

BIOPSIA HEPÁTICA: Como incrementar su valor. Perspectiva de la Hepatología

Milagros Dávalos Moscol*.

Puntos clave

1. Indicaciones para biopsia hepática.
2. Necesidad de datos clínicos para diagnóstico histológico final.
3. Sistema de puntaje para hepatitis crónica.
4. Reporte histológico en formatos de protocolo.
5. Casos especiales: NASH, lesiones focales.

1. Indicaciones para biopsia hepática

"a pesar de los avances en estudios de imágenes y de laboratorio, el estudio histológico de hígado es esencial para el diagnóstico de la mayoría de enfermedades hepáticas..."¹

- * Datos epidemiológicos: p.e. cronicidad en HBV aguda 10% (1974), ahora <5%
- * En casos crónicos con *pousse* de actividad, la biopsia hepática es diagnóstica.
- * En coinfección viral, la biopsia ayuda a identificar el factor predominante.^{2,3}
- * en HAI, muchos casos debutan con cuadro agudo, la biopsia es fundamental.

Indicaciones Bx hígado – 1500 casos – UK

Hepatopatía crónica	563	38%
Cáncer metastásico	507	34%
Enf hepática aguda	196	13%
Otros	152	10%
HCC	52	3%
Seguimiento OLT	19	1%
Desconocido	11	< 1%

Indicaciones para biopsia hepática

- a. Situación clínica compleja: pruebas hepáticas alteradas, cultivos.
- b. Monitorizar progresión de enfermedad hepática.
- c. Evaluación de hepatitis crónica C: estadio, actividad inflamatoria, seguimiento de donantes, seguimiento de tto.
- d. Ictericia inexplicada.
- e. Seguimiento OLT.
- f. Lesión focal.
- g. Cambio en condición clínica.
- h. Otros

* Unidad de Hígado. HNERM – EsSALUD

2. Necesidad de correlación clínica e histológica

- 2.1 Para un adecuado informe, el patólogo debe tener datos clínicos. Ciertas características como: agregados linfoides, esteatosis, necrosis acidófila, necrosis en sacabocado, cirrosis y agregados de plasmocitos se pueden correlacionar con la etiología, pero si no hay datos el patólogo no podrá categorizar y clasificar la biopsia en la forma más adecuada.
- 2.2 Revisar las biopsias previas junto con la actual, sobre todo para puntaje de actividad y estadio de enfermedad.
- 2.3 Revisión de nomenclatura histológica de hepatitis crónica.

- + Terminología clásica muy discutida, términos obsoletos
- + 1991 (Scheuer): unificar criterios de actividad necroinflamatoria
- + Ludwig: propone separar grado de inflamación y de fibrosis
- + Desdet (1994): grado, estadio y etiología

Terminología obsoleta:

- Hepatitis crónica activa
- Hepatitis crónica persistente
- Hepatitis crónica lobular
- Colangitis crónica destructiva no supurativa
- Pericolangitis
- Cirrosis portal
- Cirrosis post-necrótica
- Cirrosis post-hepatítica
- Cirrosis de Laennec
- Cirrosis nutricional
- Hepatitis crónica agresiva
- Hepatitis lupoide
- Hepatitis no resuelta
- Hepatitis de células plasmáticas
- + 1995: International Working Party Report. Definen términos.
- + 1995: Histopathological Activity Index (HAI Index), definieron 4 categorías de inflamación (en lugar de las 3 del score de Knodell):

¹ Pasha T, Cost-effectiveness of ultrasound-guided liver biopsy. *Hepatology* 1998;27:1220-1226

² Pontisso et al. Relación inversa de la replicación entre HBV y HCV.

³ Zarski et al. Replicación de HBV-DNA inhibe la del HCV-RNA.

⁴ La primera categoría de la puntuación de Knodell fue dividida en dos en el HAI: necrosis en sacabocado y necrosis en puente.

- A. Hepatitis de interface periportal o periseptal (necrosis en sacabocado)⁴
- B. Necrosis confluyente
- C. Necrosis focal (spotty), apoptosis e inflamación focal
- D. Inflamación portal

El estadio define la severidad de la fibrosis (ninguna, expansión portal, hasta cirrosis con puntaje de 6)⁵

Ej.: Grado: (A)1 + (B)0 + (C)2 + (D)3 = 6. Estadio 2

Con este tipo de informe, el no entrenado se confunde, por ello sería mejor utilizar protocolos prediseñados con datos acerca del sistema de puntuación.

Biopsia adecuada

Longitud mínima 15 mm. Por lo menos 4 espacio porta

3. Sistemas de puntaje: Puntaje de Knodell y aplicación

Knodell et al.⁶ Consta de 4 categorías: 3 para inflamación y 1 para fibrosis.

Desventaja: junta en el mismo score grado de inflamación y de fibrosis.

La mayoría de estudios reportan mejora en el grado de inflamación con tto.

Sistemas de Puntaje en hepatitis crónica

Autor/Año	Knodell 1981	Scheuer 1991	Ludwig 1993	Ishak 1995 (2 categ)
Puntaje portal	0 - 10	0 - 4	0 - 4	0 - 4 0 - 6
Puntaje lobular	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4
Puntaje de fibrosis	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 6

¿Qué significa cambio significativo en el score?

Knodell: variación de +/- 4 puntos en 3 años: cambio significativo en actividad.

Considerar: "error interobservador"

FDA: acepta que variación de un punto puede ser válido ????

Util para grandes estudios pero no para el caso particular.

Considerar que Knodell no considera otras características histológicas HVC:

- Agregados linfoides
- Injuria conducto biliar
- Esteatosis macrovesicular
- Cuerpos de Mallory

Además determinar la presencia de hierro en el caso de HVC puede ser útil como indicador de respuesta a tratamiento con IFN.

Problemas actuales:

Determinar puntaje en casos de mínima inflamación

Puntaje en casos de coinfección viral

Variación "Intraobservador & interobservador": Estudio METAVIR demostró alta concordancia para cirrosis, fibrosis, grado de fibrosis, esteatosis y agregados linfoides, pero muy pobre para otras 17 características. Concluyen que debe informarse por separado FIBROSIS Y INFLAMACION.

4. Esquema de Informe para hepatitis crónica

Ventaja: evaluación sistemática y completa de las características clave.

Se propone incluir datos acerca de sí la biopsia es o no adecuada y tamaño.

LO MAS IMPORTANTE: Coordinar patología - hepatología.

5. Casos especiales

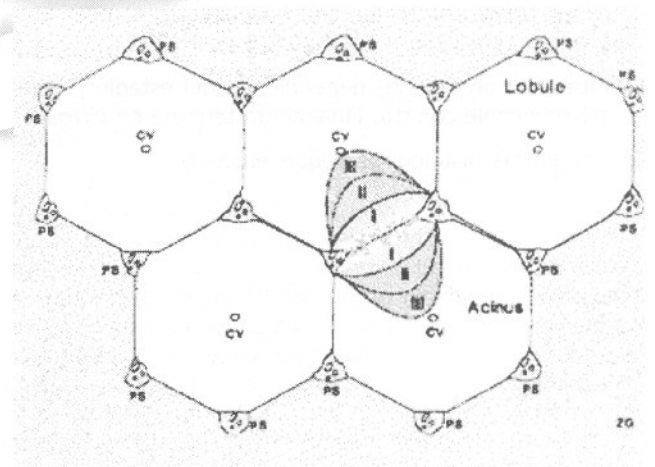
5.1 NASH: Determinar claramente grado de consumo de alcohol.

En estudio de UK: de 161 pacientes con NASH, 105 consumían OH, de los 51 restantes en 7 se demostró consumo de OH, solo 44 realmente NASH.

De ellos en el 50%: DBM, obesidad, cáncer avanzado con carcinomatosis, y sin causa en 50%

5.2 NÓDULOS REGENERATIVOS, raras veces se presentan macronodulos sugestivos de NM. En tales casos si es factible, tomar biopsia de tejido adyacente normal. Seguimiento con imágenes y AFP.

Esquema del daño en hepatitis crónica



Características patológicas de hepatitis crónica⁷

Cambios histopatológicos comunes en hepatitis crónica

1 Hepatitis de Interface: "piecemeal necrosis", destrucción de la placa limitante, si el daño es continuo,

⁵ En el score de Knodell la escala de fibrosis es hasta 4 que corresponde a cirrosis.

⁶ Knodell et al. Formulation and application of numerical scoring system. Hepatology 1981;1:431-435.

daño hepatocelular cada vez mayor con aproximación de las áreas portales. Seguido de fibrosis. Puede afectar todo el espacio porta o parte de él, uno o más espacios portales, y puede seguir aun si hay cirrosis, agravándola. A nivel celular "disociación citoplásmica" (edema celular, rarefacción del citoplasma, lisis nuclear) y apoptosis (cuerpos acidófilos). Abundancia de linfocitos y células plasmáticas en relación con hepatocitos. Hassan et al demostraron que estos linfocitos producen IL-1 (mediador de fibrogenesis).

- 2 Inflamación portal:** incluye linfocitos y plasmocitos. A veces folículos linfoides, característicos pero no exclusivos de HVC.
 - 3 Islas de hepatocitos en áreas portales expandidas: "entrapment".**
 - 4 Lesiones de conductos biliares:** Viberg et al⁸, 3 tipos de daño biliar, diferentes entre sí, en función de las células dendríticas.
 - 5 Necrosis intra-acinar, focal "spotty".** Consiste en focos de necrosis o cuerpos apoptóticos de diverso tamaño con agregados inflamatorios.
 - 6 Esteatosis:** diverso grado, se considera característico en HVC.
 - 7 Características en reactivación de hepatitis crónica**
 - 7.1 aumento del grado de spotty necrosis.
 - 7.2 degeneración balonante más severa en la zona 3, con desaparición de hepatocitos y necrosis en puente. Puede haber colestasis, en tal caso hay proliferación colangiolar periportal con infiltración de PMN.
 - 7.3 necrosis multiacinar.
 - 7.4 signos de regeneración: cels. bi o trinucleadas, doble capa de cels.
 - 8 Capilarización:** colagenización del espacio de Disse y engrosamiento de la membrana basal⁹.
 - 9 Formación de rosetas:** grupos de hepatocitos ubicados sobre una membrana basal y que parecen rodear un canaliculo. Característico de HAI
 - 10 Fibrosis:** progresiva, dependiendo del estadio puede ser reversible con tto. Finalmente termina en cirrosis.
- Características histológicas según etiología

1. Hepatitis B

Hepatocitos en "vidrio esmerilado"
Coloraciones especiales, anticuerpos monoclonales

2. Hepatitis C¹⁰

Esteatosis macrovesicular*
Cambios en el epitelio biliar*
Agregados linfoides*
Infiltr. inflamatorio sinusoidal
Prominencia de cels. Kupffer
Granulomas (<5%) Hierro, marcador de rpta. al tratamiento
Detección de RNA-HVC

3. Hepatitis autoinmune:

Formación de rosetas de hepatocitos y plasmocitos característico pero no patognomónico.

Aguda:

- difusa y marcada necroinflamación intra-acinar
- necrosis de zona 3 con o sin puentes
- colestasis.

Crónica:

- Hepatitis de interface de grado variable, inflamación portal con predominio de plasmocitos, necrosis intra-acinar focal y apoptosis, con o sin hepatocitos gigantes multinucleados.
- Expansión fibrosa de las áreas portales con o sin fibrosis en puente
- Marcada fibrosis con formación de puentes y nódulos (cirrosis)

Síndrome de superposición ("overlap")

- Hepatitis crónica y colangitis esclerosante primaria
- Hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria.

Resumen basado en el **Curso Americano de Gastroenterología – Nueva York – Octubre 2000**

⁷ ISHAK K. Pathological features in chronic hepatitis. AmJClinPathol 2000;113:40-55.

⁸ VIBERG M. The hepatitis-associated bile duct lesion. Liver 1993;13:289-301.

⁹ SCHAFFER F, POPPER H. Gastroenterology 1963;44:239-242.

¹⁰ Bianchi et al. Características histológicas de hepatitis noA-noB