas, para minimizar el daño causado por la isquemia después de la restauración del flujo sanguíneo. Se caracterizan por necrosis focales de pocas células, de carácter acidofilico y situación centrolobulillar, rodeadas por un infiltrado de leucocitos polinucleares (Fig. 177).

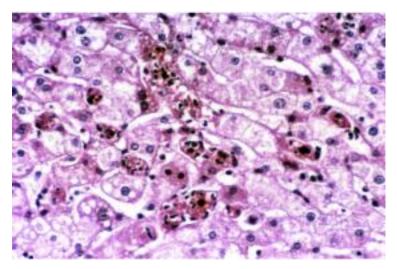


Figura 177. Lesión de isquemia-preservación

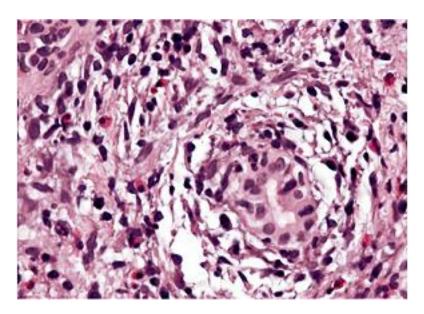


Figura 178. Rechazo celular (colangitis)

Las lesiones leves no alteran la función hepática y se siguen de una rápida regeneración, con mitosis aparentes, de modo que ya no se reconocen en las biopsias tomadas más de una semana después del trasplante. En las formas más severas se aprecia colestasis, generalmente simple, pero a veces asociada a edema portal y reacción ductular periportal, que pueden hacer sospechar una colestasis obstructiva (3,4) (Fig. 178). Suelen haberse resuelto a las 3 semanas del trasplante.

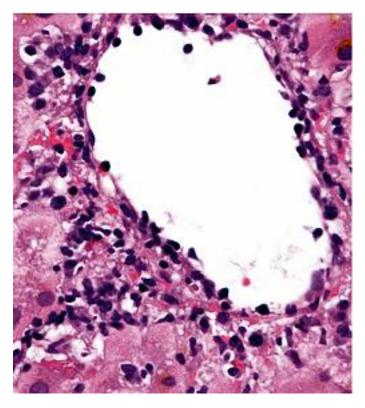


Figura 179. Endotelitis

Los casos más graves se correlacionan clínicamente con la falta de función primaria del injerto, y se dan en hígados de donantes añosos que han estado más de 10 horas de isquemia, con esteatosis macrovacuolar intensa.

<u>Lipopeliosis</u>. Ocurre cuando el hígado del donante tenía esteatosis. Consiste en la presencia de grasa en la luz sinusoidal con consecuencia de la ruptura de hepatocitos con grasa debido a la lesión de isquemia o de preservación (Fig. 127).

Rechazo hiperagudo (humoral). Es muy poco frecuente y debido a una incompatibilidad ABO. (5). Es la consecuencia de la lesión causada por anticuerpos contra el endotelio de los vasos pequeños y los sinusoides. En los casos graves se expresa como una necrosis coagulativa extensa con congestión y exudación polinuclear y en las formas menos graves con edema portal, infiltración por polinucleares y reacción ductular periportal, que puede confundirse con una obstrucción biliar mecánica. La positividad de la tinción de C4d en los sinusoides perivenulares suele facilitar su reconocimiento.

Rechazo celular (agudo). Se define por la presencia de al menos dos de los tres criterios siguientes (6): 1) infiltrado inflamatorio portal polimorfo, que incluye linfocitos activados, eosinófilos y neutrófilos, en pocos o en la mayoría de espacios porta, que no suele asociarse a hepatitis de interfase; 2) lesión degenerativa del epitelio de los conductos biliares en forma de vacuolización del citoplasma, picnosis y disrupción focal de la membrana basal. Los conductos biliares dañados están infiltrados por linfocitos y a veces por polinucleares, que se disponen adheridos a la membrana basal del conducto (Fig. 179), y 3) endotelitis consistente en la inflamación del endotelio venular con frecuente disrupción del endotelio de la vena, que afecta preferentemente las ramas venosas portales, pero también puede afectar las venas centrolobulillares (7) (Fig. 180). Después del diagnóstico de rechazo agudo conviene hacer una gradación de su intensidad (Tabla 3).

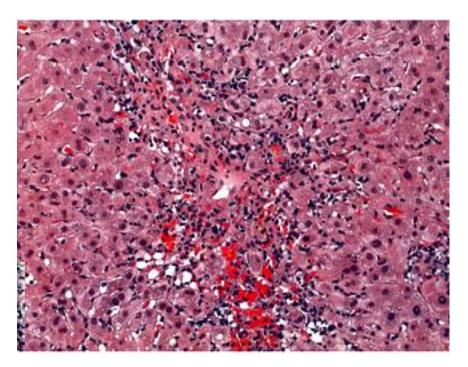


Figura 180. Perivenulitis central

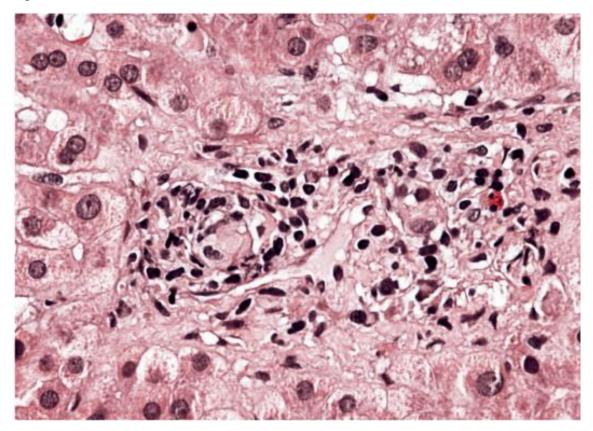


Figura 181. Rechazo crónico

La mayoría ocurren durante el primer mes del trasplante. Es poco común después de dos meses del trasplante si el paciente se halla bien inmunosuprimido. En los

rechazos celulares más tardíos (después de los 3-6 meses del trasplante) se observan más lesiones de carácter hepatítico, como lesión de la interfase y perivenulitis central, y menos frecuentemente endotelitis y lesiones biliares (8). Es importante conocer el contexto clínico, especialmente si ha habido una reducción de la inmunosupresión.

Perivenulitis centrolobulillar (PC). Se define por la existencia de focos de necrosis de hepatocitos centrolobulillares (zona 3 de los acinis), a veces asociado a fenómenos hemorrágicos, junto a una reacción inflamatoria en la que destacan linfocitos y células plasmáticas (Fig. 180). Ha recibido denominaciones distintas como venulitis central y hepatitis centrolobulillar. Cuando no se acompaña de reacción inflamatoria debe atribuirse a un insulto vascular (trombosis arterial) o a una lesión de isquemia-reperfusión. Si se asocia a una reacción inflamatoria la causa más habitual es un rechazo celular, aunque en la mayoría de los casos no se aprecian lesiones de endotelitis (9). En estos casos, la PC suele acompañarse de lesiones portales, pero puede existir como lesión aislada (10), sin las alteraciones de los espacios porta características del rechazo. La existencia de PC confiere gravedad al episodio de rechazo, tanto cuando se acompaña de las lesiones portales como cuando se trata de una lesión aislada. La forma aislada, es decir sin reacción inflamatoria portal, se observa preferentemente meses después del trasplante (9,11). La mayoría de pacientes con esta complicación habían presentado episodios anteriores de rechazo celular.

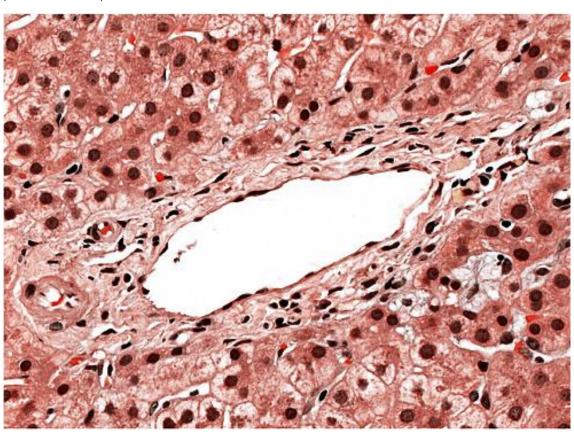


Figura 182. Rechazo crónico

Clínicamente las lesiones de PC debidas a un rechazo celular cursan con elevación de las transaminasas, a diferencia de los casos de rechazo celular con solo lesiones portales, en los que destaca la elevación de los enzimas de colestasis.

En pocas ocasiones (2 % de los hígados trasplantados), las necrosis centrolobulillares se asocian con fenómenos hemorrágicos y una obliteración de la luz de algunas venas eferentes, como sucede en la enfermedad veno-oclusiva. Esta lesión debe considerarse como un fenómeno inmunológico, y por tanto equivalente a un rechazo celular (12).

En algunas ocasiones se identifican muchas células plasmáticas en el infiltrado celular. En estos casos se plantea la hipótesis diagnóstica de hepatitis autoinmune (HAI) (13). Desde el punto de vista práctico la distinción no es muy necesaria, ya que tanto en caso de rechazo o de HAI existiría la indicación de administrar corticoides

Tabla 3. Criterios de Banff para valorar la gravedad de un rechazo celular.				
Grado de rechazo	Cambios histológicos			
Indeterminado	Cambios inespecíficos que no cumplen los criterios de RCA			
Leve (grado 1)	Afectación de menos del 50 % de espacios porta			
Moderado (grado 2)	Afectación y expansión de la mayoría de espacios porta			
Grave (grado 3)	Igual que en el grado 2 + lesiones de perivenulitis y lesiones de hepatitis de interfase.			

En algunos pacientes tratados por un episodio de rechazo celular se efectúa una segunda biopsia al cabo de unos días de la primera cuando no se aprecia una respuesta clínica suficientemente satisfactoria, que podría atribuirse a un tratamiento subóptimo o a la existencia de una lesión hepática sobreañadida, que exigiría una actuación terapéutica distinta. En estos casos el patólogo debe valorar si se observa una regresión de las lesiones de rechazo presentes en la biopsia inicial y comprobar que no exista ninguna lesión asociada. Si no se consigue la regresión de las lesiones de rechazo celular se corre el riesgo de que se destruyan los conductos biliares

Rechazo crónico. Puede detectarse a partir del tercer mes entre el 3% y el 17 % de pacientes trasplantados. Consiste en una lesión de mecanismo inmunológico dirigida al epitelio de los conductos biliares y al endotelio de la arteria hepática. Su consecuencia es la aparición de cambios degenerativos de los conductos biliares consistentes en pleomorfirmo nuclear, hipercromasia del núcleo, atrofia de los colangiocitos, densificación del citoplasma y disrupción del epitelio (Fig. 181).

En fases más avanzadas estos conductos lesionados acaban por desaparecer (ductopenia) (14). Una característica notable del rechazo crónico es la ausencia de proliferación colangiolar y de fibrosis periportal, lo que sugiere que este proceso se asocia a una pérdida de las células progenitoras (15), así como una inflamación portal escasa (Fig. 182).

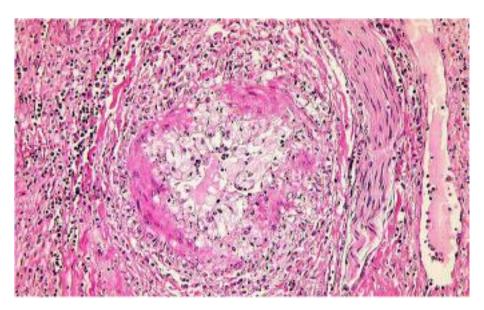


Figura 183. Arteriopatia obliterativa

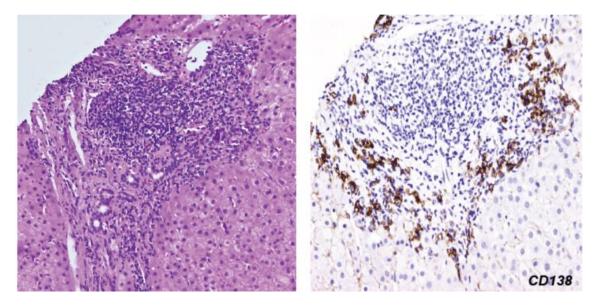
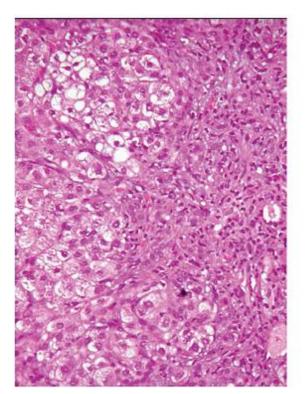


Figura 185. Hepatitis autoinmune de novo

El diagnóstico de rechazo crónico se puede establecer en presencia de cambios degenerativos de los conductos biliares en la mayoría de conductos o ductopenia en al menos el 50 % de espacios porta.

En las biopsias hepáticas obtenidas por punción no suelen verse las lesiones de arteriopatía obliterativa, que se localizan en las arterias de gran calibre. Consiste en un engrosamiento de la íntima y presencia de un infiltrado subintimal de histiocitos espumosos (Fig. 183). En los casos con arteriopatía acentuada puede haber necrosis centrolobulillar de mecanismo isquémico (7).



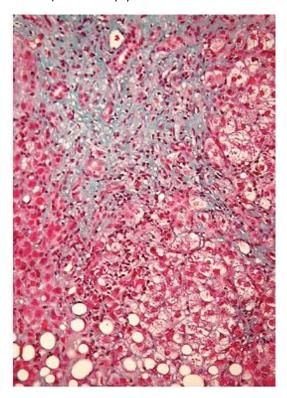


Figura 186. Hepatitis colestásica fibrosante

Inflamación portal. Es común en variadas circunstancias. En la fase postransplante reciente suele ser debida a rechazo celular o a recidiva de la hepatitis C. La presencia de lesiones del conducto biliar y/o de endotelitis permitirá el diagnóstico de rechazo, mientras que la homogeneidad del infiltrado inflamatorio, la ausencia de daño biliar y vascular sugerirán el diagnóstico de hepatitis C. En el rechazo agudo el infiltrado portal es más heterogéneo, e incluye además de linfocitos activados (inmunoblastos), macrófagos, eosinófilos y polinucleares. La afectación de la interfase entre parénquima y espacio porta es poco frecuente. Solo en los rechazos graves hay hepatitis de interfase

Cuando la inflamación portal se asocia a una perivenulitis central, asociada a un elevado número de células plasmáticas, el diagnóstico más plausible es el de rechazo celular. En la hepatitis crónica C el componente celular del infiltrado

portal es más monomorfo, compuesto por linfocitos, y no es infrecuente la existencia de erosión de la membrana limitante (16,17).

La existencia de una hepatitis portal sin ninguna causa que la justifique en el periodo de postrasplante tardío, a veces asintomática y otras veces asociada a elevación de enzimas, se ha definido como hepatitis postrasplante idiopática (18). En algunos pacientes la inflamación portal se asocia a grados variables de hepatitis de interfase. Los pacientes suelen estar asintomáticos y presentan una moderada elevación de las transaminasas Es un proceso de curso con tendencia a la progresividad, hasta llegar a la cirrosis, que hoy se interpreta como una forma de rechazo de carácter hepatítico (19) (Fig. 184). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que una hepatitis crónica de causa no aparente en los pacientes trasplantados puede ser debida a una infección por virus de la hepatitis E (20 - 22).

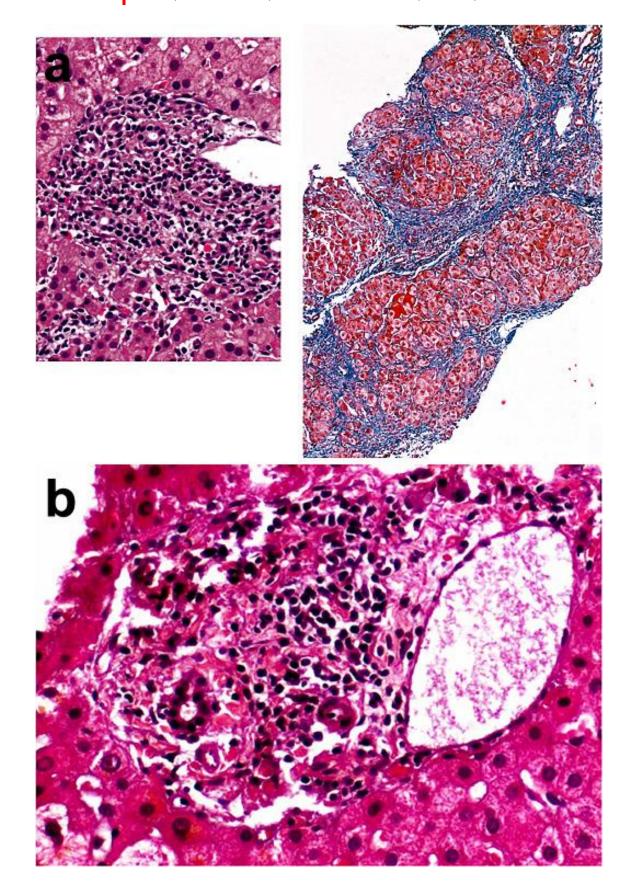


Figura 184. a) Hepatitis criptogenética que progresa a cirrosis a los 4 años. b) Hepatitis criptogénica

Colestasis centrolobulillar. Ante una biopsia con una colestasis centrolobulillar debe investigarse en si hay signos de obstrucción biliar, como edema portal, presencia de neutrófilos en el infiltrado inflamatorio portal y proliferación colangiolar (23). Similares lesiones pueden verse en la sepsis, aunque la información clínica y los métodos de imagen permiten habitualmente distinguir entre ambas situaciones. Si la biopsia se ha tomado en las primeras dos semanas después del trasplante y no hay proliferación colangiolar debe considerarse la posibilidad de que se trate de secuelas de un síndrome de isquemia-reperfusión. También se asocian a la presencia de colestasis los casos de rechazo celular o crónico, en cuyo caso las alteraciones histológicas de los espacios porta facilitan el diagnóstico.

<u>Necrosis centrolobulillar coagulativa</u>. Responde a un mecanismo isquémico o a un rechazo humoral. En las fases iniciales suele ser debido a una trombosis arterial. En fases más avanzadas debe considerarse secundaria a un rechazo crónico, siendo en este caso la arteriopatía obliterativa la causa de la necrosis isquémica.

Hepatitis de células plasmáticas. Este término se puede aplicar cuando se observa un elevado número de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio portal y periportal, así como en el infiltrado celular presente en los focos de necrosis(Fig. 185). Suele considerarse como indicativa de una hepatitis autoinmune de novo, que actualmente se considera como una forma de rechazo celular, o de una recurrencia de una hepatitis autoinmune. No obstante, pueden verse células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio de pacientes con recidiva de una hepatitis C (24), desconociéndose si se trata de una variante de hepatitis C, con signos de autoinmunidad, o de la de una coexistencia de hepatitis C con rechazo celular o con una HAI (25). Los marcadores serológicos de autoinmunidad son con frecuencia negativos. También se ven células plasmáticas en las hepatitis por CMV (25).

Hepatitis colestásica. Consiste en una forma inusual de lesión hepática causada por la reinfección del injerto por el VHB o el VHC en los primeros meses después del trasplante. Se caracteriza por colestasis, asociada a inflamación portal y periportal, y cambios de degeneración hidrópica de los hepatocitos (Fig. 186). En los casos con infección por VHB se observa en ocasiones una fibrosis pericelular, especialmente en las áreas periportales, de ahí el término de hepatitis colestásica fibrosante (26). En los casos de infección por VHC la fibrosis es infrecuente o más tardía (27). Se atribuye a un efecto citopático del virus responsable de la reinfección, VHB o VHC, que experimenta una intensa replicación favorecida por la inmunosupresión. El diagnóstico de hepatitis C colestásica en el trasplantado hepático debe considerarse como la expresión de una infección agresiva (28,29).

Es una circunstancia grave con elevada mortalidad si no se trata adecuadamente.

Puede distinguirse de la colestasis obstructiva por la ausencia de edema portal y de proliferación colangiolar. También debe descartase una sepsis en un paciente con hepatitis C. En este caso suelen verse colangiolos periportales con ocupación de la luz por bilis.

Algunos hallazgos especiales en la biopsia hepática

Granulomas. El hallazgo de granulomas epitelioides en la biopsia hepática de un paciente trasplantado no es excepcional. La mayoría de ellos se han relacionado con la reinfección por VHC y poseen un aspecto de microgranuloma (30). También se encuentran granulomas asociados a otras situaciones clínicas, como tuberculosis, recurrencia de CBP, hígado graso, y a veces de causa indeterminada (31).

<u>Microabscesos</u>. Son agregados de polinucleares en los lobulillos hepáticos (Fig 187). Pueden estar en relación a una infección por citomegalovirus o constituir una lesión inespecífica (32). Conviene efectuar inmunohistoquímica para antígenos del CMV para distinguir ambas situaciones.

<u>Hematopoiesis extramedular</u>. En las primeras semanas del trasplante puede observarse de moso transitorio megacariocitos aislados o a veces nidos de eritropoyesis de naturaleza no determinada, y que quizás se puede relacionar con las pérdidas de sangre durante el trasplante.

<u>Hiperplasia nodular regenerativa</u>. Para identificar esta lesión debe examinarse una tinción de reticulina (33). Debe atribuirse a un desequilibrio en la perfusión sanguínea de diversas áreas del hígado, escasa en unas en caso de obliteración parcial o total del flujo de ramas de la vena porta y normal (o excesiva) en otras.

<u>Esteatosis</u>. Puede atribuirse a recurrencia de una esteatosis alcohólica o no alcohólica, o al tratamiento esteroideo.

Eosinófilos en el infiltrado portal. Su presencia sugiere un rechazo celular agudo (34)

<u>Hepatocitos esmerilados</u>. Se ven en algunos pacientes trasplantados y se atruibuyen al tratamiento inmunosupresor. Son debidos a la presencia citoplasmática de glucógeno anormal (35,36) (<u>Hepatocitos esmerilados</u>).

<u>Small for size graft syndrome</u>. Es una complicación del trasplante de hígado de donante vivo, que ocurre cuando el segmento de hígado que se trasplanta es de tamaño menor del que debería tener por el tamaño corporal del receptor. Se produce entonces una hiperperfusión del hígado ya que el hígado trasplantado no puede acomodar toda la sangre que le llega por la arteria hepática (37). Suelen causar hemorragias focales en el estroma portal, que cuando son muy acentuadas se introducen en el parénquima periportal.

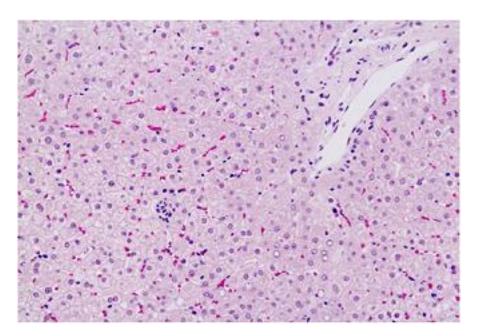


Figura 187. Microabsceso en trasplantado

Sistemática diagnóstica en los distintos patrones anatomoclínicos

Colestasis en el primer mes de trasplante.

La expresión clínica en forma de colestasis en las primeras semanas del trasplante puede responder a causas diversas: secuelas del síndrome de isquemia-reperfusión, un rechazo celular, una obstrucción biliar, sepsis y más raramente el inicio de una **hepatitis** c**olestásica**, fibrosante o no, debida a la reinfección del injerto por VHC (28,29).

La combinación de una colestasis centrolobulillar con edema portal, infiltración por leucocitos polinucleares y proliferación colangiolar sugiere una **obstrucción mecánica** de la vía biliar que deberá ser puesta en evidencia mediante pruebas de imagen (23).

Si se excluye la obstrucción mecánica debe investigarse si existe un **rechazo celular**, buscando las características de este cuadro: inflamación polimorfa portal, lesión de los conductos biliares interlobulillares y endotelitis (17).

La colestasis colangiolar favorecerá el diagnóstico de **sepsis**, mientras que la colestasis simple sugiere **lesiones de isquemia/reperfusión**.

Hipertransaminasemia en los primeros meses del trasplante.

La elevación de las transaminasas es un fenómeno común en la mayoría de las enfermedades hepáticas. En los pacientes trasplantados el diagnóstico diferencial debe hacerse de modo distinto en los pacientes que fueron trasplantados por una cirrosis debida al VHC que en los demás pacientes, ya que

en los primeros la primera posibilidad diagnóstica en términos de frecuencia es la recidiva de la hepatitis C en el injerto. La segunda hipótesis a considerar es que se trate de un rechazo celular.

El diagnóstico de **hepatitis C** aguda se basa en el hallazgo de desorganización lobulillar, con cuerpos acidófilos dispersos por los lobulillos, y una inflamación portal leve con un contenido escaso o nulo de células plasmáticas y eosinófilos, sin lesiones expresivas del epitelio de los conductos biliares. En la mayoría de pacientes trasplantados con hepatitis C la histología hepática de la recurrencia de la infección es igual a la hepatitis C en los pacientes no trasplantados (Fig 188). Solo unos pocos, con niveles de viremia muy elevados, presentan un patrón de hepatitis colestásica. A partir del cuarto mes se observan las lesiones características de la hepatitis crónica, como inflamación portal, hepatitis de interfase, linfocitosis sinusoidal y lesiones necroinflamatorias lobulillares poco acentuadas.

El diagnóstico de **rechazo celular** debe plantearse cuando hayuna reacción inflamatoria portal que incluye linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, una lesión del epitelio de los conductos biliares y endotelitis de la rama venosa. También ante la presencia de perivenulitis centrolobulillar con un infiltrado celular que contiene células plasmáticas, asociada a las lesiones portales, con o sin lesión portal florida (colangitis y endotelitis). La presencia de colestasis canalicular de las regiones centrolobulillares sugiere más que se trate de un rechazo que de una reinfección por el VHC (17). Si al paciente se le había reducido la dosis de inmunosupresores deberá evocarse el diagnóstico de rechazo

En general en el rechazo celular hay poca actividad necroinflamatoria lobulillar en contraste con lo que sucede en la hepatitis C (38).

El diagnóstico **de hepatitis B** en pacientes trasplantados por una cirrosis o por una hepatitis fulminante causadas por el VHB se basa en los mismos criterios que en los pacientes no trasplantados, aunque generalmente con mayor gravedad que en los no trasplantados.

Colestasis durante el seguimiento.

La colestasis centrolobulillar en las fases más tardías del trasplante puede atribuirse a diversas causas, especialmente un rechazo crónico en fase de ductopenia. Otra posible causa es la obstrucción biliar secundaria a un problema quirúrgico de la vía biliar. En el primer caso existe ductopenia, mientras que en el segundo proliferación de conductos biliares. La presencia de agregados de macrófagos espumosas es un argumento a favor de la larga duración de la colestasis, así como la presencia de pigmento orceina positivo en los hepatocitos de las regiones periportales, aunque no de su causa.

En los pacientes trasplantados por una hepatopatía vírica causada por el VHB o el VHC, debe considerarse en caso de colestasis aparecida en los primeros meses

después del trasplante el diagnóstico de hepatitis colestásica fibrosante, y en los pacientes trasplantados por una enfermedad colestásica, como CBP o CEP, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una recidiva de la lesión que motivó el trasplante (39,40).

Hipertensión portal.

En la etapa postrasplante reciente la existencia de hipertensión portal suele relacionarse con una dificultad del drenaje venoso del hígado a nivel de la vena suprahepática

Se ha observado la aparición de HNR en aproximadamente el 1% de los pacientes trasplantados, a los pocos meses o pocos años (< de 4) de efectuado el trasplante en algunos y al cabo de algunos años (> 4 años) en otros, que se manifestaron por alguna de las complicaciones de la hipertensión portal (33), y aparece como consecuencia de alguna anomalía del flujo sanguíneo hepático, ya sea de la circulación de aflujo o de drenaje.

Hipertransaminasemia asintomática meses después del trasplante.

La causa más frecuente es la recidiva de la enfermedad que justificó el trasplante, especialmente hepatitis crónica C y menos frecuentemente un rechazo celular tardío, habitualmente relacionado con una reducción de la inmunosupresión (41). Si se excluyen estos diagnósticos deben tenerse en cuenta diferentes posibilidades, como hepatitis autoinmune (HAI) de novo, hepatitis crónica E o hepatitis crónica idiopática.

En favor de rechazo iría la presencia de un infiltrado portal pleomórfico, mientras que en la hepatitis crónica es casi exclusivamente linfocitico, y a veces tiene un aspecto folicular. La presencia de conductos biliares lesionados favorece el diagnóstico de rechazo, aunque no haya endotelitis, que es un hallazgo infrecuente en el rechazo celular tardío.

La HAI presenta las mismas características histológicas que la de los pacientes no trasplantados. La sospecha de este diagnóstico se basa en la presencia de células plasmáticas en el infiltrado portal y periportal, y en los focos de necrosis (42). Raramente aparece antes de los dos años del trasplante (25).

La infección por virus de la hepatitis E (VHE) en pacientes inmunosuprimidos puede progresar a la cronicidad (22). El diagnóstico se debe basar en criterios serológicos. Las características histológicas son las propias de la hepatitis crónica.

Cuando no se identifica ninguna causa se habla de hepatitis crónica idiopática. No posee ningún rasgo histológico característico (18), y carece de las lesiones vasculares y biliares propias del rechazo. Por esto también se han utilizado para designar a esta lesión los términos de inflamación portal inespecífica o inflamación mononuclear portal y lobulillar. Se invoca la posibilidad de que se trate de una forma de rechazo, especialmente después del trasplante infantil.

¿Cómo resolver los problemas diagnósticos más importantes?

<u>¿Existe un rechazo celular?</u> Esta es la primera pregunta que el patólogo debe responder al examinar una biopsia de un paciente con trasplante hepático. Para ello debe disponer de información de si ha habido alguna variación en el plan de inmunosupresión habitual. El diagnóstico de rechazo exige el hallazgo de signos de daño biliar de los conductos biliares interlobulillares y/o endotelitis, asociado a una reacción inflamatoria de los espacios porta en el que se incluyen algunos eosinófilos y células plasmáticas además de una reacción linfocítica, con o sin perivenulitis central.

Debe tenerse también en cuenta de que en un mismo paciente pueden detectarse en el hígado cambios debidos a más de una etiología. El patólogo deberá establecer la alteración que con más probabilidad puede padecer el paciente, como rechazo y reinfección por el VHC, con objeto de contribuir más eficazmente al tratamiento del paciente.

¿Se trata de una recurrencia de la enfermedad de base? Suele reconocerse por la reaparición de las lesiones histológicas características de la enfermedad de base, HAI (42), CBP (39), CEP (40), hepatopatia alcohólica (43) o esteatohepatitis no alcohólica (44). Nunca se ven en las etapas inmediatas al trasplante, sino meses después del mismo. Debe sin embargo asegurarse de que no existan lesiones asociadas sugestivas de rechazo, puesto que este diagnóstico condicionaría el tratamiento.

¿Se trata de un problema nuevo? Su reconocimiento se basa en la ausencia de criterios a favor del diagnóstico de rechazo y de recurrencia de la enfermedad de base.

El más importante es detectar la existencia de un problema biliar, especialmente una obstrucción relacionada con la anastomosis biliar. Los datos a favor de una obstrucción biliar son edema portal, reacción ductular, fibrosis expansiva portal, y especialmente pigmento granular periportal orceina positivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Sebagh M, Samuel D. Place of the liver biopsy in liver transplantation. J Hepatol, 2004; 41: 897-901.
- 2. Hubscher SG. Transplantation pathology, Sem Liver Dis, 2009; 29: 74-90.
- 3. Hertzler GL, Millikan WJ. The surgical pathologist role in liver transplantation. Arch Pathol Lab Med, 1991; 115: 273-82.
- 4. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. Am J Surg, 2001; 181: 160-6.
- Haga H, Egawa H, Shirase T, et al <u>Periportal edema and necrosis as diagnostic</u> <u>histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver</u> <u>transplantation.</u> Liver Transpl. 2004; 10: 16-27.

- 6. Hubscher SG, Clements D, Elias E, McMaster P. <u>Biopsy findings in cases of rejection of liver allograft</u>. J Clin Pathol. 1985; 38: 1366-73.
- 7. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology, 1997; 25: 658-63.
- 8. Adeyi O, Fischer SE, Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation. J Clin Pathol. 2010; 63: 47-74.
- 9. Hübscher SG. Central perivenulitis: A common and potentially important finding in late posttransplant liver biopsies. Liver Transplant, 2008; 14: 596-600
- 10. Krasinskas AM, Demetris AJ, Poterucha JJ, Abraham SC. The prevalence and natural history of untreated isolated perivenulitis in adult allograft livers. Liver Transpl, 2008; 14: 625-32.
- 11. Sundaram SS, Melin-Aldana H, Neighbors K, Alonso EM. Histologic characteristics of late cellular rejection, significance of centrilobular injury, and long-term outcome in pediatric liver transplant recipients. Liver Transpl. 2006; 12: 58-64.
- 12. Sebagh M, Debette M, Samuel D et al. "Silent" presentation of veno-occlusive disease after liver transplantation as a part of the process of cellular rejection with endothelial predilection. Hepatology, 1999; 30: 1144-50.
- 13. Zen Y, Notsumata K, Tanaka N et al. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? Hum Pathol, 2007; 38. 1669-75
- 14. Demetris AJ, Adams D, Dellamy C et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. Hepatology, 2000; 31: 792-9.
- 15. Haugk B, El-Refaie A, Burt AD, Pathology of liver transplantation. Current Diagn Pathol, 2007; 13: 75-84.
- 16. Khettry U, Huang W-Y, Simpson MA et al. Patterns of recurrent hepatitis C after liver transplantation in a recent cohort of patients. Hum Pathol, 2007; 38: 443-52.
- 17. Petrovic LM, Villamil FG, Vierling JM et al. Comparison of histopathology in acute allograft rejection and recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. Liver Transpl Surg, 1997, 3: 398-406.
- 18. Shaikh OS, Demetris AJ. Idiopathic posttransplantation hepatitis?. Liver Transpl, 2007; 13: 943-6.
- 19. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hubscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. Hepatology, 2006; 43: 1109-17.
- 20. Haagsma EB, van den Berrg AP, Porte RJ et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. Liver Transpl, 2008; 14: 647-53.
- 21. Kamar N, Mansuy JN, Cointault O et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplanted recipients. N Engl J Med, 2008; 358: 811-7.

- 22. <u>Lens S</u>, <u>Mensa L</u>, <u>Gambato M</u> et al. HEV infection in two referral centers in Spain: epidemiology and clinical outcomes. <u>J Clin Virol</u>. 2015; 63:76-80.
- 23. Sebagh M, Yilmaz F, Karam V et al. The histologic pattern of "biliary tract pathology" is accurate for the diagnosis of biliary complications. Am J Surg Pathol, 2005; 29: 318-23.
- 24. Sundaram SS, Melin-Aldana H, Neighbors K et al. Histologicv characteristics of late cellular rejection, significance of centrilobular injury, and long-term outcome in pediatric liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 58-64.
- 25. Demetris AJ, Sebagh M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: Variant of rejection or autoimmune hepatitis? Liver Transpl, 2008; 14: 750-5.
- 26. Davies SE, Portmann B, O'Grady JG et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. Hepatology, 1991; 13: 150-7.
- 27. Dixon LR, Crawford JM. Early histologic changes in fibrosing cholestatic hepatitis C. Liver Transpl. 2007; 13: 219-26.
- 28. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. Hepatology, 1996; 23: 971-6.
- 29. Taga SA, Washington MK, Terrault N et al. Cholestatic hepatitis C in liver allografts. Liver Transplant Surg, 1998; 4: 304-10.
- 30. Vakiani E, Hunt KK, Mazziotta RM et al. Hepatitis C-associated granulomas after liver transplantation: morphologic spectrum and clinical implications. Am J Clin Pathol, 2007; 127: 1-7.
- 31. Ferrell LD, Lee R, Brixko C et al. Hepatic granulomas following liver transplantation. Clinicopathologic features in 42 patients. Transplantation, 1995; 15: 926-33.
- 32. McDonald GA, Greenson JK, Delbuono EA et al. Mini-microabscess syndrome in liver transplant recipients. Hepatology, 1997; 26: 192-7
- 33. Devarbhavi H, Abraham S, Kamath PS. Significance of nodular regenerative hyperplasia occurring de novo following liver transplantation. Liver Transpl, 2007; 13: 1552-6.
- 34. Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S. et al. Histological eosinophilia as an aid to diagnose acute cellular rejection alter living donor liver transplantation. Clin Transplant 2007; 21: 214-8.
- 35. Wisell J, Boitnott J, Haas M et al. Glycogen pseudoground glass change in hepatocytes. Am J Sug Pathol, 2006; 30: 1085-90
- 36. Bejarano PA, Garcia MT, Rodriguez MM et al. Liver glycogen bodies: ground-glass hepatocytes in transplanted patients. Virchows Arch, 2006; 449: 539-45
- 37. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B et al. Pathophysiological observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. Am J Surg Pathol, 2006; 30: 986-93.
- 38. Neil DA, Hübscher SG. <u>Current views on rejection pathology in liver transplantation</u>. Transpl Int. 2010; 23: 971-83

- 39. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. Liver Tranpl.2003; 9. 539-46.
- 40. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. Hepatology, 1999; 29: 1050-6.
- 41. Demetris AJ. Evolution of hepatitis C in liver allografts. Liver Transpl 2009; 15 (suppl 2) \$35 \$41.
- 42. Hubscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors, and outcome. Liver Transpl. 2001; 7: 285-91.
- 43. Mackie J, Groves K, Hoyle A et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. Liver Transpl, 2001, 7: 418-27.
- 44. Kim H, Lee K, Lee KW, Yi NJ, et al. Histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. Clin Transplant. 2014; 28: 521-9.

TUMORES HEPATICOS

Introducción

Con la introducción de los métodos de imagen y el establecimiento de criterios radiológicos para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular, se ha reducido la utilización de la biopsia hepática obtenida por punción para el diagnóstico del hepatocarcinoma y de otros tumores hepáticos (1,2). En la actualidad solo se biopsian las masas tumorales del hígado en las que no se ha podido llegar al diagnóstico mediante criterios clínicos y radiológicos. Además en muchos casos la biopsia con aguja se ha visto substituida por el examen citológico de muestras obtenidas mediante punción con aguja fina, por su menor riesgo. Ha aumentado, en cambio, el número de biopsias hepáticas con tumores quirúrgicas, ya sea post-resección o en explantes.

Cuando el patólogo se enfrenta con el diagnóstico histológico de biopsia obtenida de una masa hepática debe en primer lugar confirmar que se trata de un tumor y después a precisar la naturaleza benigna o maligna del mismo. Finalmente debe intentar efectuar el diagnóstico del tipo de tumor.

El diagnóstico diferencial se debe establecer entre los distintos tipos de tumoración que se enumeran en la tabla 1.

Benignos	Malignos
<i>Hepatocelulares</i> Adenoma	Hepatocelulares
Hiperplasia nodular focal	Carcinoma hepatocelular
	Colangiocarcinoma
	Hepatocolangiocarcinoma
	Hepatoblastoma
Biliares	Biliares
Complejos de Meyemburg	Colangiocarcinoma
Vasculares	Vasculares
Hemangioma	Angiosarcoma
Hemangioendoteluioma in- fantil	Hemangioendotelioma epitelioide
Otros	Otros
Angiomiolipoma	Linfomas primarios
Hamartomas masenquimales	Sarcomas

Sistemática diagnóstica

<u>Es un tumor maligno?</u> Por lo general la respuesta a esta pregunta es fácil, especialmente en las metástasis porque no muestran las características arquitecturales del hígado y las células no suelen parecerse a los hepatocitos. Cuando las células se parecen a los hepatocitos debe valorarse si las características citológicas y arquitecturales son las propias de un hepatocarcinoma (ver sección siguiente) o de un tumor benigno.

¿Es un hepatocarcinoma? Las células del hepatocarcinoma se parecen a los hepatocitos normales, poseen nucleolos prominentes y membranas celulares claramente visibles. Se distinguen de los hepatocitos normales por un ratio núcleo/citoplasma aumentado, lo que da al espécimen cuando se examina a pequeño aumento la sensación de mayor densidad celular, y también porque sus núcleos son hipercromáticos y con frecuencia irregulares (Fig. 186). Lo más claramente indicativo de que se trata de un hepatocarcinoma en caso de tumor muy bien diferenciado es la ausencia de trama reticulínica (3-5), que ocurre en la mayoría de hepatocarcinomas (Fig. 190). Debe tenerse en cuenta que la pérdida de la trama reticulínica se observa también cuando existe un importante depósito de grasa tanto en hígados no tumorales como en adenomas con grasa (6).

En los tumores menos bien diferenciados el elemento histológico de mayor fuerza para asegurar el diagnóstico de hepatocarcinoma, y distinguirlo de una metástasis, es la presencia de bilis (Fig. 191). Las células del hepatocarcinomas

tienen pocas mitosis, pero pueden contener vacuolas de grasa (10 %), hialina de Mallory (20 %), inclusiones globulares de alfa antitripsina o de fibrinógeno (10 %). Otro elemento de ayuda diagnóstica es la ausencia de espacios porta en el tumor.

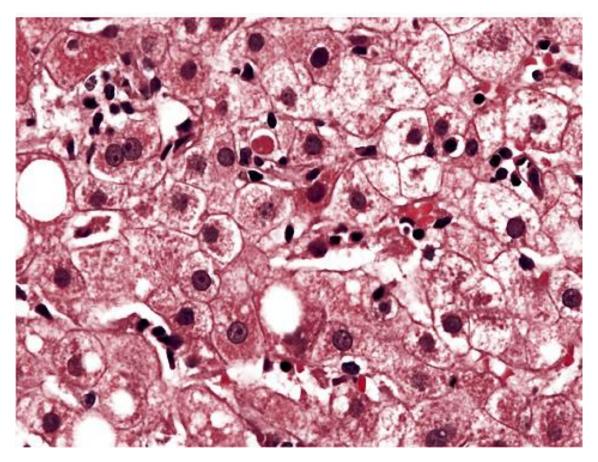


Figura 188. Recidiva de hepatitis C post THO

Los hepatocarcinoma se organizan de acuerdo a los siguientes patrones arquitectónicos: trabecular, seudoacinar, compacto y escirroso (Fig. 192, a,b,c y d). En los casos de patrón trabecular los espacios vasculares situados entre las trabéculas, de un grosor de varias células cada una de ellas, son capilares, están tapizados por endotelio, que se tiñe con anti CD34, y carecen de células de Kupffer (Fig. 193). En el patrón seudoacinar las células tumorales se disponen formando estructuras seudoglandulares con luces que representan canalículos biliares enormemente dilatados. El patrón compacto está formado por placas de hepatocitos con sinusoiodes apenas visibles. La variante escirrosa se caracteriza por una intensa reacción desmoplástica, que genera colágena que se dispone entre los nidos de células tumorales (7). Ocasionalmente se ven hepatocarcinomas con cavidades pelióticas, variante que se conoce con el

término de pelioide (8). Pueden coincidir en un mismo tumor áreas con distintos patrones.

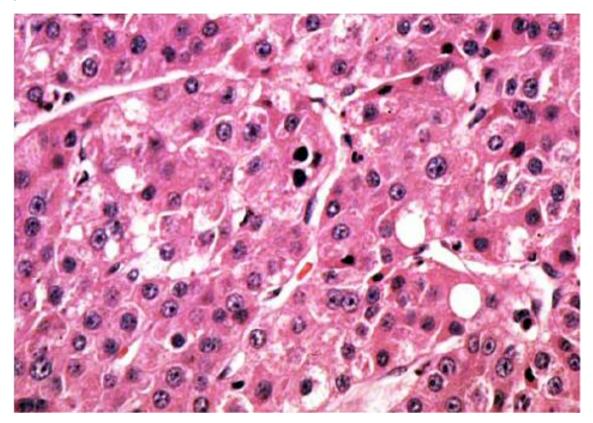


Figura 189. Carcinoma hepatocelular bien diferenciado

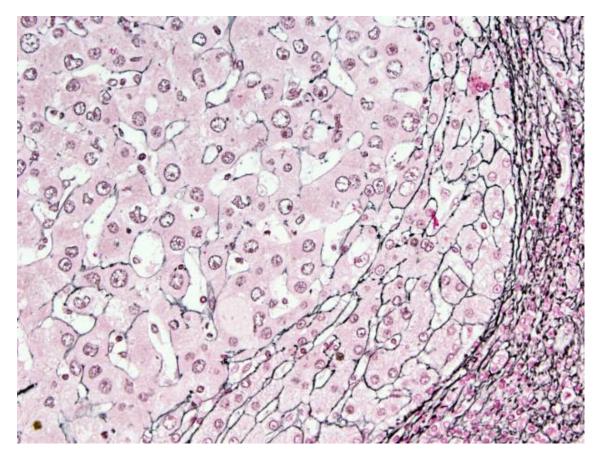


Figura 190. Ausencia de reticulina en un cadrcinoma hepatocelular

Según su grado de diferenciación celular (atipia) se suele clasificar en tres grados, bien diferenciado, medianamente diferenciado y muy indiferenciado.

Se han descrito otras variedades estructurales de hepatocarcinoma menos frecuentes que las variedades clásicas (5):

- 1. Una de ellas es el carcinoma fibrolamelar, que se caracteriza por células grandes, poligonales, núcleos grandes con nucléolo prominente, de citoplasma eosinófilo, que con frecuencia contienen cuerpos de inclusión redondeados que reciben el nombre de cuerpos pálidos, con presenfia de haces de fibras colágenas, y que incide sobre hígados no cirróticos (9) (Fig. 194). La casi totalidad de los casos de carcinoma fibrolamelar son positivos para CD68 que es una glicoproteína transmembranosa localizada en los lisosomas (10).
- 2. Otra es el **hepatocarcinoma de tipo difuso seudocirrótico**, en la que múltiples pequeños nódulos están compuestos de células neoplásicas (11). Se trata de tumores bien o bastante bien diferenciados con patrón trabecular y seudoglandular, que pueden confundirse fácilmente con una cirrosis.

- 3. El **carcinoma hepatocelular sarcomatoide** se caracteriza por la presencia de células fusiformes con pleomorfismo nuclear, que se tiñen con tinciones para la vimentina, y poseen un alto índice mitótico (12). Suelen contener àreas de hepatocarcinoma mejor diferenciado.
- 4. El hepatocarcinoma esteatohepatítico posee las características histológicas de la esteatohepatitis en las áreas tumorales, como abalonamiento de las células neoplásicas, algunas de las cuales contienen hialina, vacuolas grasas, inflamación compuesta por neutrófilos y linfocitos, y fibrosis en forma de septos y más frecuentemente de carácter pericelular. Estos casos no siempre inciden en hígados con características de esteatohepatitis en el hígado no tumoral (13,14).
- 5. El **hepatocarcinoma de células claras** contiene numerosos hepatocitos que contienen acumulación de glucógeno, que confiere un aspecto pálido en la tinción con HE, que se tiñe con el PAS (15) (Fig. 195). Se debe distinguir de una metástasis de un carcinoma renal de células claras.
- 6. Una variante se caracteriza por un denso infiltrado linfocítico, que supera en número al de los hepatocitos neoplásicos (16) (Fig. 196)
- 7. Hepatocarcinoma con colangiocarcinoma. Consiste en la coexistencia de ambos tumores.

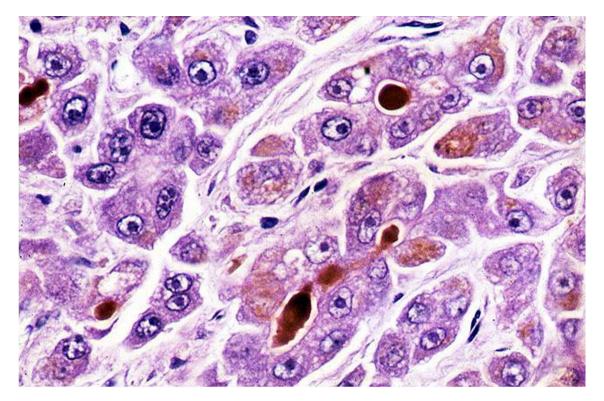


Figura 191. Carcinoma hepatocelular con bilis

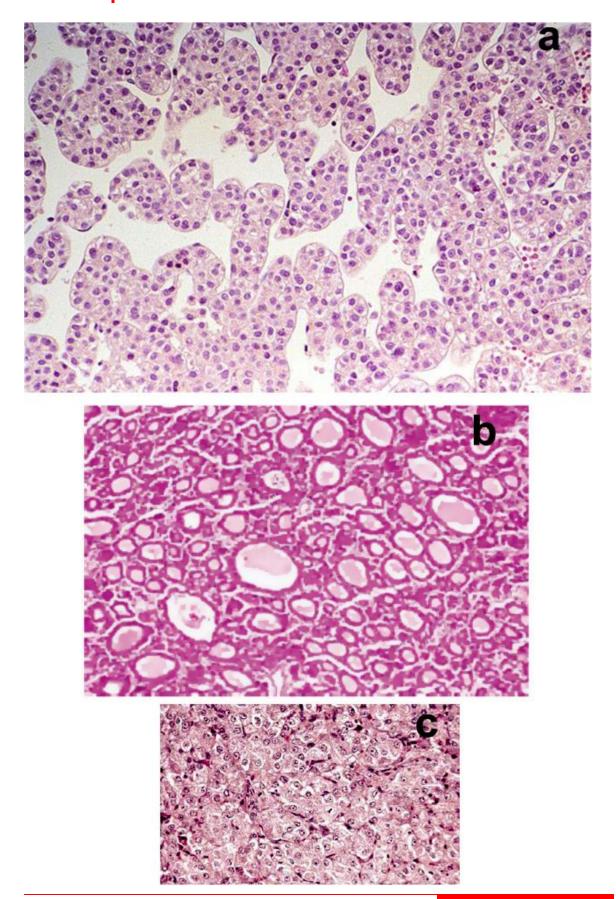


Figura 192. a) Patrón trabecular b) Patrón acinoso c) Patrón compacto

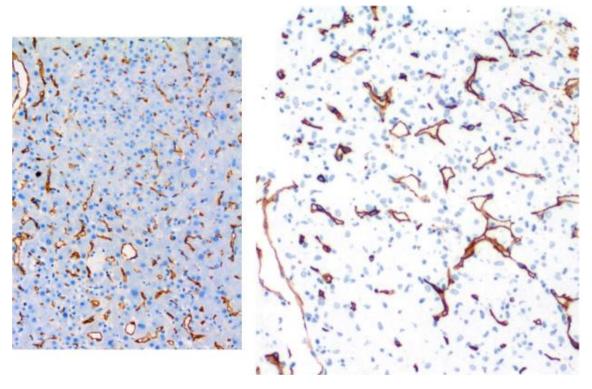


Figura 193. Tinción para CD34 positiva

¿Como asegurar que se trata de un hepatocarcinoma?. En el examen de la biopsia teñida con tinciones habituales, HE, reticulina, rojo sirio o tricrómico, la seguridad de que se trata de un hepatocarcinoma se basa en la presencia de bilis y de la ausencia de estroma reticulínico en el seno del tumor. Mayor seguridad se consigue con la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica, especialmente en los tumores poco diferenciados.

¿Qué tinciones de inmunohistoquímica permiten confirmar que se trata de un hepatocarcinoma? Disponemos de varios marcadores inmunohistoquímicos de hepatocarcinoma. Uno es el HepPar-1 (Hepatocyte paraffin1). Se trata de un anticuerpo monoclonal que reacciona con un epítopo de las mitocondrias de los hepatocitos (9). Es positivo en el 90 % de los casos y posee una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 90 % para el hepatocarcinoma (17). Puede ser negativa en los hepatocarcinomas muy indiferenciados.

El glipican 3 es un proteoglican que normalmente se expresa en la membrana de los hepatocitos fetales, pero no en los de adulto. Es por tanto un antígeno oncofetal que se detecta en el 70 – 90 % de los HCC, aunque solo en el 50 % de los muy bien diferenciados (18,19) (Fig. 197). También tiñe los adenomas.

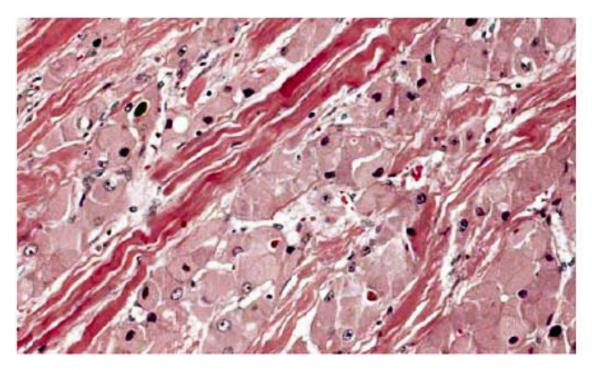


Figura 194. Carcinoma fibrolamelar

La glutamin sintetasa (GS) es un enzima cuya síntesis depende de un gen que está sobreregulado por la translocación nuclear de la beta-catenina, fenómeno que ocurre en el 40 % de los HCC que inciden en una hepatopatia por el VHC (19). La expresión de la GS es intensa y difusa en las células del HCC, mientras que solo lo hace en los hepatocitos de las áreas centrales de las zonas no tumorales.

La utilización del panel de estas tres tinciones confiere una seguridad del 100 % cuando al menos 2 son positivas (20, 21). Se han utilizado recientemente algunos nuevos marcadores, como clathrin heavy chain y la Heat shock protein (HSP) 70. Esta es una proteína que se relaciona con los HCC avanzados con alto índice proliferativo, y se detecta en el 80 % de los casos.

¿Cuáles son los signos de sospecha de un hepatocarcinoma inicial en una biopsia hepática de un paciente cirrótico?.

En una biopsia hepática que muestre la existencia de una cirrosis, los siguientes cambios deben sugerir la posible existencia de un hepatocarcinoma en estadio inicial, como la pobreza de fibras de reticulina, la observación de rosetas celulares en ausencia de colestasis, y un número relativamente elevado de ramas arteriales. Se puede utilizar también la tinción con anti CD34, que tiñe los endotelios de los sinusoides del carcinoma hepatocelular, y es muy homogénea en los hepatocarcinomas mientras que en los hígados cirróticos es mucho más escasa y solo visible en las áreas paraseptales o periportales que son las que reciben un flujo de sangre arterial mayor (21).

COLANGIOCARCINOMA

Es un tumor derivado de las células biliares, ya sea de las intrahepáticas como de las extrahepáticas. Una variante es el colangiocacinoma hiliar o tumor de Klatskin que se forma en ens céluas de la via biliar a nivel de la confluencia de los dos conductos hepáticos con el hepático común. Su incidencia aumenta en el mundo occidental e incide en hígados con cirrosis y sin cirrosis, especialmente en los que padecen una patología biliar previa, como microhamartosis o enfermedad de Caroli.

Está fomado por estructuras tubuilares, ramificadas, con luces y células columnares de tipo epitelial. En los casos que carecen de luces se puede confundir con un hepatocarcinoma. A veces hay glándulas bien formadas productoras de mucina. A menudo existe una intensa reacción desmoplástica (Fig. 195).

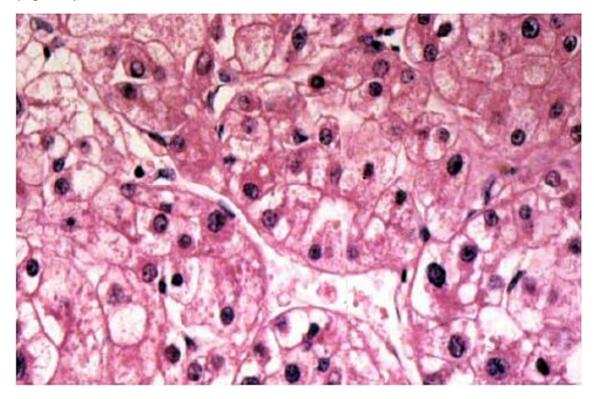


Figura 195. Carcinoma hepatocelular de células claras

¿Cómo distinguir un colangiocarcinoma o una metástasis de un adenocarcinoma en un tumor hepático con estroma fibroso? El primer diagnóstico a considerar en un tumor hepático con estroma fibroso es el colangiocarcinoma o la metástasis de un adenocarcinoma. La presencia de estructuras adenoideas en un estroma fibroso amplio es propia de un adenocarcinoma. (22). En las células tumorales es factible el hallazgo de depósitos de mucina que se tiñen mediante la tinción de PAS, y se tiñen con citoqueratina 7, citoqueratina 19.

ADENOMA HEPATOCELULAR

Es un tumor formado por hepatocitos normales, difícil de distinguir de los hepatocarcinomas bien diferenciados, que incide más en mujeres, especialmente en las que han tomado estrógenos durante un tiempo prolongado. No incide en hígados cirróticos.

Carecen de atipias celulares, y de actividad mitótica. Se debe sospechar cuando no se ven espacios porta y existe un elevado número de arteriolas (23). A veces grupos de células adoptan un patrón seudoglandular. Algunos adenomas contienen vacuolas de grasa (Fig. 199).

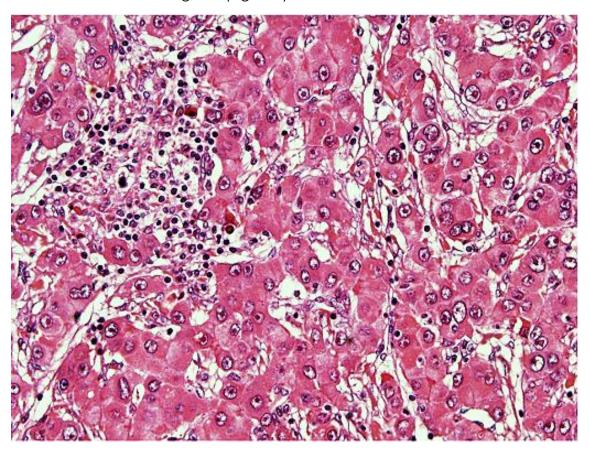


Figura 196. Carcinoma hepatocelular linfocítico

Se ha descrito una variante telangiectásica, con presencia de caviades peliòticas en el tumor (24).

Se confirma la benignidad, en caso de dudas, al mostrar un bajo índice de proliferación (ki-67 < 1%).

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

Se trata de una malformación hepática, no de un verdadero tumor, que aparece en hígados sin cirrosis, como respuesta a una hiperpresión arterial localizada, con el consiguiente hieperaflujo de sangre arterial. Suele ser única, pero a veces es múltiple. Se caracteriza por una cicatriz fibrosa central, que es el asiento de un

tama arterial grande, de la que parten septos fibrosis que delimitan parcialmente nódulos de regeneración (Fig. 197). Los márgenes de los septos contienen una reacción ductular, cambios de colatoestasis, a veces hialina de Mallory y a menudo pigmento granular que se tiñe con la orceina, ya que el tejido de estos nódulos regenerativos tiene dificultad para el drenaje de la bilis que fabrican, y presentan cambios propios de la colestasis, pero con un carácter focal (25).

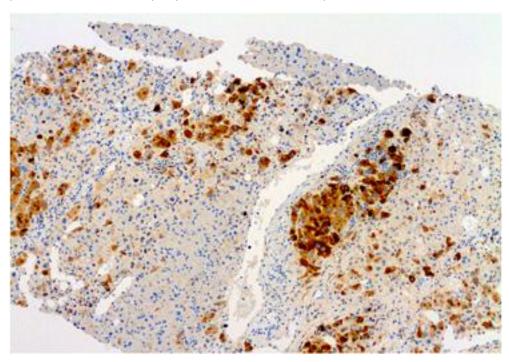


Figura 197. Tinción positiva para Glipican 3

¿Cuándo pensar en adenoma o hiperplasia nodular focal en una biopsia de una masa hepática en un paciente sin cirrosis? El diagnòstico de adenoma hepatocelular debe evocarse ante un tejido formado por trabéculas simples o dobles, en cuyo caso los sinusoides aparecen comprimidos, formadas por hepatocitos normales, a veces con citoplasma claro, debido a su alto contenido en glucógeno, que carece de espacios porta y muestra un gran número de arteriolas de pared delgada no acompañadas de conducto biliar (Fig. 200). La trama de reticulina está presente. Pueden verse depósitos de bilis y a veces focos de hemorragia o de peliosis.

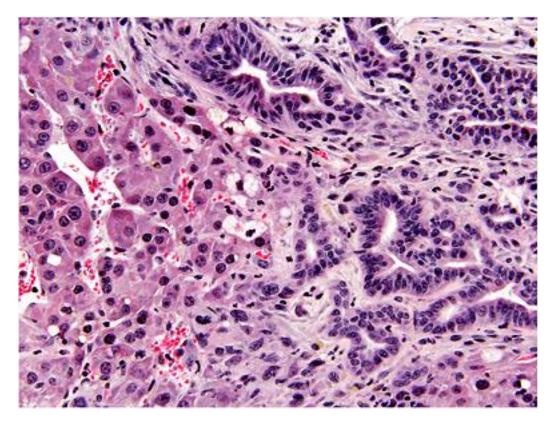


Figura 198. Colangiocarcinoma

La sospecha de que se trate de una HNF en un material de biopsia hepática obtenida de una masa hepática se basa en la observación de reacción ductular en la interfase de septos fibrosos. En estos pueden observarse arterias de pared gruesa (Fig. 201). Con frecuencia los hepatocitos de la interfase presentan signos de retención biliar, como clarificación del citoplasma (colatoestasis), hialina de Mallory y pigmento granular orceina positivo (26). La tinción de glutamin-sintetasa es positiva, y facilita el diagnóstico. La tinción para citoqueratina 7 muestra claramente la reacción ductular paraseptal.

¿Qué pensar en caso de un tumor hepático con grasa? Aunque algunos casos de hepatocarcinoma presentan un grado considerable de vacuolas de grasa en el interior de las células neoplásicas, el tumor cuya histología se caracteriza por la presencia de grasa en el angiomiolipoma. Se caracteriza por una mezcla de tejido graso maduro, células musculares, y vasos de pared gruesa, asociados con frecuencia a la presencia de focos hematopoyéticos (Fig. 200). Existe gran variabilidad en la cantidad de cada uno de los elementos del tumor en los distintos pacientes con angiomiolipoma El citoplasma de las células musculares es positivo para un marcador melanocítico (HMB-45), lo que facilita el diagnóstico (24).

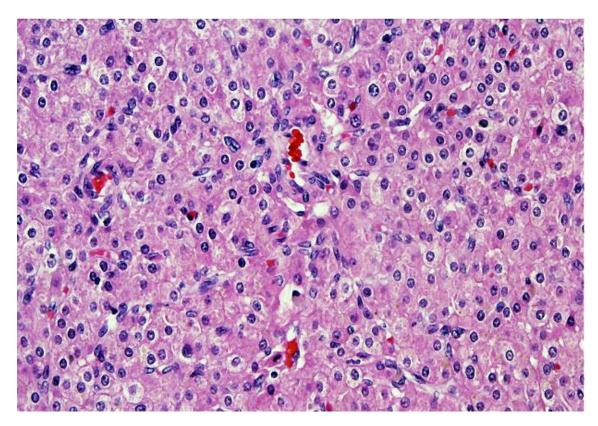


Figura 199. Adenoma hepatocelular

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre carcinoma hepatocelular (CHC), adenoma hepatocelular (AH) y					
	нсс	АН	AC ***		
Estroma Patrón	No Trabecular Seudoglandular Compacto Fibrolamelar Escirroso	No Sólido Papilar Mucinoso	Desmoplásico Tubulo-glandular Sólido		
Bilis Ratio N/C Grasa Hialina Reticulina CD34 + HepPar 1 + Glipican 3	50 % Alto >50 % 20 % Poca Difuso 90 %	Bajo Presente Variable negativo	No - No No Negativo		
Hemangioendotelioma					

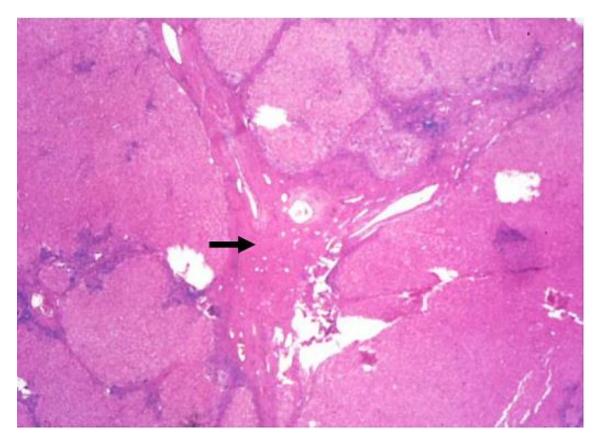


Figura 200. Hiperplasia nodular focal

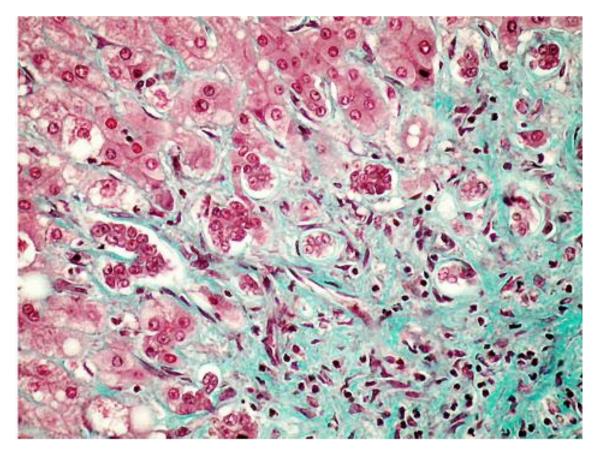


Figura 201. Hiperplasia nodular focal con reacción ductular

BIBLIOGRAFIA

- 1. Bruix J. <u>Hepatocellular carcinoma: paving the road for further developments.</u>
- 2. Semin Liver Dis, 2014; 34: 361.
- 3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. <u>Hepatocellular carcinoma.</u> Lancet. 2012; 379: 1245-55.
- 4. Ferrell LD, Crawford JM, Dillon AP et al. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. Am J Surg Pathol, 1993; 17: 1113-23.
- 5. Bergman S, Graeme-Cook F, Pitman MB. The usefulness of the reticulin stain in the differential diagnosis of liver nodules on fine-needle aspiration biopsy cell block preparations. Mod Pathol, 1997; 10: 1258-64.
- 6. Salomao M, McMillen E, Lefkowitch JH. Recent advances in the classification of hepatocellular carcinoma. Diagn. Histopathol, 2011; 18: 37-45.
- 7. Singhi AD, Jain D, Kakar S et al. Reticulin loss in benign fatty liver: an important diagnostic pitfall when considering a diagnosis of hepatocellular carcinoma. Am J Surg Pathol., 2012; 36: 710-5

- 8. Kurogi M, Nakashima O, Miyaaki H et al. <u>Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma</u>. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21: 1470-7.
- 9. Mitchell KA. Hepatocellular carcinoma: Histological consideration. Pure, mixed, and motley. J Clin Gastroenterol., 2013; 47: suppl 1; S20-S26.
- 10. Kakar S, Gow AM, Goodman ZD, Ferrell LD. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: hepatocellular carcinoma versus metastatic neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 1648-54.
- 11. Ross HM, Daniel HD, Vivekanandan P et al. Fibrolamellar carcinomas are positive for CD68. Modern Pathol., 2011; 24: 390-5.
- 12. Jakate S, Yabes A, Giusto D et al. Diffuse cirrhosis-like hepatocellular carcinoma: a clinically and radiographically undetected variant mimicking cirrhosis. Am J Surg Pathol, 2010; 34: 935-41
- 13. Giunchi F, Vasuri F, Baldin P et al. <u>Primary liver sarcomatous carcinoma: report of two cases and review of the literature.</u> Pathol Res Pract. 2013; 209: 249-54.
- 14. Salomao M, Yu WM, Brown RS, Emond JC, Lefkowitch JH. Steatohepatitc hepatopcellular carcinoma (SH-HCC). A distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. Am J Surg Pathol, 2010; 34: 1630-6.
- 15. Yeh MM, Liu Y, Torbeson M. Steatohepatitc variant of hepatocellular carcinoma in the absence of metabolic syndrome or background steatosis: a clinical, pathological, and genetic study. Hum. Pathol., 2015; 46: 1769-75.
- 16. Mansinho H, Ferreira M, Fernandes A, et al Clear cell hepatocellular carcinoma. Acta Med Port. 1993; 6: 397-400.
- 17. Si MW, Thorson JA, Lauwers GY et al. Hepatocellular lymnphoepithelioma-like carcinoma associated with Epstein barr virus: a hitherto unrecognized entity. Diagn Mol Pathol, 2004; 13: 183-9.
- 18. Coston WMP, Loera S, Lau SK et al. Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using glypican-3 and CD34 immunohistochemistry. Am J Surg Pathol, 2008; 32: 433-44.
- 19. Shafizadeh N, Ferrell LD, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. Mod Pathol, 2008; 21: 1011-8.
- 20. Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, et al. <u>Glypican-3 expression distinguishes small</u> <u>hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules.</u> Am J Surg Pathol. 2006; 30: 1405-11
- 21. Di Tomaso L, Franchi G, Park YN et al. Diagnostic value of HSP70, Glypican 3 and Glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. Hepatology, 2007; 45: 725-34.
- 22. Di Tomaso, Destroy A, Seok JY et al. The application of markers (HSP70, GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2009; 50: 746-54.

- 23. Malouf G, Falissard B, Azoulay D et al. Is histological diagnosis of primary liver carcinomas with fibrous stroma reproducible among experts?. J Clin Pathol., 2009; 62: 519-24.
- 24. <u>Margolskee E, Bao F, de Gonzalez AK</u>, et al. Hepatocellular adenoma classification: a comparative evaluation of immunohistochemistry and targeted mutational analysis. <u>Diagn Pathol.</u> 2016 Mar 9;11:27
- 25. Dhingra S, Fiel MI. <u>Update on the new classification of hepatic adenomas:</u> <u>clinical, molecular, and pathologic characteristics.</u> Arch Pathol Lab Med. 2014; 138:1090-7.
- 26. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Da Cunha A. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. Gastroenterology 2005;128:1211-8.
- 27. Makhlouf HR, Abdul-AL HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. Hum Pathol, 2005; 36: 1210-6.
- 28. Nguyen TT, Gorman B, Shields D et al. Malignant angiomyolipoma: report of a case and review of the literature. Am J Surg Pathol, 2008; 32: 793-8

PATOLOGÍA HEPÁTICA EN LA DIABETES MELLITUS

La alteración de las pruebas hepáticas es común en los pacientes diabéticos. La causa más frecuente es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) (1), que suele ser asintomática, cursa con una elevación discreta de las transaminasas y de la GGT y con un patrón de hiperecogenicidad hepática en la ecografía abdominal En estos casos la biopsia hepática no suele ser necesaria, pues puede asumirse que mostraría una esteatosis. Sin embargo, algunas veces se efectúa una biopsia para distinguir entre una esteatosis y una esteatohepatitis debido al distinto pronóstico de ambas lesiones.

El reconocimiento de la EHGNA se efectúa a menudo cuando un paciente diabético es sometido a una biopsia hepática efectuada por el hallazgo de alteraciones bioquímicas indicativas de otra enfermedad hepática, que no guarda relación con la diabetes, como son la presencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica crónica o de autoinmunidad. o de sobrecarga férrica (Tabla 1).

Existen, sin embargo, dos enfermedades hepáticas en relación directa con la diabetes, la glucogenosis hepática adquirida (2) y la hepatoesclerosis diabética (3), la primera relacionada con la diabetes mellitas tipo 1 y la segunda con la diabetes mellitas tipos 2.

Tabla 1 Lesiones histológicas hepáticas etiológicamente relacionadas con la diabetes mellitus

Hígado graso no alcohólico

Cirrosis hepática

Hemocromatosis

Hepatitis tóxica

Hepatoesclerosis diabética

Glucogenosis hepática adquirida

Diabetes mellitus tipo 2

Enfermedad del hígado graso no alcohólico. La lesión más habitual en este tipo de diabetes es la EHGNA, ya sea en forma de una esteatosis simple o de una esteatohepatitis (Esteatosis). En más del 75 % de diabéticos la grasa, generalmente macrovacuolar, se acompaña de la presencia de núcleos glucogénicos, que es un hallazgo inespecífico, que también se encuentran en la enfermedad de Wilson, en las hepatitis autoinmunes, en las sepsis y en la cirrosis hepática. La grasa no tiene en el hígado de los diabéticos una distribución topográfica específica. Es debida a una lipólisis periférica aumentada y a la dificultad de movilizar del hígado la grasa acumulada.

<u>Cirrosis hepática</u>. Después del hígado graso, la lesión hepática más frecuente en los diabéticos es la cirrosis hepática, ya sea en caso de cirrosis como etapa terminal de un hígado graso no alcohólico o en cirrosis de otra etiología que con frecuencia cursan con hiperglicemia por un aumento de la resistencia a la insulina.

Hepatitis tóxica. Debe tenerse en cuenta en los diabéticos con alteración de las pruebas hepáticas la posibilidad de una hepatitis tóxica relacionada con los antidiabéticos orales. Generalmente se presenta en forma de una hepatitis aguda. En la tabla 2 se describen los antidiabéticos en los que se ha descrito algún caso de hepatitis tóxica. Raramente se acompañan de lesiones de vasculitis en las ramas arteriales de los espacios porta, relacionada con el mecanismo de hipersensibilidad causante de la hepatitis (4).

Tabla 2. Antidiabéticos orales asociados	a la aparición de hepatitis tóxica
Acarbosa	
Acetohexamida	
Carbutamida	
Clorpropamida	
Glibenclamida	
Metahexamida	
Tolazemida	
Tolbutamida	
Troglitazona	
Rosiglitazona	

Hepatoesclerosis diabética. En algunos pacientes diabéticos con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina se observa en la biopsia hepática una capilarización de los sinusoides con depósito de colágena en los espacios de Disse por activación de las células estrelladas, que se ha denominado hepatoesclerosis diabética (5) y generalmente no se acompaña de esteatosis (Fig. 202). La fibrosis es más acentuada en las regiones centrolobuluillares, pero puede estar distribuida por todo el lobulillo. En aproximadamente la mitad de los casos hay fibrosis portal.

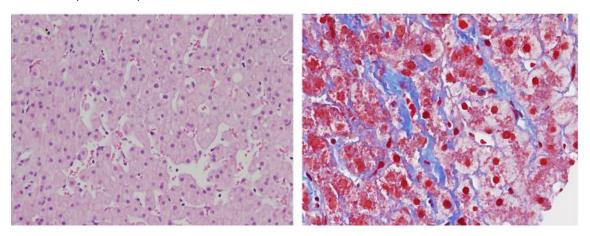


Figura 202. Fibrosis sinusoidal en un paciente diabético

Cursa con elevación de la GGT y de las fosfatasas alcalinas, con transaminasas normales o mínimamente elevadas. e incide en pacientes con enfermedad microvascular en otros tejidos por lo que se ha considerado como una manifestación en el hígado de la microangiopatía diabética (5). Se desconoce si esta lesión tiene capacidad de progresión a cirrosis hepática.

Diabetes mellitus tipo 1

Hemocromatosis hereditaria. La hemocromatosis se acompaña con frecuencia de diabetes insulinodependiente causada por la destrucción de los islotes de Langerhans por el depósito de hierro, pero habitualmente el diagnóstico de hemocromatosis se efectúa clínicamente antes que el de la diabetes. Por esta razón pocas veces se diagnostica una hemocromatosis a partir de una biopsia hepática indicada en un paciente diabético por el hallazgo de una alteración de las pruebas hepáticas. El diagnóstico de hemocromatosis se basa en un depósito masivo de hemosiderina con grados variables de fibrosis (Hepatopatía en paciente en tratamiento farmacológico).

Hepatopatía glucogénica. Un tipo poco común de daño hepático asociado a la diabetes mellitus 1 es la glucogenosis hepática adquirida, que se manifiesta como una hepatitis aguda, generalmente anictérica, con elevación de las transaminasas de 10 a 30 veces los valores altos de la normalidad, normalidad de la tasa de protrombina, sin criterios de insuficiencia hepatocelular, y hepatomegalia sensible (6). Suele ocurrir en pacientes con una diabetes mal

controlada con episodios frecuentes de hipoglicemia con cetoacidosis, alternando con otros de de hiperglicemia marcada o prolongada, por lo que con frecuencia presentan episodios cíclicos de hipertransaminasemia (7).

Fue descrita inicialmente por Mauriac en 1930 en niños diabéticos insulinodependientes mal controlados (8). En 1937 se publicó la primera observación en adultos y en 1996 la serie más larga en adultos, 8 casos (9). Desde entonces se han publicado numerosas observaciones aisladas (10-13).

Histologicamente se caracteriza por una acumulación de glucógeno en los hepatocitos que en la tinción con HE aparecen como células vegetales, grandes y de citoplasma claro, que se tiñen con la tinción de PAS debido a su elevado contenido en glucógeno, y ausencia de esteatosis. La positividad de la reacción de PAS desaparece con la digestión con diastasa. La mayoría de los núcleos de los hepatocitos presentan una degeneración glucogénica (2). A pesar de la marcada citolisis no se observan necrosis hepatocelulares ni fenómenos inflamatorios, y la arquitectura hepatocelular está conservada. El examen con microscopia electrónica revela que este material esmerilado corresponde a agregados de glucógeno beta desprovistos de membrana localizado en el retículo endoplásmico liso. La presencia de un exceso de glucógeno hepatocelular confiere al hígado un aspecto hiperecogénico en la ecografia, que puede inducir a confusión con una esteatosis (14).

Se ha observado excepcionalmente un patrón histológico de hepatopatia glucogénica en algunos pacientes con diabetetes tipo 2 sin el cuadro clínico de la hepatopatia aguda de los pacientes con diabetes tipo 1, en tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa (15), También se ha observado en un paciente con anorexia nerviosa (16).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Bhatt HB, Smith RJ. <u>Fatty liver disease in diabetes mellitus.</u> Hepatobiliary Surg Nutr. 2015; 4: 101-8.
- 2. Torbenson M, Chen YY, Brunt E et al. Glycogenic hepatopathy. An underecognized complication of diabetes mellitus. Am J Surg Pathol, 2006; 30: 508-13.
- 3. Chen G, Brunt EM. Diabetic hepatosclerosis: a 10-year autopsy series. Liver Intern, 2009; 29: 1044-50.
- 4. Ingelmo M, Vivancos J, Bruguera M et al. <u>Hypersensitivity vasculitis and granulomatous hepatitis induced by glybenclamide: a case report.</u> Med Clin (Barc). 1980; 7: 306-8.
- 5. Harrison SA, Brunt EM, Goodman ZD, Di Bisceglie AM. Diabetic hepatosclerosis: diabetic microangiopathy of the liver. Arch Pathol Lab Med., 2006; 130: 27-32.
- 6. Abaci A, Bekem O, Unuvar T et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Compl, 2008; 22: 325-8.

- 7. Ferrell FJ, Keeffe EB. Diabetes and the hepatobiliary system. Clin Liver Dis, 1998; 2: 119-31.
- 8. Mauriac P. Gros ventres, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années para l'insuline. Gaz Hebd Med Bordeaux, 1930; 26: 402-10.
- 9. Chattila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine (Baltimore), 1996; 75: 327-33.
- 10. Brand M van den, Elving LD, Drenth JPH, Krieken JHJM van. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. Neth J Med, 2009; 67: 394-6.
- 11. Munns CFJ, McCrossin RB Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: Reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. J Pediatr Child., 2000; 36: 449-52.
- 12. Torres M, Lopez D. Liver glycogen storage associated with uncontrolled type I diabetes mellitus. J Hepatol, 2001; 35: 538.
- 13. Sayuk GS, Elwing JE, Lisker-Melman M. Hepatic glycogenosis: An unrecognized source of abnormal liver function tests? Dig Dis Sci, 2007; 52: 936-8.
- 14. Sweetser S, Kraichely RE. The bright liver of glycogenic hepatopathy. Hepatology, 2010, 51: 711-2.
- 15. Lembcke B, Lamberts R, Wohler J, Creutzfeldt W. Lysosomal storage of glycogen as a sequel of alpha-glucosidase inhibition by the absorbed deoxynojirimycin derivative emiglitate (BAYoL 1248). A drug-induced pattern of glycogen storage mimicking Pompe's disease. Rev. Exp.Med. (Berl), 1991; 191: 389-404.
- 16. Komata M, Harada M, Ueno T et al. Unusual accumulation of glycogen in liver parenchymal cells in a patient with anorexia nervosa. Intern Med, 1998; 17: 676-82.

HEPATOPATIA EN PACIENTE EN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Introducción

Cuando se sospecha que un fármaco puede ser responsable de un daño hepático, suele suspenderse el tratamiento sin efectuar biopsia hepática. El diagnóstico histológico de posible hepatopatía tóxica se plantea más frecuentemente ante un paciente con un daño hepático cuya etiología no ha podido ser determinada mediante el examen clínico y los resultados de los

métodos no invasivos. El reconocimiento de una etiología tóxico-medicamentosa en el examen de la biopsia hepática es muy difícil, porque no existe ninguna alteración histológica específica de esta etiología, y también debido al hecho de que las hepatopatias tóxicas pueden reproducir todos los patrones de lesión histológica que se producen en enfermedades hepáticas de otra etiología. Por consiguiente, el examen de cualquier biopsia hepática efectuada por una enfermedad hepática de etiología no aclarada debe hacerse con la información de qué fármacos estaba tomando el paciente cuando se efectuó la biopsia, incluyendo entre ellos los preparados herbarios consumidos con finalidad terapéutica (1).

El diagnóstico final de hepatopatía de causa tóxico solo lo podrá establecer el clínico cuando se den las siguientes circunstancias:

- a) existe una relación temporal entre el consumo del fármaco y el momento de presentación de la enfermedad hepática,
- b) no se encuentran datos a favor de otra etiología, y
- c) se puede documentar la existencia de casos reportados en la literatura de la asociación de hepatopatía con el fármaco que estaba tomando el paciente.

En este capítulo se describen los cambios histológicos que pueden sugerir el diagnóstico de una etiología medicamentosa en las distintas asociaciones anatomo-clínicas. Antes del examen de la biopsia hepática de cualquier paciente sin una sospecha diagnóstica determinada, basada en la clínica, el patólogo debería conocer cuáles son los tratamientos a los que está sometido el paciente. A continuación, el examen de la biopsia debe iniciarse reconociendo el patrón histológico, y comprobando en caso de sospecha de daño tóxico si el o los fármacos, potencialmente responsables, dan este patrón histológico de daño hepático LiverTox (http://livertox.nlm.nih.gov). Debe tenerse en cuenta que la ausencia de antecedente de consumo de fármacos no excluye el diagnóstico de posible hepatotoxicidad, ya que con frecuencia la anamnesis no ha sido suficientemente meticulosa en la investigación del consumo de fármacos, o el paciente olvidó referir qué medicamentos tomó y en otras ocasiones el daño ha sido causado por preparados herbarios o suplementos dietéticos, que el paciente no interpretó como fármacos (2).

Sistemática diagnóstica

Conviene efectuar el diagnóstico diferencial de acuerdo al patrón histológico presente en la biopsia hepática.

Hepatitis aguda

La causa más frecuente de hepatitis aguda en los pacientes de menos de 50 años son las infecciones por alguno de los virus de la hepatitis, pero en los

mayores de 50 años debe considerarse en primer lugar la etiología tóxica, especialmente en los casos con patrón colestásico.

Las lesiones histológicas de la hepatitis aguda tóxica son indistinguibles de las propias de la hepatitis vírica (<u>Pacientes con hepatitis aguda</u>). No obstante, se podrá sospechar la naturaleza tóxica en las siguientes circunstancias si no se halla ninguno de los marcadores serológicos de hepatitis vírica aguda.

- cuando las lesiones tienen el aspecto de necrosis coagulativa en las zonas centrozonales, acompañadas a menudo por vacuolas grasas, como se observa en la toxicidad por paracetamol (3), por halothane (4) o por Amanita phalloides (5),
- 2. cuando predominan las lesiones de necrosis confluentes en las zonas centrolobuluillares, aunque se debe tener en cuenta que idénticos cambios también se observan en la hepatitis autoinmune en su fase inicial (6).
- 3. en presencia de un número elevado de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio portal y de las necrosis lobulillares, en casos de hepatitis tóxica por un mecanismo de hipersensibilidad.
- en las hepatitis colestásicas con escasas lesiones necroinflamatorias y presencia de cambios degenerativos del epitelio de los conductos biliares interlobulillares

Hepatitis crónica

Las hepatitis crónicas de causa tóxica son muy poco frecuentes. Se han observado casos aislados en pacientes tratados con lisinopril, sulfamidas, tradozone, fenitoína, minociclina, levofloxacino y nitrofurantoína. Con algunos de fármacos se han observado casos con positividad de anticuerpos antinucleares, generalmente sin anticuerpos antimúsculo liso (1, 7). En la biopsia hepática se ve inflamación lobular, inflamación portal y hepatitis de interfase, con presencia de células plasmáticas, generalmente sin fibrosis. Esta situación revierte fácilmente con tratamiento corticosteroide, y la enfermedad no recidiva al suprimir la medicación cuando se han normalizado las pruebas hepáticas, a diferencia con lo que sucede en las hepatitis autoinmunes criptogénicas (8, 9).

Tabla 1. Fármacos relacionados con la aparición de una hepatitis autoinmune (9)

Minociclina

Nitrofurantoina

Clometacina

Oxifenisatina

Infliximab, adalimumab, efalizumab, ipilimimab

Se han descrito casos aislados asociados a Levofloxacino, atomoxetine, diclofenac, fenofibrato, pemoline, phenprocoumon, dihidralazina, ácido tielinico benzarone

Colestasis

En pacientes con ictericia de instauración súbita cuya biopsia hepática muestre una colestasis simple se podrá considerar la etiología tóxica si existe antecedente de tratamiento con anabolizantes, estrógenos, sales de oro, tiabendazol o amoxicalvulánico (10), siempre que se hayan descartado otras causas más frecuentes de colestasis simple, como la colestasis gravídica, la debida a sepsis, la colestasis de carácter paraneoplásico, la colestasis recurrente y la colestasis postoperatoria (Colestasis). Si la biopsia muestra signos de hepatitis colestásica, es decir lesiones necroinflamatoria lobulillares dispersas y depósitos de pigmento biliar en la zona 3, la posibilidad de un origen medicamentoso es mucho más elevada. Generalmente se observan cambios degenerativos del epitelio de los conductos biliares intrelobulillares. Los fármacos que con mayor frecuencia causan hepatitis colestásica son clorpromazine, amoxicilina—clavulanico, flucloxacilina, carbamazepina, fenitoina (11).

En los pacientes con colestasis crónica cuya biopsia hepática muestre reducción del número de conductos biliares deberá pensarse en el diagnóstico de hepatopatia tóxica, ya que las demás causas de ductopenia son poco frecuentes y se asocian a situaciones clínicas concretas, como después de un trasplante de médula ósea o de un trasplante hepático, o cursan con la presencia de marcadores específicos como los AMA en la CBP (Colestasis). La colestasis puede persistir a pesar de la supresión del fármaco responsable, y adopta generalmente una expresión anictérica. Los fármacos que con mayor frecuencia pueden causar ductopenia son amoxicilina- clavulánico (12), el antifúngico terbinafina (13), amiodarona (14), carbamazepina (15), y clorpromazina (16), pero se ha descrito en casos aislados con un elevado número de fármacos (Tabla 2)

Tabla 2. Fármacos que se han relacionado con ductopenia		on ductopenia
Ajmalina	Cromolin	Norandrostenolona
Amineptina	Cyamezine	fenilbutzaona
Amitriptilina	Ciproheptadina	Fenitoina
Amoci-clavulánico	Diacepan	Proclorperacina
Ampicilina	Eritromicina	Sulpiride
Azitromicina	Estradiol	Tenoxicam
Candesartamn	Flucoxacilina	Tertraciclina
Carbamazepina	Glibenclamida	Terbinafina
Carbutamida	Glicirricina	Tiabendazol
Clorotiacida	Haloperidol	Tiopronin
Clorpromacina	Ibuprofeno	Tolbutamida
Cimetidina	Imipramina	Trifluoperazina
Clindamicina	Itraconazol	Septrin
	Moxifloxacin	Troleandomicina

Granulomas hepáticos

Numerosos fármacos pueden inducir la formación de granulomas hepáticos (Tabla 3). Debe sospecharse la responsabilidad de uno de estos fármacos en caso de granulomas hepáticos cuando se hayan descartado las etiologías más frecuentes, ya que no existe ninguna particularidad que se asocie específicamente a la etiología tóxica de los granulomas. (Granulomas).

Los granulomas inducidos por fármacos son normalmente no necrotizantes y pueden localizarse tanto en espacios porta como en lobulillos

Tabla 3. Fármacos que se han asociado a granulomas hepáticos

Antimicrobianos: isoniazida, sulfonamidas, cefalexina, dapsona, dicloxacilina, oxacilina, interferon

Anticonvulsivantes: Fenitoina, carbacepina, procarbazina, difenilhidantoina

Otros: Alopurinol, procainamida, quinidina, metildopa, diclofenaco, diltiazem, BCG,

Esteatosis

La esteatosis macrovacuolar ocurre especialmente en pacientes que consumen alcohol o que presentan un síndrome metabólico (Esteatosis), aunque se ha observado también después de tratamiento con esteroides. Cuando el depósito de grasa se asocia a fibrosis pericelular y signos de daño hepatocelular en forma de degeneración hidrópica debe investigarse, en ausencia de datos en favor de un síndrome metabólico y de consumo excesivo de alcohol, si el paciente estaba

tratado con amiodarona (17,18), tamoxifeno (19), nifedipino (20) o irinotecan (21,22).

En caso de esteatosis microvesicular debe investigarse en primer lugar si existía un consumo de alcohol abusivo (23). En ausencia de esta etiología hay que considerar la etiología tóxica en pacientes tratados con ácido valproico, didanosina, y zidovudina. La administración de tetraciclina por vía intravenosa, actualmente abandonada, también podía causar un cuadro similar al síndrome de Reye, con esteatosis microvesicular, que se ha atribuido al consumo de aspirina en la infancia, actualmente desaconsejado (Esteatosis).

Alteraciones vasculares

En presencia de cambios correspondientes a un síndrome de obstrucción sinusoidal (Oclusión de las venas centrolobulillares) debe investigarse si el paciente había recibido tratamiento con oxaliplatino por un cáncer colorectal (24), tratamiento citoreductor previo a un trasplante de médula ósea (25) o azatioprina como medicación preventiva de rechazo de un trasplante renal o hepático (26,27), fórmula hoy en desuso, o en pacientes con enfermedad de Crohn (28,29). El consumo de infusiones de hierbas que contienen alcaloides de la pirrazolidina se ha asociado a una enfermedad venooclusiva (30). Se han descriton casos recientemente en personas que tomaron hierbas chinas como tratamiento (31).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver diseases. J Clin Pathol, 2009; 62: 481-92.
- 2. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI et al. <u>Liver injury induced by "natural remedies"</u>: an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. <u>Rev Esp Enferm Dig.</u> 2008; 100: 688-95.
- 3. Portmann B, Talbot IC, Day DW et al. Histopathological changes in the liver following a paracetamol overdose: correlation with clinical and biochemical parameters. <u>J Pathol.</u> 1975; 117: 169-81.
- Benjamin SB, Goodman ZD, Ishak KG, et al. <u>The morphologic spectrum of halothane-induced hepatic injury: analysis of 77 cases.</u> Hepatology. 1985; 5: 1163-71
- 5. <u>Wepler W</u>, <u>Opitz K</u>. Histologic changes in the liver biopsy in Amanita phalloides intoxication. <u>Hum Pathol.</u> 1972; 3: 249-54.
- 6. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. J Clin Pathol, 2006; 59: 246-9.
- García Juárez I, Miquel R, Forns X, Bruguera M. <u>Levofloxacin-induced</u> <u>autoimmune hepatitis. Description of a case.</u> Gastroenterol Hepatol. 2014; 37: 46-8.
- 8. <u>de Lemos AS</u>, <u>Foureau DM</u>, <u>Jacobs C</u>, et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. <u>Semin Liver Dis.</u> 2014; 34: 194-204.

- 9. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. <u>Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease.</u> World J Hepatol. 2014; 6: 160-8.
- 10. Pedro-Botet J, Supervia A, Barranco C, Sola R, Bruguera M. Intrahepatic cholestasis without hepatitis induced by amoxicillin-clavulanic acid. J Clin Gastroenterol, 1996; 23: 137-8.
- 11. Bruguera M. Pathological expression of drug-induced hepatopathy. En Hepatotoxicity, Raul J. Andrade. International Hepatotoxicity Updates. Barcelona, Permanyer Publ., 2007
- 12. Larrey D, Vial T, Micaleff A et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination. Report of 15 cases. Gut, 1992; 33: 368-71.
- 13. Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM et al. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. Dig Dis Sci, 1997; 42: 1486-8.
- 14. Chang CC, Petrelli M, Tomashefski JF Jr et al. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med, 1999; 123: 251-6.
- 15. Forbes GM, Jeffery GP, Shilkin KB et al. Carbamazepine hepatotoxicity: another cause of the vanishing bile duct syndrome. Gastroenterology, 1992; 102: 1385-8.
- 16. Moradpour D, Altorfer J, Flury R et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. Hepatology, 1994; 20: 1437-41.
- 17. Rigas B, Rosenfeld LE, Barwick KW et al. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. Ann Intern Med, 1986; 104: 348-51.
- 18. Barbany G, Mallat A, Zafrani ES et al. Chronic liver disease after low daily dose of amiodarone. Report of three cases. J Hepatol, 1986; 3: 228-32.
- 19. Murato Y, Ogawa Y, Saibara T et al Unrecognized hepatic steatosis and non-alcoholic hepatitis in adjuvant tamoxifen for breast cancer patients. Oncol. Rep., 2000; 7: 1299-1304.
- 20. Barbany G, Uzzan F, Larrey D, et al. Alcoholic-like liver lesions induced by nifedipine. J Hepatol, 1989; 9: 252-5.
- 21. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal metastases. Br J Surg, 2007; 94: 274-86.
- 22. Kandutsch S, Kinger M, Hacker S et al. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol, 2008; 34: 1231-6
- 23. Montull S, <u>Parés A</u>, <u>Bruguera M</u> et al. , Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinico-pathological features. <u>Liver.</u> 1989; 9: 79-85.
- 24. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. <u>Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases.</u> J Am Coll Surg. 2006; 202: 199-200.

- 25. Kumar S, DeLeeve LD, Kamath PS et al. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstructive syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. Mayo Clin Proc., 2003; 78: 589-98.
- 26. Sterneck M, Wiesner R, Ascher N, Roberts J, Ferrell L, Ludwig J, Lake J. Azathioprine hepatotoxicity after liver transplantation. Hepatology. 1991;14: 806-10
- 27. Ramalho HJ, Terra EG, Cartapatti Eet al.. Hepatotoxicity of azathioprine in renal transplant recipients. Transplant Proc. 1989; 21:1716-7
- 28. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 139-50
- 29. López-Martín C, de la Fuente-Fernández E, Corbatón P, et al. <u>Nodular</u> regenerative hyperplasia: azathioprine-induced hepatotoxicity in a patient with Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol. 2011; 34: 16-9.
- 30. Kleiner DE. The pathology of drug induced liver injury. Semin Liver Dis., 2009; 29: 364-72.
- 31. <u>Stillman AS</u>, <u>Huxtable R</u>, <u>Consroe P</u>, et al. Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (*Senecio*) poisoning in Arizona. <u>Gastroenterology</u>. 1977; 73: 349-52.
- 32. <u>Lin G</u>, <u>Wang JY</u>, <u>Li N</u>, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. <u>J Hepatol.</u> 2011; 54: 666-73.
- 33. <u>Yu YC</u>, <u>Ren TH</u>, <u>Wu JG</u>, et al. *Gynura* root induces hepatic veno-occlusive disease: a case report and review of the literature. <u>World J Gastroenterol.</u> 2007; 14: 1628-31.

PACIENTE CON ENFERMEDAD HEMATOLOGICA Y ALTERACIÓN HEPATICA

Introducción

Con frecuencia se observan alteraciones hepáticas, clínicas o bioquímicas, en el curso de las enfermedades de la sangre, y a veces es difícil distinguir, sin recurrir a una biopsia hepática, entre una complicación de la enfermedad hematológica, un efecto adverso del tratamiento o un fenómeno independiente. El patólogo debe conocer cuál es la frecuencia y la expresión histopatológica de la afectación hepática en el curso de las enfermedades de la sangre, así como los tratamientos que se utilizan, para determinar si alguno de ellos puede ser culpable de la afectación hepática que ha justificado la biopsia hepática. Por otra parte, algunas enfermedades hematológicas pueden debutar con manifestaciones

clínicas de enfermedad hepática, cuya identificación se puede conseguir mediante una adecuada interpretación de las alteraciones histológicas.

En este capítulo se analiza cuando, y por qué razones, se debe pensar, al examinar una biopsia hepática, que el paciente pueda tener una enfermedad hematológica y también cuál puede ser la causa de las alteraciones hepáticas que presenta un paciente con una enfermedad hematológica ya diagnosticada (Tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades hematológicas con posible afectación hepática

Síndromes mieloproliferativos: leucemias agudas, leucemias crónicas, policitemia vera, metaplasia mieloide

Síndromes mielodisplásicos:

Síndromes linfoproliferativos: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma, tricoleucemia, mastocitosis sistémica

Gammapatias monoclonales: mieloma, enfermedad de cadenas ligeras, enfermedad de Waldenstrom

Aplasia medular

Enfermedades histiocitarias: síndromes hemofagocíticos, histiocitosis de células Langerhans, enfermedad de Rosai-Dorfman,

Anemias: drepanocitosis, hemólisis, talasemia

Complicaciones del trasplante de médula ósea

Alteraciones hepáticas en pacientes con enfermedades hematológicas

Anemias

Tanto los pacientes con hemólisis crónica, por microesferocitosis hereditaria o por déficit de glucosa-6-fosfatasa o de piruvato-quinasa cursan con depósito de hemosiderina en las células de Kupffer y otros macrófagos. Generalmente este trastorno no ocasiona alteraciones bioquímicas de daño hepático, pero la hemosiderosis se identifica fácilmente si se ha efectuado una biopsia hepática por cualquier indicación.

En cambio, en las anemias por eritropoyesis ineficaz, como en la talasemia o en la anemia sideroblástica, existe una hemosiderosis de tipo hepatocitario, que tiende a progresar a fibrosis y puede finalizar en una cirrosis, igual que las hemocromatosis hereditarias.

La drepanocitosis cursa como una hemólisis crónica con crisis recurrentes de hemólisis aguda. La afectación hepática en el curso de la enfermedad puede corresponder a múltiples causas, como hepatitis vírica adquirida por vía transfusional, hemocromatosis secundaria, hígado congestivo por miocardiopatía hemocromatósica, litiasis pigmentaria, o crisis hepáticas debidas a la propia drepanocitosis que cursan con fiebre, dolor en hipocondrio derecho, ictericia y leucocitosis (1). En la biopsia hepática de los pacientes con drepanocitosis se ve

ocupación de los sinusoides por hematíes falciformes y eritrofagocitosis de las células de Kupffer, asociada a grados variables de hemosiderosis mixta (Fig. 1).

En la hemoglobinuria paroxística nocturna hay una tendencia a desarrollar trombosis venosa, como trombosis portal o de las venas suprahepáticas, que se manifiesta por hipertensión portal.

Anemia aplástica.

Algunos pacientes desarrollan una anemia aplástica semanas después de una hepatitis aguda, por lo que se ha supuesto una relación causal entre ambas afecciones. Se han descrito casos en pacientes con una hepatitis B (2) o una hepatitis C (3), aunque la mayoría no están en relación con los virus de la hepatitis clásica, sino con el parvovirus B19 (4) o con algún virus no identificado (5,6).

Síndromes linfoproliferativos.

<u>Enfermedad de Hodgkin.</u> La afectación hepática tiene lugar habitualmente en forma de nódulos infiltrativos, generalmente en los espacios porta. A veces hay coalescencia de varios infiltrados formando auténticos tumores. Puede ocurrir en todos los tipos histológicos de la enfermedad, pero preferentemente en el de celularidad mixta y en el de depleción linfocítica.

La afectación hepática se asocia a la afectación ganglionar en aproximadamente el 50 % de los casos y cursa siempre con esplenomegalia. Es generalmente asintomática y se puede sospechar por la elevación de los enzimas de colestasis (7).

Algunos casos se manifiestan como una colestasis febril (8,9) o como una colestasis asociada a insuficiencia hepatocelular grave (10). Suelen ser formas de debut clínico de la enfermedad de Hodgkin y cursan sin adenopatías, lo que hace más difícil la sospecha diagnóstica, y poseen una espacial agresividad (11). La biopsia hepática demuestra ductopenia, muchas veces sin infiltración hepática por linfoma (12,13). El daño del epitelio de los conductos biliares se atribuye al efecto tóxico de citoquinas del tumor sobre los colangiocitos (14). Raras veces una ictericia es debida a la obstrucción de la vía biliar por adenopatias hiliares (15) o por complicaciones del tratamiento quimioterápico.

El infiltrado portal característico de la enfermedad de Hodgkin consiste en una acumulación de histiocitos, algunos de los cuales tienen núcleos grandes, hipercromáticos y angulados, linfocitos, plasmáticas y eosinófilos, entre los que se hallan ocasionalmente células de Stenberg, y muestran positividad para CD20 + y CD45 +. No hay infiltración sinusoidal, pero en cerca de la mitad de los pacientes se observa de una dilatación sinusoidal de distribución irregular (fig. 203) (16), tanto en pacientes con infiltración hepática como en pacientes sin invasión del

hígado por la enfermedad. En algún caso aislado la dilatación sinusoidal tiene un carácter peliótico (17).

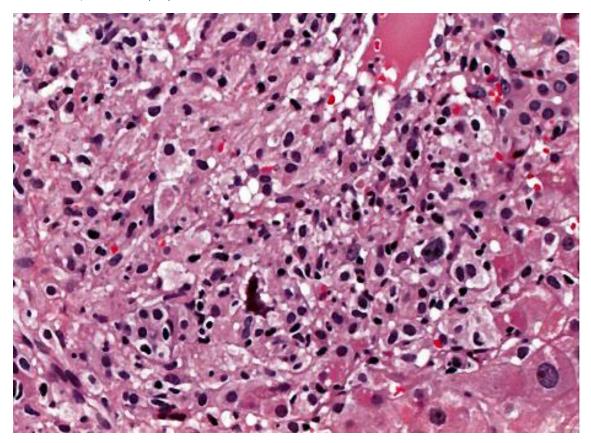


Figura 203. Enfermedad de Hodgkin

En una pequeña proporción de biopsias hepáticas de pacientes con enfermedad de Hodgkin sin infiltración hepática se hallan granulomas epitelioides de distribución irregular (18), generalmente en pacientes sin invasión hepática por linfoma. En un único caso se observó una enfermedad veno-oclusiva que se curó con el tratamiento quimioterápico de la enfermedad de Hodgkin (19).

<u>Linfoma no Hodgkin</u>. La afectación hepática es frecuente en los linfomas no Hodgkin, y se caracteriza por una infiltración de los espacios porta por linfocitos atípicos, que puede extenderse a los sinusoides. Los exámenes inmunohistoquímicos ayudan en la caracterización de los infiltrados linfoides presentes en el hígado (20).

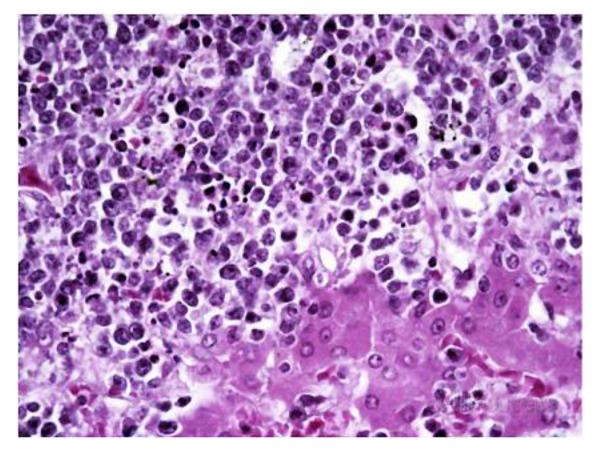


Figura 204. Linfoma no Hodgkin

En algunos casos la enfermedad debuta como un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave, simulando una hepatitis fulminante, de la que se puede distinguir clínicamente por la existencia de hepatomegalia y frecuentemente de acidosis láctica (21,22). El examen de la biopsia hepática mediante biopsia transyugular es necesaria en los casos de hepatitis fulminante si se plantea la indicación de un trasplante hepático urgente para descartar una infiltración blástica masiva del hígado, en la que el trasplante estaría contraindicado (23).

En los linfomas de células B la afectación hepática consiste en un infiltrado denso y monomorfo de todos los espacios porta por linfocitos que se tiñen con anticuerpos contra antígenos de los linfocitos B (CD20), que no altera la integridad de la membrana limitante.

En los linfomas de células T la afectación hepática ocurre en cerca del 50 % de los casos. Una variante de linfomas de células T de especial agresividad y afectación hepática habitual es el linfoma T hepatoesplénico gamma/delta, que incide preferentemente en varones jóvenes, y cursa sin adenopatias, pero con invasión medular, y consiguiente pancitopenia, especialmente plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, células atípicas en sangre periférica en el 50 % de casos y frecuentemente fiebre (24). Se define por el reordenamiento del receptor

gamma/delta de los linfocitos neoplásicos (25). La lesión hepática consiste en infiltración sinusoidal por linfocitos atípicos que expresan el receptor gamma/delta, siendo negativos para los marcadores de células T, CD3, CD4 y CD8 (26,27)

Síndromes mieloproliferativos

Todos pueden afectar al hígado, en forma de infiltración sinusoidal por células atípicas en las formas leucémicas, o en forma de alteraciones de carácter vascular en otras (Tabla 2).

Tabla 2. Alteraciones hepáticas no leucémicas en síndromes mieloproliferativos

Síndrome de Budd Chiari (en la policitemia vera) Dilatación sinusoidal

Hiperplasia nodular regenerativa

<u>Leucemias</u>. La afectación hepática es frecuente pero poco expresiva desde el punto de vista clínico. Excepcionalmente una leucemia con infiltración masiva del hígado puede manifestarse como un fallo hepático fulminante (22). En las leucemias mieloides hay infiltración sinusoidal por células atípicas y en la leucemia linfática hay preferentemente afectación portal.

En pacientes con leucemia aguda tratados con quimioterapia puede verse en ocasiones una candidiasis focal hepática en la fase de recuperación de la neutropenia, que se manifiesta clínicamente como un absceso hepático (fiebre, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, y elevación de fosfatadas alcalinas) que no responde al tratamiento antibiótico (28). La biopsia hepática dirigida a las lesiones focales identificados mediante ecografía permite identificar pseudohifas de *Candida* en el seno de una reacción granulomatosa (29).

Una forma con afectación hepática especial es la de la tricoleucemia. Las células leucémicas son de un tamaño uniforme y se caracterizan por núcleos indentados y un halo claro citoplasmático. Se localizan en espacios porta y en sinusoides. Se tiñen con fosfatasa ácida tartrato resistente y son CD123 positivas (30). Se disponen en los sinusoides formando unas lesiones angiomatoides seudopelióticas características, llenas de células peludas y hematíes (31) (Fig. 205).

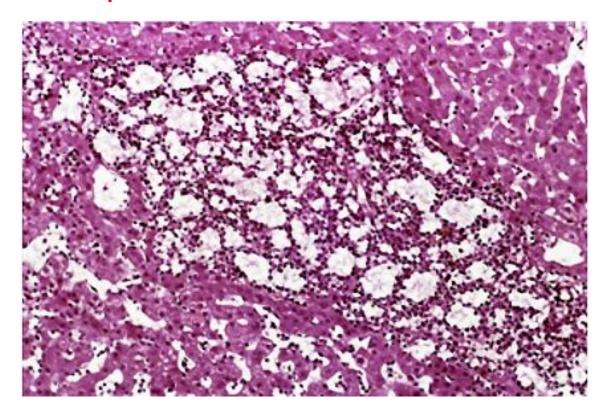


Figura 205. Tricoleucemia

<u>Mieloma</u>. La afectación hepática puede consistir en una infiltración sinusoidal difusa por células plasmáticas atípicas con infiltración de los espacios porta o en forma de nódulos grandes de carácter tumoral, formados por células plasmáticas (Fig. 206). En algunos pacientes puede haber depósito de amiloide o de cadenas ligeras.

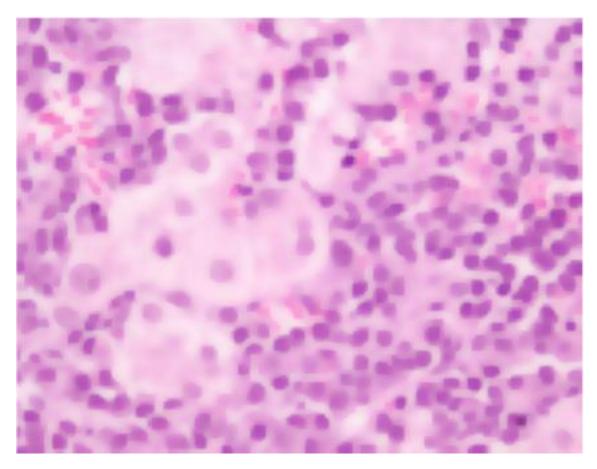


Figura 206. Mieloma

<u>Policitemia vera (PV)</u>. La afectación hepática más específica de la PV es el síndrome de Budd-Chiari, que a veces es la primera manifestación de la enfermedad hematológica.

Metaplasia mieloide (MM). La afectación hepática en la MM es muy frecuente (> 90 % de los pacientes), y se manifiesta como una hematopoyesis extramedular. En las etapas iniciales los focos de hematopoyesis se localizan en los sinusoides, y en las avanzadas afectan también los espacios porta (32). Usualmente se identifican elementos de las tres series celulares, siendo los más frecuentes y fáciles de detectar los megacariocitos, que a menudo poseen un aspecto displásico (Fig. 159). Con frecuencia se asocian a dilatación sinusoidal. Entre el 30 y 40 % de casos se aprecia un refuerzo de la trama reticulínica, atribuido a algún factor liberado por los megacariocitos que estimula las células estrelladas de los espacios de Disse (33). Algunos pacientes sometidos a esplenectomía desarrollan un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave después de la cirugía (34).

<u>Mastocitosis</u>. La afectación hepática es frecuente (60 – 70 % de pacientes), pero generalmente subclínica. Se expresa en forma de hepatoesplenomegalia, debida a la infiltración de ambos órganos por mastocitos, y elevación de enzimas hepáticos (35). En el hígado se expresa en formas de focos granulomatoides pequeños con mastocitos en los espacios porta y en los sinusoides, junto con

linfocitos y eosinófilos. Su identificación en la preparaciones teñidas con HE es difícil, y debe recurrirse a teñirlos con anti CD68 o anti CD117 (36). En dos tercios de los casos se observa fibrosis portal, que se correlaciona con el grado de depósito de mastocitos (35).

En algunos casos la afectación hepática en una mastocitosis se ha manifestado en forma de hipertensión portal, atribuida a la infiltración por mastocitos y a una fibrosis sinusoidal o a una hiperplasia nodular regenerativa (37) y en algunos otros ha debutado como una ictericia febril o con un cuadro de insuficiencia hepática aguda (38).

Enfermedades histiocitarias

<u>Síndrome de activación macrofágica (síndrome hemafagocítico).</u> Se trata de una enfermedad de la regulación inmune consistente en una actividad deprimida o ausente de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK, con una hiperactivación de los macrófagos determinada por citoquinas liberadas por linfocitos T. Histologicamente se caracteriza por una infiltración multisistémica por histiocitos que no poseen carácter neoplásico y fagocitan hematíes y clínicamente por una serie de manifestaciones debidas a las citoquinas liberadas por linfocitos T y macrófagos (Tabla 3) (39). Puede ocurrir en distintas situaciones, como enfermedades infecciosas, estados de inmunodeficiencia, neoplasias, y enfermedades autoinmunes.

Tabla 3. Características clínicas del síndrome de activación macrofágica (40).

Fiebre elevada (constante)

Fatiga (constante)

Ictericia (muy frecuente)

Adenopatias

Hepatoesplenomegalia (mayoría de casos)

Disfunción hepática (2/3 de los casos)

Pancitopenia

Hiperferritinemia

Hipertrigliceridemia

La alteración de las pruebas hepáticas es en forma de elevación de los enzimas de citolisis y de colestasis, y a veces es la primera manifestación de la enfermedad (41).

La alteración más característica en el examen de la biopsia hepática es la eritrofagocitosis en células de Kupffer hiperplásicas y en otros macrófagos, que se pueden identificar mediante anticuerpos antitriptasa o con antiCD117 (Fig.160), asociada a dilatación sinusoidal. No es rara la presencia de grasa y de hemosiderina, pero la arquitectura hepática está conservada (40).

En algunos casos la enfermedad se manifiesta inicialmente como una hepatitis aguda febril con colestasis y en la histología hepática destacaba el daño del

epitelio de los conductos biliares interlobulillares, que progresaba a ductopenia (41).

<u>Enfermedad de Rosai-Dorfman</u>. Es una rara enfermedad de los histiocitos de causa no conocida, más frecuente en niños que en adultos. Cursa con fiebre, síntomas respiratorios, leucocitosis y a veces anemia. En los espacios porta hay un infiltrado de histiocitos grandes, con citoplasma claro y núcleos irregulares, acompañados de algunos linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas. La tinción con CD100 y CD68 es positiva (42).

<u>Histiocitosis de células de Langherans</u>. Es una enfermedad sistémica infantil que afecta a menudo la vía biliar y se manifiesta como una colestasis parecida a la colangitis esclerosante primaria. La biopsia hepática muestra células de Langherans que destruyen los conductos biliares o formando agregados en los lobulillos y los espacios porta que simulan granulomas, acompañadas de eosinófilos. Estas células se tiñen con CD 1ª y S100 (43).

Trasplante de células hematopoyéticas.

La afectación hepática oscila entre el 50 y el 70 % de los pacientes que han recibido un trasplante de células hematopoyéticas (TCH), y entre un 4 y un 15 % de los casos es causa del fallecimiento del paciente. Aunque con frecuencia puede alcanzarse el diagnóstico clínico de la causa del daño hepático, la biopsia hepática es muy útil, puesto que llega a inducir una modificación del tratamiento propuesto hasta en un tercio de los casos (44). En la tabla 4 se señalan los tipos de daño hepático asociados al TCH.

Tabla 4. Trastornos hepáticos asociados al TCH

Reactivación de la hepatitis B

Enfermedad del injerto contra el huésped (aguda o crónica)
Síndrome de obstrucción intestinal (enfermedad veno-oclusiva)
Hígado de sepsis
Hepatitis tóxica
Infecciones oportunistas, bacterianas, fúngicas, víricas
Sobrecarga de hierro

Enfermedad del injerto contra el huésped. Es debida al ataque de las células inmunes del donante al hígado del receptor. La forma aguda, que es la de observación más frecuente, suele ocurrir entre 3 y 8 semanas después de efectuado el trasplante, en coincidencia con afectación intestinal y de la piel, pero también sin ella. Se expresa analíticamente como una colestasis, generalmente ictérica, acompañada de moderada elevación de las transaminasas.

Histológicamente se caracteriza por un daño del epitelio de los conductos biliares interlobulillares, consistente en irregularidad del epitelio, pleomorfismo nuclear, vacuolización del citoplasma y eosinofília citoplasmática. A veces hay infiltración de la pared del conducto por linfocitos. Existe un infiltrado celular moderado. En

los lobulillos puede verse colestasis con poco o nulo daño hepatocelular. Excepcionalmente se puede presentar como una hepatitis aguda, cuyo substrato histológico es una inflamación lobulillar, asociada a las alteraciones de los CBIL (45).

La forma crónica es una complicación grave que puede aparecer a partir del tercer mes del trasplante, a menudo después de un episodio de enfermedad aguda del injerto contra el huésped. Se manifiesta clínicamente como una colestasis crónica. Histológicamente se caracteriza por la existencia de desaparición de los conductos biliares interlobulillares. En las etapas iniciales del cuadro se pueden ver conductos con notables anomalías degenerativas del epitelio. En etapas más avanzadas pueden verse grados variables de fibrosis portal y periportal de tipo biliar.

La plaquetopenia que presentan los pacientes con TMO en las primeras semanas dificulta la obtención de biopsias hepáticas percutáneas, lo que obliga a utilizar la vía transyugular, que adolece del inconveniente de obtener especímenes pequeños, que contienen pocos espacios porta (46).

Sindrome de obstrucción sinusoidal (SOS). El término SOS substituye al de enfermedad veno-oclusiva tradicional, ya que el daño fundamental se da en los sinusoides más que en la vénulas, que pueden estar patentes en el 25 % de los casos fatales (44). Se atribuye esta lesión en los pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea a la quimioradiación administrada para el buen acomodamiento del injerto. Consiste en una lesión del endotelio de sinusoides y venas centrolobulillares, que se sigue de la obliteración de las luces vasculares por restos celulares, hematíes y material colágeno laxo, que obstruye el flujo sanguíneo, y causa una necrosis anóxica de los hepatocitos de las áreas centrolobulillares con extravasación de hematíes (Fig.37).

En su forma grave ocurre en un 7 % de los trasplantes de médula, y se manifiesta en las primeras semanas en forma de ictericia, hepatomegalia dolorosa y ascitis en los casos más floridos.

<u>Infecciones oportunistas</u>. Se trata de infecciones fúngicas y bacterianas. Estas últimas pueden causar una colestasis asociada a colestasis colangiolar (47).

<u>Sobrecarga de hierro</u>. El depósito de hemosiderina es muy frecuente en las biopsias hepáticas efectuadas en pacientes con trasplante de médula ósea, y generalmente está asociado a otras lesiones. Es debido a las transfusiones sanguíneas recibidas, a la que contribuye el aumento de la absorción de hierro intestinal por eritropoyesis ineficaz (48).

<u>Reactivación de una hepatitis B</u>. La reactivación de una infección latente por el virus de la hepatitis B (VHB) puede ocurrir en cualquier enfermedad hematológica tratada con quimioterapia o con anticuerpos monoclonales. Se manifiesta como una hepatitis aguda, usualmente con negatividad de IgM anti HBc. La biopsia

hepática muestra además de lesiones necroinflamatorias de intensidad variable, una marcada positividad de HBcAg mediante tinción con anti HBc (49).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 483-9.
- 2. Bozkaya H, Yurdaydin C, Toruner M et al. Remission of severe aplastic anemia associated with hepatitis B virus infection after viral clearance: potential role of lamivudine. Dig Dis Sci, 2002; 47: 1782-5.
- 3. <u>Gruber A</u>, <u>Grillner L</u>, <u>Norder H</u> et al. Severe aplastic anemia associated with seronegative community-acquired hepatitis C virus infection. Ann Hematol, 1993; 66: 157-9.
- 4. Langnas AN, Markin RS, Cattral MS, Naides SJ. <u>Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia.</u>. Hepatology. 1995; 22: 1661-5.
- 5. Pol S, Driss F, Devergie A, Brechot C, et al. Is hepatitis C virus involved in hepatitis-associated aplastic anemia?. Ann Intern Med. 1990; 113: 435-7.
- 6. <u>Hibbs JR</u>, <u>Frickhofen N</u>, <u>Rosenfeld SJ</u>. Aplastic anemia and viral hepatitis. Non-A, Non-B, Non-C? JAMA. 1992; 267: 2051-4.
- 7. Carreras E, Rozman C, Rodés J, Bruguera M, et al. <u>Functional cholestasis</u> <u>associated with Hodgkin's disease</u>. Med Clin (Barc). 1987; 89: 43-9.
- 8. Carniro de Medeiros B, Lacerda MA, Queiroz Telles JE et al. Cholestasis secondary to Hodgkin's disease: report of 2 cases of vanishing bile duct syndrome. Haematologica, 1998; 83: 1038-40.
- 9. Cervantes F, Briones M, Bruguera M et al. Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients. Ann Hematol, 1996; 72: 357-60.
- 10. Treewby PN, Portman B, Brinkley DM, Williams R. Liver disease as presenting manifestation of Hodgkin's disease. Quart J Med, 1979; 189: 1347-50.
- 11. Mrzljak A, Gasparov S, Kardum-Skelin I et al. Febrile cholestatic disease as an initial presentation of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. World J Gastroenterol, 2010; 16: 4491-3.
- 12. Leeuwenburgh I, Lugtenburg EP, Van Buuren HR et al. Severe jaundice, due to vanishing bile duct syndrome, as presenting symptom of Hodgkin's lymphoma, fully reversible after chemotherapy. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008; 20: 145-7.
- 13. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M et al. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999; 11: 1055-9.
- 14. Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. Hepatology, 1993; 17: 70-7.

- 15. Warner AS, Whitcomb FF. Extrahepatic Hodgkin's disease and cholestasis. Am J Gastroenterol, 1994; 89: 940 1.
- 16. Bruguera M, Caballero T, Carreras E et al. <u>Hepatic sinusoidal dilatation in Hodgkin's disease</u>. Liver. 1987; 7: 76-80.
- 17. Bhaskar KVS, Joshi K, Banerjee CK et al. Peliosis hepatis in Hodgkin's disease: an infrequent association. Am J Gastroenterol, 1990; 85: 628-9.
- 18. Kadin ME, Donaldson SS, Dorfman RF. <u>Isolated granulomas in Hodgkin's disease.</u>. N Engl J Med. 1970; 283: 859-61.
- 19. Lohse AWE, Dienes HP, Wölfel T et al. Veno-occlusive disease of the liver in Hodgkin's disease prior to and resolution following chemotherapy. J Hepatol, 1995; 22: 378.
- 20. <u>Voigt JJ</u>, <u>Vinel JP</u>, <u>Caverivière P</u>, <u>Pradère B</u>, <u>Chittal S</u>, <u>al Saati T</u>, et al. Immunochemical diagnosis of hepatic localizations in malignant lymphoid hematologic diseases. Study of 80 cases. Gastroenterol Clin Biol, 1989; 13: 343-52.
- 21. Salo J, Nomdedeu B, Bruguera M, et al. Acute liver failure due to non-Hodgkin lymphoma. Am. J Gastroenterol, 1993; 88: 774-6.
- 22. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP et al. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. Hepatology, 1983; 3: 428-32.
- 23. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE et al. Acute liver failure due to lymphoma. A diagnostic concern when considering liver transplantation. Dig Dis Sci, 1994; 39: 1351-8.
- 24. Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stenenson M et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. Blood, 1996; 88: 4265-74.
- 25. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. Blood, 2003; 102: 4261-9.
- 26. Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P. Hepatosplenic and other gammadelta T-cell lymphomas. Am J Clin Pathol, 2007; 127: 869-80.
- 27. <u>Salhany KE</u>, <u>Feldman M</u>, <u>Kahn MJ</u> et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: ultrastructural, immunophenotypic, and functional evidence for cytotoxic T lymphocyte differentiation. <u>Hum Pathol.</u> 1997; 28: 674-85.
- 28. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. Ann Intern Med, 1988; 108: 88-100.
- 29. Bladé J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Chronic systemic candidiasis in acute leukemia. <u>Ann Hematol.</u> 1992; 64: 240-4.
- 30. Hoyer JD, Li CY, Yam LT, Hanson CA, Kurtin PJ Immunohistochemical demonstration of acid phosphatase isoenzyme 5 (tartrate-resistant) in paraffin sections of hairy cell leukemia and other hematologic disorders. Am J Clin Pathol., 1997; 108: 308-15.

- 31. Roquet ML, Zafrani ES, Farcet JP. Histopathological lesions of the liver in hairy cell leukemia: a report of 14 cases. Hepatology, 1985; 5: 496-500.
- 32. Pereira A, Bruguera M, Cervantes F, Rozman C. Liver involvement at diagnosis of primary myelofibrosis: a clinicopathological study of twenty-two cases. Eur J Hematol, 1988; 40: 355-6.
- 33. Wanless IR, Peterson P, Das A, et al. <u>Hepatic vascular disease and portal</u> <u>hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy.</u> Hepatology, 1990; 12: 1166-74
- 34. López-Guillermo A, Cervantes F, Bruguera M, et al. <u>Liver dysfunction following</u> <u>splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients.</u> Acta Haematol. 1991; 85: 184-8.
- 35. Mican JM, Di Bisceglie AM, Fong T-L et al. Hepatic involvement in mastocytosis: Clinicopathologic correlations in 41 cases. Hepatology, 1995; 22: 1163-70.
- 36. Natkunam Y, Rouse RV. <u>Utility of paraffin section immunohistochemistry for C-KIT (CD117) in the differential diagnosis of systemic mast cell disease involving the bone marrow.</u> Am J Surg Pathol. 2000 ;24: 81-91
- 37. Narayanan MN, Liu Yin JA, Azzawi S, Warnes TW, Turck WP. Portal hypertension and ascites in systemic mastocytosis. Postgrad Med J. 1989; 65: 394-6.
- 38. Wendum D, Prevot S, Poujol-Robert A et al. Mastocytose systemique avec atteinte hépatique révélatrice. Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28: 80-3.
- 39. Laroche C, Ziol M, Zidi S et al. Syndrome d'activation macrophagique. Atteinte hépatique au cours du syndrome d'activation macrophagique. Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31: 959-66.
- 40. Kerguenec de, C, Hillaire S, Molinié V et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: A study of 30 cases. Am J Gastroenterol, 2001; 906: 852-7.
- 41. Bihl F, Emmenegger U Reichen J, et al,. Macrophage activating syndrome is associated with lobular hepatitis and severe bile duct injury with cholestasis J. Hepatol, 2006; 44: 1208-12.
- 42. See comment in PubMed Commons below<u>Lauwers GY</u>, <u>Perez-Atayde A</u>, <u>Dorfman RF</u>, <u>Rosai J</u>.The digestive system manifestations of Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy): review of 11 cases. <u>Hum Pathol.</u> 2000; 31: 380-5.
- 43. Abdallah M, Généreau T, Donadieu J, et al <u>Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults.</u> Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011; 35: 475-
- 44. McDonald GB. Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation. Best Pract Res Clin Hematol, 2006; 19: 341-52.
- 45. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA et al. Hepatitis variant of graft-versus-host-disease after donor lymphocytic infusion. Blood, 2002; 100: 3903-7.

- 46. Carreras E, Grañena A, Navasa M et al. Transjugular liver biopsy in BMT. Bone Marrow Transplant, 1993; 11: 21-6.
- 47. Lefkowitch JH. <u>Bile ductular cholestasis: an ominous histopathologic sign related</u> to sepsis and "cholangitis lenta". Hum Pathol. 1982; 13: 19-24.
- 48. Sat GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN et al. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated?. BMT, 2008; 42: 461-7.
- 49. Kim HY, Kim W <u>Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection:</u> updates in 2013. World J Gastroenterol. 2014;20: 14581-8

PACIENTE CON ENFERMEDAD CARDIACA

Introducción

Los pacientes con enfermedad cardiaca pueden presentar alteraciones morfológicas y clínicas de enfermedad hepática, ya sea como consecuencia de insuficiencia cardiaca derecha, que se expresa como un hígado congestivo, o como consecuencia de una insuficiencia cardiaca izquierda, que se expresa histológicamente como una lesión isquémica (Tabla 1).

Patrón	Lesión histológica	Causas
Congestión	Dilatación centrolobulillar,	Cor pulmonale
	con o sin congestión	Miocardiopatia
	En las formas severas necrosis	Estenosis mitral
	hemorrágica CL En las formas crónicas fibrosis centrolobulillar	Pericarditis constrictiva
		Infarto agudo miocardio
Isquemia	Necrosis en zona 3 (a veces en zona 2)	Shock Fibrilación auricular
	No inflamación (a veces algunos	Hipoxemia
	polinucleares) Macrófagos con ceroide	Cardioversión

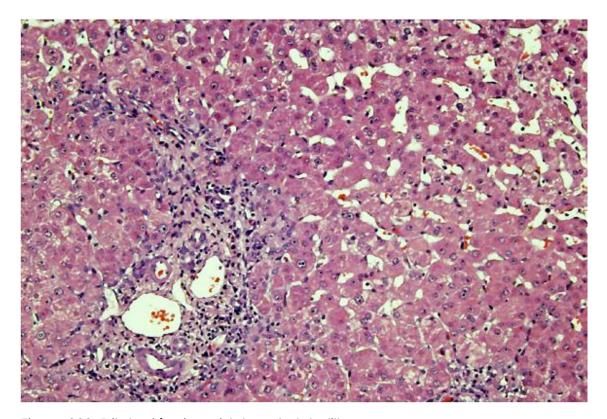


Figura 208. Dilatación sinusoidal centrolobulillar

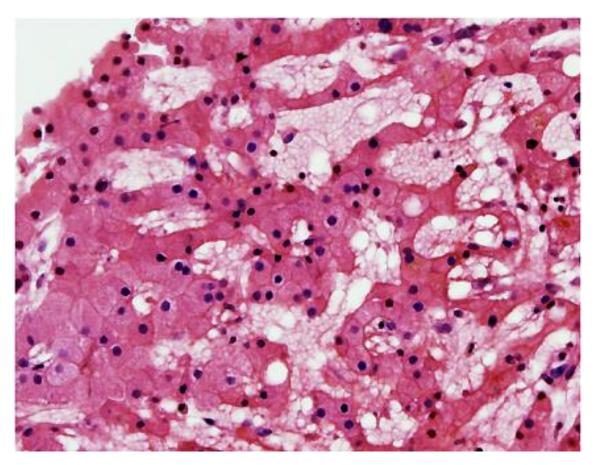


Figura 209. Congestión centrolobulillar

Las lesiones de carácter isquémico cursan como una hepatitis aguda, a veces de carácter fulminante (1), con elevación marcada de las transaminasas y de las LDH (2), generalmente precedida de un episodio de hipotensión o de una fibrilación auricular, e inciden preferentemente en pacientes con una cardiopatía preexistente, responsable de una congestión venosa del hígado normalmente latente (3). La elevación de las transaminasas puede ser de 20 veces o más los valores normales y regresa a la normalidad en 7 – 10 días si se ha corregido la inestabilidad hemodinámica. La elevación de la LDH es notable y ayuda a sospechar el diagnóstico de hepatitis isquémica, ya que no es de tanta magnitud en las hepatitis víricas.

Las lesiones de carácter congestivo tienen una expresión clínica más variada, con alguna o todas las manifestaciones siguientes dolor en hipocondrio derecho, colestasis bioquímica o ictericia, asociados generalmente a edema de extremidades inferiores y a ingurgitación yugular, que son datos que ayudan a sospechar el diagnóstico.de hígado congestivo.

Cuando predominan los signos clínicos de enfermedad cardiaca el diagnóstico etiológico de la alteración hepática no plantea problemas, por lo que no se efectúa biopsia hepática en estos casos. Sin embargo, a veces la expresión del daño hepático parece desproporcionada al problema cardiológico, por ejemplo,

en forma de ictericia o de una elevación enzimática muy acentuada, y la indicación de biopsia hepática no es excepcional. A veces el reconocimiento de una enfermedad cardiaca que ha pasado inadvertida clínicamente, se efectúa después del examen de una biopsia hepática practicada en un paciente que se presenta como afecto de una enfermedad hepática de causa poco clara.

En algunas circunstancias la enfermedad hepática y cardiaca de un paciente puede ser debida a la misma causa, como en el caso de las hemocromatosis juveniles, que cursan con un depósito masivo de hierro en ambos órganos (4), o en el caso de la amiloidosis (5).

Sistemática diagnóstica

En un paciente con alteración hepática y clínica de insuficiencia cardiaca. El examen de la biopsia hepática solo debería hacerse, en caso de duda diagnóstica, con la intención de comprobar si hay signos de obstáculo al drenaje venoso hepático, tales como dilatación sinusoidal (cuando el obstáculo es leve) (Fig. 208), congestión pasiva (si es más intenso) (Fig. 209) o fibrosis de las zonas centrolobulillares (si el problema es de larga evolución y para asegurar que no existen alteraciones histológicas que sugieran otra etiología del daño hepático.

Debe tenerse presente que la dilatación sinusoidal en el hígado congestivo es de distribución centrolobulillar, mientras que, en las demás causas de dilatación sinusoidal, esta tiene una distribución topográfica irregular (<u>Dilatación sinusoidal y peliosis hepatis</u>).

El hallazgo de hemosiderosis o de un depósito de substancia amiloide en el hígado de un paciente con insuficiencia cardiaca sugeriría que ésta es debida a una hemocromatosis primaria o a una amiloidosis, respectivamente. Las demás alteraciones histológicas que se pueden ver en la biopsia hepática de un paciente cardiaco no deben interpretarse como secundarias al fallo cardiaco sino a otra etiología.

Ante una biopsia con signos de isquemia centrolobulillar. La isquemia hepática se manifiesta histológicamente como una necrosis coagulativa de las áreas centrolobulillares (Fig. 97). El término hepatitis isquémica que se utiliza habitualmente para designar esta lesión se explica porque cursa con inicio agudo y notable elevación de las transaminasas, similar a las hepatitis agudas, pero es inapropiado puesto que las lesiones isquémicas no muestran inflamación.

La causa más corriente de las lesiones de isquemia es la hipoperfusión del hígado por una reducción brusca del gasto cardiaco en caso de shock (6) o de hipotensión mantenida, que a menudo inciden sobre un fondo de insuficiencia cardiaca derecha previa (7). En otros casos la isquemia es debida a hipoxia, causada exacerbación de insuficiencia respiratoria (8) o al síndrome de apnea

del sueño (9). Idénticas lesiones histológicas se observan en casos de golpe de calor (10,11), toxicidad por paracetamol, cocaina (12) o A. phalloides.

En la tabla 2 se indican las causas más corrientes de las lesiones de necrosis coagulativa centrolobulillar, ya sea debida a isquemia o a toxicidad directa.

Tabla 2. Circunstancias clínicas asociadas a una necrosis coagulativa centrolobulillar

Isquemia

Fallo cardiaco izquierdo agudo, por shock

Arritmia completa por fibrilación auricular

Exacerbación de una insuficiencia respiratoria crónica

Síndrome de la apnea del sueño

Golpe de calor

Cardioversión

Toxicidad

Hepatitis tóxica por paracetamol

Toxicidad por Amanita phalloides

Intoxicación aguda por cocaina

BIBLIOGRAFIA

- 1. Cohen JA, Kaplan MM. Left-sided heart failure presenting as hepatitis. Gastroenterology, 1978; 74: 49-52.
- 2. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. Am J Gastroenterol, 1993; 87: 831 6.
- 3. Mohacsi P, Meier B. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure. J Hepatol, 1994; 21: 693-5.
- 4. <u>Cherfane C</u>, <u>Lee P</u>, <u>Guerin L</u>, <u>Brown K</u>. A late presentation of a fatal disease: juvenile hemochromatosis. <u>Case Rep Med.</u> 2013:875093. doi: 10.1155/2013/875093. Epub 2013 Sep 11.
- 5. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. Am Heart J, 2000; 140: 111-20.
- 6. <u>Seeto RK</u>, <u>Fenn B</u>, <u>Rockey DC</u>. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. <u>Am J Med.</u> 2000; 109: 109-13.
- 7. Moriel M, Morali G, Rosenmann E et al. Cardioversion-induced ischaemic hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001; 13: 1481-3.
- 8. Henrion J, Minette P, Colin L et al. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: A case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases. Hepatology, 1999; 29: 427-33.
- 9. Mathurin P, Durand F, Ganne N et al. Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. Gastroenterology, 1995; 109: 1682-4.
- 10. Hassanein T, Razack A, Gavaler JS, Van Thiel DH. Heatstroke: Its clinical and pathological presentation, with particular attention to the liver. Am J Gastroenterol, 1992; 87: 1382-9.

- 11. <u>Sort P</u>, <u>Mas A</u>, <u>Salmeron JM</u>, <u>Bruguera M</u>, <u>Rodés J</u>. Recurrent liver involvement in heatstroke. Liver. 1996; 16: 335-7.
- 12. Wanless I, Dore S, Histopathology of cocaine hepatotoxicity. Report of four patients. Gastroenterology, 1990; 98: 497-501.

PACIENTES CON ENFERMEDADES INTESTINALES

Varias enfermedades gastrointestinales pueden asociarse a manifestaciones de enfermedad hepática, como la celiaca, la enfermedad de Whipple, la gastroenteritis eosinofílica y la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque la afectación hepática suele descubrirse al mismo tiempo que la enfermedad digestiva, en algunas ocasiones ésta es poco expresiva y se reconoce antes en forma de una afectación hepática, que eventualmente puede conducir al diagnóstico de la enfermedad intestinal.

Celiaquia.

Esto es lo que ocurre en el caso de la celiaquía, que no raramente presenta como primera alteración identificable una elevación sostenida de las transaminasas (1-3). La biopsia hepática en estos casos muestra lesiones inespecíficas en la mayoría de los casos como grasa o inflamación portal discreta, pero en algunos casos se asocia con cirrosis (4). La dieta sin gluten normaliza las transaminasas. Si no lo consigue debe averiguarse si el paciente sigue correctamente la dieta o deberá buscarse otra explicación de la hipertransaminasemia. En este caso deberá reexaminarse la biopsia hepática por si se hallan lesiones que pueden sugerir otro diagnóstico.

Enfermedad de Whipple

Es una enfermedad intestinal, con numerosas manifestaciones sistémicas que en ocasiones poseen más relevancia clínica que los síntomas digestivos, diarrea y dolor abdominal. Algunos casos presentan granulomas epitelioides en el hígado, habitualmente sin que contengan el agente etiológico (5). En algunos casos se pueden ver bacilos en el interior de un granuloma (6), o más frecuentemente en el interior de macrófagos espumosos en los espacios porta, que se tiñen con PAS y son diastasa resistentes.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Algunas enfermedades hepáticas y biliares constituyen manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La frecuencia de estas manifestaciones y su curso clínico son independientes de la actividad de la EII. En la Tabla 1 se enumeran estas enfermedades, señalando su frecuencia relativa en la colitis ulcerosa (CU) y en la enfermedad de Crohn (EC).

Algunas de estas manifestaciones extraintestinales son debidas a la misma patogenia que la Ell, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la colangitis de pequeños conductos. Otras son la consecuencia de la inflamación crónica y la gravedad de la enfermedad intestinal, como la colelitiasis y la trombosis portal, y otras están en relación con los medicamentos utilizados en el tratamiento de la Ell (7).

En este capítulo únicamente haremos mención de las que se asocian con alteraciones histológicas del hígado que pueden ser identificadas en una biopsia hepática

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Más frecuentes	Colangitis esclerosante primaria Colangitis esclerosante de pequeños conductos Esteatosis	Litiasis biliar Hepatitis tóxica Esteatosis
Menos frecuentes	Hepatitis autoinmune / CEP Litiasis biliar Hepatitis tóxica	Trombosis porta
Infrecuentes	Absceso hepático	Trombosis portal Granulomas hepático

Colangitis esclerosante primaria. Consiste en una lesión inflamatoria de las vías biliares intra y extrahepáticas que se manifiesta como una colestasis progresiva, que culmina en una fibrosis obliterativa con destrucción de la vía biliar, y conduce a la cirrosis y a la insuficiencia hepática. Entre el 1.4 y el 7.5 % de los pacientes con Ell desarrollan colangiocarcinoma en algún momento de la evolución de esta enfermedad, con mayor prevalencia en la CU que en la EC. La biopsia hepática no constituye una indicación ya que puede obtenerse el diagnóstico mediante colangio-resonancia (8).

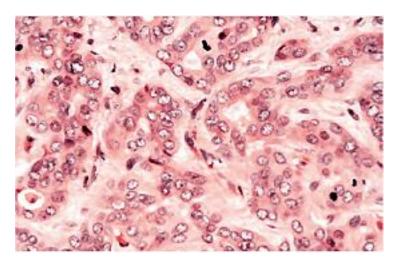


Figura 210. Colangiocarcinoma

Colangitis esclerosante de pequeños conductos. Es una variedad de la CEP en la que no se afecta la vía biliar principal y por tanto no puede ser reconocida en los métodos de imagen (9). En el pasado se denominó pericolangitis. Cursa con elevación de los enzimas de colestasis y no comporta el riesgo de colangiocarcinoma. Su diagnóstico solo puede obtenerse mediante biopsia hepática (Fig. 210). Histológicamente se expresa como una reacción inflamatoria y destructiva de los conductos biliares interlobulillares y septales, acompañado de reacción inflamatoria de los espacios porta.

Síndrome de superposición hepatitis autoinmune/Colangitis esclerosante. Ocurre de modo casi exclusivo en la infancia y se manifiesta por la combinación de las lesiones de la hepatitis autoinmune (Hepatitis crónica) y los de una colangitis esclerosante solo en pacientes con CU (10).

Hepatitis tóxica. Se han descrito casos de hepatitis causada por sulfasalazina, en forma de una reacción de hipersensibilidad, por azatioprina en forma de enfermedad venooclusiva, por metotrexate, en forma de esteatosis y fibrosis sinusoidal, y por agentes biológicos, como el infliximab y el adalimumab (11,12), que además pueden causar una reactivación del virus de la hepatitis B si se administra en un portador de este virus en fase inactiva

Granulomas hepáticos. Son infrecuentes (menos del 1 % de pacientes). Pueden estar en relación con la medicación, especialmente la sulfasalazina, o con la enfermedad de Crohn (13). No poseen ninguna particularidad diagnóstica (<u>Granulomas</u>).

Esteatosis. Es bastante frecuente, ya que se aprecia en un tercio de los pacientes cuando se examinan con ecografía abdominal.

Sistemática diagnóstica

Cuando se examina la biopsia hepática de un paciente con EDII debe plantearse en primer lugar si la afectación hepática que ha determinado la indicación de la biopsia está en relación directa o indirecta con la EII, o si se trata de una enfermedad hepática no relacionada con la EII.

El patólogo debe tratar de reconocer en primer lugar si existen cambios que sean diagnósticos, sugestivos o compatibles con una colangitis esclerosante. Con el examen de la biopsia hepática no puede establecerse la distinción entre la forma común o la que afecta a los pequeños conductos. Tanto en un caso como en el otro se observa una elevación de los enzimas de colestasis. Debe tenerse en cuenta que la elevación de los enzimas de colestasis podría ser causado por granulomas, que pueden no estar incluidos en el espécimen que se examina.

Si en una biopsia se aprecian cambios en los conductos biliares interlobulillares o septales que harán pensar en una colangitis esclerosante y al mismo tiempo se aprecia una reacción inflamatoria de los espacios porta rico en células plasmáticas hay que considerar la posibilidad de un síndrome de sobreposición si se trata de un paciente infantil (14)

En los pacientes que están en tratamiento farmacológico es importante apreciar si los cambios de la biopsia son compatibles con una hepatopatia tóxica (Hepatopía en paciente en tratamiento farmacológico)

BIBLIOGRAFIA

- Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, et al. <u>Factors that contribute</u> to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 804-810.
- 2. González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, et al.
 Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease.
 Am J Gastroenterol. 1999; 94: 1095-7.
- 3. Vajro P, Paolella G, Pisano P, Maggiore G. <u>Hypertransaminasemia and coeliac disease</u>. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35: 202-3.
- 4. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, et al. <u>Prevalence of celiac</u> disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. J Hepatol. 2014; 61: 558-63.
- 5. <u>Saint-Marc Girardin MF</u>, <u>Zafrani ES</u>, et al. Hepatic granulomas in Whipple's disease. <u>Gastroenterology</u>. 1984; 86: 753-6.
- 6. <u>Lévy S</u>, <u>Degott C</u>, <u>Redondo A</u>, et al. Acute intracranial hypertension and anicteric cholestasis revealing Whipple's disease without digestive involvement. <u>Gastroenterol Clin Biol.</u> 2001; 25: 100-2.
- 7. Uko V, Thangada S, Radhakrishanan. Liver disorders in inflammatory bowel disease. Gastroenterol ResPract., 2012; **2012**:642923.

- 8. Burak KW, Angulo P., Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis?. Am J Gastroenerol, 2003; 98: 1155 8.
- 9. Ludwig J. <u>Small-duct primary sclerosing cholangitis.</u>Semin Liver Dis. 1991; 11: 11-7.
- 10. Gregorio GV, Portmann B., Karani J et al. Autoimmune hepatitis / sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. Hepatology, 2001; 33: 544-53.
- 11. Uenno S, Tanaka M, Shimamoto et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. Dig Dis Sci. 2005; 50: 163-6.
- 12. Esteve M, Sans F, Gonzalez-Huix F et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut, 2004; 53: 1363-5.
- 13. Callen JP, Soderstrom RM. Granulomatous hepatitis associated with salicylazosulfapyridine therapy. South Med J., 1978; 71: 1159-60.
- 14. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. Fetal Pediatr Pathol. 2014; 33: 202-9