

Histología de la biopsia hepática, enfoque para el clínico

(Histopathology of the liver biopsy, clinical approach)

Fernando Brenes-Pino

Resumen: La biopsia hepática es necesaria para la evaluación de la hepatitis crónica. Su utilidad reside en la valoración del grado de inflamación y fibrosis del paciente con hepatitis crónica. La utilización de un sistema semicuantitativo para la clasificación de las biopsias de hepatitis crónicas es necesaria con el fin de tener parámetros menos subjetivos, y para comparar la evolución ante una potencial terapia. Se establece una puntuación semicuantitativa que determina la graduación y el estadije. Se considera importante tener como mínimo para la valoración de una biopsia hepática, la presencia al menos de 3-5 espacios porta y realizar tinciones de rutina como hematoxilina eosina, tricómico, reticulita y orceina. Se considera básico para la definición de los tratamientos la actividad inflamatoria y el estadio de la fibrosis, apoyando a la parte clínica, bioquímica y de biología molecular del virus de hepatitis B.

Descriptores: hepatitis crónica, biopsia hepática, estadio de fibrosis hepática, hepatitis crónica lobulillar.

Abstract: The hepatic biopsy is necessary for the evaluation of chronic hepatitis. Its usefulness is relies on the assessment of the inflammation degree and fibrosis of the patient with chronic hepatitis. The use of a semi quantitative system for the classification of chronic hepatitis biopsies is necessary to keep less subjective parameters and to compare its evolution for a potential therapy. A semi quantitative score is established to determine the degree and staging. For the assessment of a hepatic biopsy, it is important to get at least 3-5 porta spaces and perform routine tinctions as hematoxylin-eosin, trichromic, reticulite and orcein. This is essential for the definition of treatments, inflammatory activity and fibrosis stage, supporting the clinical, biochemical, and molecular biology parts of the viral burden of the hepatitis B virus.

Key words: chronic hepatitis, hepatic biopsy, hepatic fibrosis stage, chronic lobular hepatitis.

El término de hepatitis crónica con actividad ha sido utilizado en el pasado, sólo para pacientes que tenían una enfermedad hepática conocida por más de seis meses, con los hallazgos histopatológicos clásicos a nivel portal de inflamación, fibrosis, alteración de la zona de interfase portal y lobulillo y necrosis en sacabocado. Esta definición ayudó a definir un límite en los estudios de hepatitis aguda y crónica. Sin embargo, algunos casos de hepatitis aguda autolimitada pueden prolongarse más allá de 6 meses.

La nomenclatura de la hepatitis crónica definió tres grandes grupos, una fue la hepatitis crónica activa, en donde el componente principal era la actividad necrótica e inflamatoria periportal, y se suponía que progresaría hacia cirrosis muy rápidamente. El otro grupo fue la hepatitis crónica persistente, que se definió como presencia de inflamación portal, sin lesión necrótica periportal, la cual debería tener un mejor pronóstico evolutivo. Y por último, la hepatitis crónica lobulillar, en donde el componente inflamatorio y necrótico estaba limitado a la zona trabecular. Poco a poco, esta clasificación fue cayendo en desuso, porque los avances del conocimiento de las hepatitis B y C demostraron que casos definidos inicialmente, como hepatitis crónica persistente, podían desarrollar un estadio final de cirrosis, a pesar de un diagnóstico histopatológico favorable. Por otro lado, se conoce que la hepatitis crónica por virus C es muy leve, y por lo tanto, la clasificación antigua no nos indicaba el pronóstico y la evolución. La aparición de las terapias antivirales, hizo necesario una evaluación más detallada de la severidad de las lesiones por parte de los patólogos para justificar la respuesta clínica e histológica a la terapia antiviral.

Por estas razones, en 1994, el Grupo Internacional de Trabajo, apoyado por los Congresos Mundiales de Gastroenterología, recomendó que la nomenclatura debería ser cambiada por la terminología más simple de “hepatitis crónica”, incluyendo la causa o agente causal si se conocía, agregando el grado de actividad de la hepatitis basados, en el grado de inflamación, necrosis en sacabocados o en puentes (hepatitis de interfase), y el estadio de la fibrosis.

En cuanto al uso de la biopsia, en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hepatitis crónicas, hay opiniones divididas. Sin embargo, la histología continúa jugando un papel central en la valoración de nuevos tratamientos, y es usado por muchos médicos para establecer un diagnóstico y una guía de tratamiento. En el cuadro 1 se definen los usos de la biopsia hepática, aplicados en la hepatitis crónica.

El nuevo esquema de valoración de las hepatitis crónicas no sólo incluye las hepatitis virales y autoinmunes, sino también, a hepatitis crónicas por medicamentos o causas desconocidas, lesiones biliares como cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-antitripsina. A continuación, se definen los

Patólogo. Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/17-20
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

componentes histopatológicos que deben estar incluidos en la valoración semicuantitativa de las biopsias.

Hepatitis de la zona de interfase

La zona de interfase es aquella que comprende el borde del tejido fibroso del espacio porta y las trabéculas de la zona acinar. En esta zona se debe evaluar la presencia de necrosis hepatocelular, aunque, recientemente, se ha enfatizado más en la apoptosis. Esta se puede observar como pérdida de hepatocitos, dejando en su lugar, áreas con espacios vacíos, ya que la corriente de los sinusoides se lleva los hepatocitos dañados. El infiltrado inflamatorio puede ser variable, desde leve hasta muy intenso.

Lesión lobulillar o acinar

Dentro del parénquima hepático hay varios grados de daño hepatocelular e inflamación. Generalmente, se observa necrosis focal, pero también puede haber necrosis confluyente y en puentes. La necrosis focal puede observarse como áreas con pérdida de hepatocitos con infiltración por linfocitos, macrófagos y otras células. La necrosis confluyente se define como un área que cubre el espacio ocupado por cuatro o cinco hepatocitos. La necrosis en puente es aquella en la que hay una gran cantidad de hepatocitos necróticos, comprendiendo áreas que abarcan zonas entre espacio porta y espacio porta, o zonas entre vena hepática terminal y espacio porta.

Puntuación semicuantitativa: graduación y estadiaje

La puntuación de las lesiones en hepatitis crónica es ampliamente usada para evaluar biopsias hepáticas antes de tratamiento, monitorear los efectos de tratamiento y para valorar los efectos de nuevas terapias en pruebas clínicas. Consiste de dos componentes, la graduación y el estadiaje. La graduación se refiere a la puntuación de la lesión necroinflamatoria de una hepatitis, incluyendo los tipos y grados de daño hepatocelular y la localización y extensión del proceso inflamatorio. El estadiaje se refiere a la extensión de

la fibrosis y los cambios estructurales, incluyendo el desarrollo de cirrosis.

La puntuación es semicuantitativa más que cuantitativa, ya que no representan medidas verdaderas. Involucra la valoración subjetiva de las varias características histológicas relevantes en una biopsia, y las puntuaciones asignadas, inevitablemente variarán entre un observador y otro, dependiendo de la experiencia y sesgos. Por esta razón, los puntajes asignados por diferentes observadores, no pueden ser comparados directamente. La manera óptima de realizarlo es hacerlo, en conjunto, entre al menos dos patólogos, con experiencia en patología hepática, al frente de un microscopio de multi-observación.

Requisitos mínimos para la valoración histológica de una biopsia de hígado

Para valorar adecuadamente una biopsia hepática, lo primero que se debe tener es una muestra representativa de hígado. Se ha debatido mucho en cuanto a qué cantidad de tejido se debe tener. En general, se considera que en las hepatitis agudas y crónicas el hígado tiene lesiones difusas, y que la biopsia hepática por aguja es representativa de todo el órgano. Es importante definir cuántos espacios porta se

Cuadro 1. Usos de la biopsia hepática en hepatitis crónicas
<ul style="list-style-type: none"> • Establecer el diagnóstico • Diagnóstico de lesiones incidentales • Valoración de la actividad histológica • Evaluación de los tipos de necrosis • Evaluación de cambios estructurales (estadio) • Claves para la etiología y posibles infecciones agregadas • Valoración inmunohistoquímica de antígenos virales • Monitoreo de las terapias

Cuadro 2. Sistema simplificado de puntuación para valoración de las hepatitis crónicas
<p>1. Grado</p> <p>A. Inflamación portal y hepatitis de la interfase</p> <p>0 Ausente o mínima</p> <p>1 Inflamación portal sin necrosis</p> <p>2 Necrosis leve de la interfase</p> <p>3 Necrosis moderada de la interfase</p> <p>4 Necrosis severa y difusa de la interfase</p>
<p>B. Actividad lobulillar</p> <p>0 Ninguna</p> <p>1 Inflamación lobulillar sin daño hepatocelular</p> <p>2 Necrosis o apoptosis focal</p> <p>3 Necrosis focal severa (necrosis confluyente)</p> <p>4 Daño que incluye necrosis confluyente en puentes</p> <p>2. Estadiaje</p> <p>0 Sin fibrosis</p> <p>1 Fibrosis limitada a los espacios porta</p> <p>2 Septos fibrosis periportales o porta-porta, pero con relaciones vasculares intactas</p> <p>3 Fibrosis con estructura alterada pero sin cirrosis obvia (fibrosis septal, fibrosis en puentes)</p> <p>4 Probable o definitiva cirrosis</p>

están observando, y se considera que cuando hay al menos de tres a cinco de ellos, la muestra es representativa. Se deben hacer de rutina las siguientes tinciones, hematoxilina-eosina para valoración general de la biopsia; tricrómico para fibras colágenas; retículo para valorar arquitectura; orceína para definir fibrosis verdadera versus colapso.

Es importante entonces, utilizar un sistema simple, reproducible y bien definido, con el fin de minimizar las diferencias subjetivas en el sistema de puntaje. El sistema simple propuesto por el Dr. Peter Scheuer cumple estas características y es ampliamente usado tanto en Europa como en Estados Unidos. En el cuadro 2 se definen cada uno de los parámetros por evaluar. Se han propuesto otros sistemas, sin embargo, su complejidad y múltiples parámetros por evaluar no permiten que tengan una aplicación práctica.

Con el fin de que haya menos variabilidad entre observadores, se propone el uso de los siguientes esquemas de estudio. Una vez aplicado el puntaje en la biopsia estudiada, se debe determinar, hasta donde sea posible, la etiología de la hepatitis crónica. Por lo tanto, es conveniente tener acceso a información clínica, incluyendo historia clínica, evolución, sintomatología, exámenes de laboratorio, inmunohistoquímica, serología e imagenología, con el fin de hacer una correlación clínico patológica adecuada para determinar una posible etiología.

Como ejemplo del abordaje semicuantitativo, el diagnóstico de una biopsia se puede escribir de la siguiente manera: hepatitis crónica, con actividad portal leve (2), actividad lobulillar severa (3), en estadio de fibrosis moderada (2), de etiología por virus de la hepatitis C.

Siempre debe tenerse en cuenta que la posibilidad o probabilidad de variación de muestreo puede suceder. Tanto la localización de la biopsia, si es lóbulo derecho o izquierdo, como el tamaño pueden llevar a error. Las muestras de longitud total menor de 20 mm han demostrado no ser consistentes con los hallazgos de muestras de mayor tamaño.

Por lo tanto, el tener conciencia de estos factores, cuidadosos intentos para minimizar la variación, entre observadores y la interpretación de los resultados, deberían asegurar la utilidad continua de la graduación y el estadiaje en la práctica clínica.

Lecturas recomendadas

- Scheuer P.J., Lefkovich J.H. Liver Biopsy Interpretation, 7th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2006
- GastroInternational Working Party Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. Am J Gastroenterol 1994;89:S177-81.

- Paz, MO, Brenes F, Karayiannis P, Jowett TP, Scheuer PJ, Thomas HC. Chronic hepatitis B virus infection. Viral replication and patterns of inflammatory activity: serological, clinical and histological correlations. J Hepatol. 1986; 3: 371-7.
- Salom I, Roman S, Macaya G, Fonseca J, Brenes F, Mora C, Martén A. Revisión retrospectiva de la prevalencia del virus de la hepatitis B in varios grupos de población. Rev Bol Trop 1990; 38: 83-6.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 1991;13: 372-374.

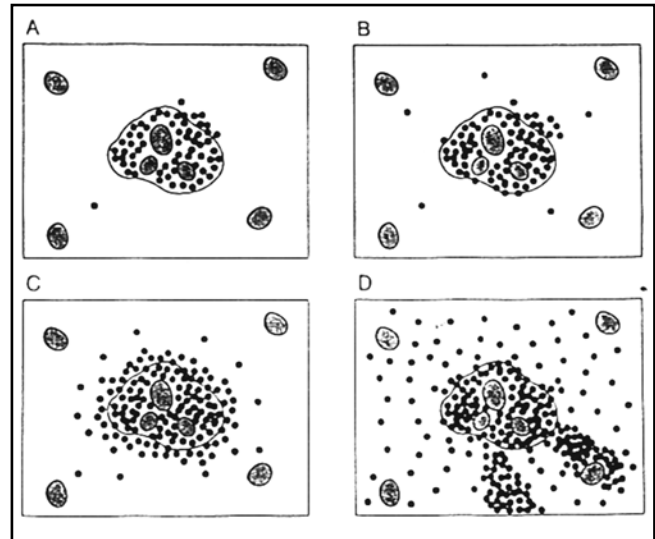


Figura 1. Grado de hepatitis de la interfase. A- Grado 1) inflamación portal leve sin necrosis. B- Grado 2) necrosis leve de la interfase. C- Grado 3) necrosis moderada de la interfase. D- Grado 4) necrosis severa y difusa de la interfase.

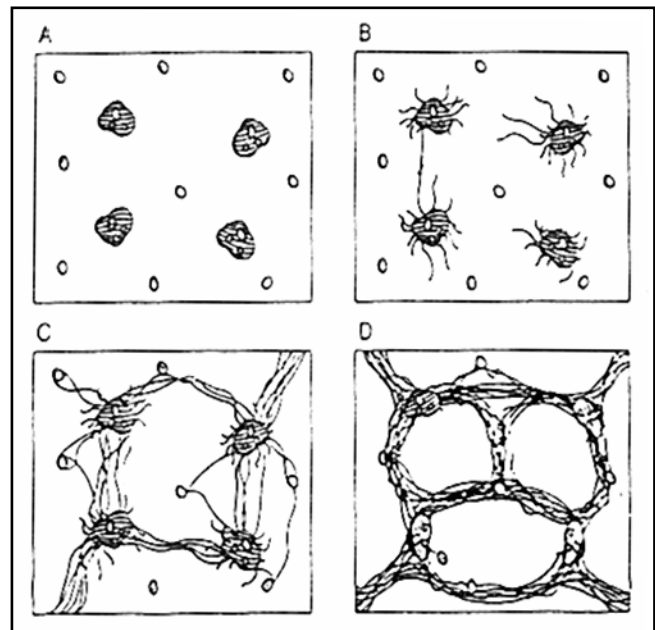


Figura 2. estadiaje A- Estadiaje 1) fibrosis limitada al espacio porta. B-Estadiaje 2) septos fibrosis periportales o porta-porta, pero con relaciones vasculares intactas. C- Estadiaje 3) fibrosis severa en puentes, con estructura alterada. D- Estadiaje 4) probable o definitiva cirrosis.

- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis—an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409–17.
- R A Standish, E Cholongitas, A Dhillon, A K Burroughs, A P Dhillon. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569-78.
- Tsui W. New classification of chronic hepatitis and more. *Adv Anat Pathol* 1996;3:64–70.
- Saadeh S, Cammell G, Carey WD. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Sem Liver Dis*. 2003; 23: 47-58.
- Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Alim Pharmacol Ther* 2004; 20: 249-259.
- Rousset MC, Michalak S, Dupré F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic hepatitis. *Hepatology* 2005; 257-264.
- Guido M, Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 89-97.

Histopatología de cirrosis y hepatocarcinoma por Virus B (Cirrhosis and hepatocarcinoma in HBV)

José A. Ramírez-Corrales

Resumen: Cirrosis por virus B: Se puede detectar en biopsia el antígeno de superficie con tinción de orceína (hepatocitos esmerilados) y por inmunohistoquímica (antígeno de superficie y anticore). Estadios de evolución: a) temprano o incipiente: nódulos no definidos, mucha fibrosis y alteración arquitectural; b) establecido: nódulos rodeados completamente de bandas fibroticas. estadio histológico: a) activo: necrosis e inflamación importante, colestasis; b) Inactivo: poca necrosis o inflamación, hepatocarcinoma: (tipos): trabecular, células claras, adenoides, sólido, escirroso. La inmunohistoquímica ayuda a definir el tipo usando los antígenos hepatocelulares, antígeno carcinoembrionario, citoqueratinas, cromogranina y sinaptofisina.

Descriptores: carcinoma hepatocelular; cirrosis; displasia hepatocelular; hepatocarcinogenesis por virus B.

Abstract: HBV cirrosis: The surface antigen can be detected by biopsy, orcein tinctions (emery hepatocytes), and immunohistochemistry (surface antigen and anticore). Evolution Stages: a) Early or incipient (non-defined nodes, a lot of fibrosis and architectural alteration); b) established (nods completely surrounded by fibrotic bands). Histological

Stages: a) active (main necrosis and inflammation; and cholestasis); b) inactive (little necrosis or inflammation). Types of Hepatocarcinomas: trabecular—clear cells—adenoid—solid—scirrhous. The immunohistochemistry helps to define the type using the hepatocellular antigens, carcinoembryonic antigen, cytokeratin, chromogranins and synapto-physins.

Key words: hepatocellular carcinoma; cirrhosis, hepatocellular dysplasia; hepatocarcinogenesis by hepatitis B virus, emery hepatocytes, immunohistochemistry.

La mayoría de las cirrosis hepáticas se gestan después de hepatitis viral (B,C,D), y la mayor asociación de displasia hepatocelular y hepatocarcinoma se produce con el Virus B. También pueden originarse lesiones pre-malignas y malignas en hígados no-cirróticos (portadores crónicos de Virus B).

Definiciones

Cirrosis: proceso difuso del hígado con transformación del parénquima en nódulos completamente separados y rodeados por tejido fibroso. Los nódulos se producen por hiperplasia regenerativa después del daño hepatocelular.¹

Carcinoma hepatocelular: neoplasia maligna constituida por células que de alguna manera se diferencian como hepatocitos.²

Displasia hepatocelular: Cambio caracterizado por agrandamiento celular (células grandes) o alteración de la relación núcleo/citoplasma (células pequeñas), pleomorfismo nuclear, multinucleación, múltiples nucleolos e hiperromatismo nuclear.

El término “carcinocirrosis” no es adecuado. Se prefiere usar hepatocarcinoma en hígado cirrótico, como son la mayoría de estas neoplasias.

Manejo de la cirrosis

Lo más importante en un paciente con cirrosis es asegurar el diagnóstico y la causa; determinar el estadio de la evolución y el grado de actividad histológica así como la detección de hepatocarcinoma.

Diagnóstico

Procurar una biopsia con la mayor cantidad de tejido posible. Si es por aguja, es conveniente la laparoscopia, que permite valorar el aspecto macroscópico del hígado. Lo ideal es una biopsia quirúrgica en cuña, pero no siempre el paciente es sometido a laparotomía. También es útil la biopsia con aguja fina guiada por ultrasonido.

Métodos no invasivos como determinación serológica de ácido hialurónico combinada con ultrasonido en cirrosis

Patólogo. Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/20-21
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos