

Hepatopatología para gastroenterólogos y hepatólogos. Tercera parte: patología de la enfermedad hepática necroinflamatoria crónica

Hepatology for Gastroenterologists and Hematologists. Part Three: Pathology of Chronic Necroinflammatory Liver Disease

Rocío del Pilar López Panqueva, MD¹

¹ Patóloga. Jefe sección Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia. Mail: rocio.lopez@fistb.org.co rolopez@uniandes.edu.co

Fecha recibido: 30-09-13
Fecha aceptado: 15-10-13

Resumen

En la interpretación de una biopsia hepática, las enfermedades necroinflamatorias hepáticas están entre las patologías halladas más a menudo, y en el estudio histopatológico es habitual enfrentarse a varias preguntas al respecto: ¿Qué es? ¿Qué tan grave es la enfermedad? ¿Qué es lo que el clínico espera? Se buscará en este artículo dar respuesta a tales preguntas.

Palabras clave

Hígado, biopsia, enfermedad necroinflamatoria, Hepatitis C (HVC), Hepatitis B (HVB), Hepatitis autoinmune (HAI).

Abstract

Necroinflammatory liver diseases are one of the most frequently encountered pathologies when interpreting a liver biopsy. In a histopathological study, we faced several questions including: What is it? How severe is the illness? And what does the clinician expect? This article attempts to answer these questions.

Keywords

Liver, biopsy, necroinflammatory disease, Hepatitis C (VHC), Hepatitis B (HBV), autoimmune hepatitis (AIH).

INTRODUCCIÓN

Como ya se ha visto, las enfermedades necroinflamatorias corresponden a un “patrón”, que puede ser agudo o crónico, y en el cual se halla inflamación y evidencia de muerte celular (apoptosis o necrosis), con múltiples etiologías probables, las más comunes de las cuales son las hepatitis virales, la hepatitis autoinmune y las hepatitis inducidas por medicamentos.

Gran parte de la utilidad de la biopsia hepática radica en que se establezca la diferencia entre enfermedad hepática crónica y una hepatitis aguda *vs.* hepatitis crónica. Este artículo se centrará en la *hepatitis crónica*, la cual se define, desde el punto de vista morfológico, por la presencia de

inflamación portal e injuria hepatocitaria manifestada por hepatitis de interfase o por la actividad inflamatoria lobulillar; su sello característico es la fibrosis, inicialmente observada como expansión fibrosa portal hasta la cirrosis establecida. Existe la tendencia a dar el nombre de hepatitis crónica a cualquier biopsia con inflamación portal; cabe recordar que esta consideración implica un riesgo importante de progresión y genera un manejo y un seguimiento muy diferentes entre sí para los pacientes.

En la práctica de la hepatopatología, cuando se encuentra inflamación portal se debe diferenciar entre las condiciones que característicamente lo presentan, como la hepatitis C, la hepatitis B y la hepatitis autoinmune, pero también deben incluirse las enfermedades colestásicas crónicas, las

hepatitis toxicomedicamentosas y algunas enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa-1-antitripsina, entre otras, pues todas ellas pueden dar un patrón de injuria que se asemeja al de la hepatitis crónica. Por lo tanto, es indispensable la correlación clínico-patológica: de lo contrario, sería permitido para el patólogo establecer un diagnóstico netamente descriptivo de los hallazgos morfológicos observados, como, por ejemplo, “inflamación portal con actividad lobular y de interfase”.

En las hepatitis crónicas el diagnóstico clínico ya suele estar determinado por la historia clínica, los antecedentes y los estudios serológicos virales o de autoanticuerpos, previos a la decisión de hacer una biopsia. Por ende, uno de los principales objetivos que llevan a un clínico a realizar la biopsia es aclarar con la mayor certeza posible el grado de actividad necroinflamatoria, así como estadificarla por la presencia o no de fibrosis.

Existen muchos sistemas para la graduación y la estadificación de una biopsia hepática; algunos son más complejos que otros, y a través de los tiempos han tenido varias modificaciones.

En la tabla 1 se hace una comparación de tres de los principales sistemas utilizados tanto en la graduación de la acti-

vidad como en la estadificación de las hepatitis crónicas: el original, de Knodell, modificado posteriormente por el de Ishak; el de Batts y Ludwig, que en 1995 popularizaron su sistema en base a pictogramas, y el sistema europeo de Metavir (1-3).

Algunos sistemas no incluyen el grado ni el estadio 0, que en algunas circunstancias pueden ser observados: por ejemplo, en hepatitis autoinmunes postratamiento, en algunas formas de hepatitis B (portadores inactivos) o en el 5% de los casos de hepatitis C donde solo se observa inflamación portal sin actividad necroinflamatoria ni de interfase.

En los mencionados sistemas la inflamación portal, aún en ausencia de actividad de interfase, se tiene en cuenta para la graduación, y es uno de los motivos por los que en algunos sistemas se tiende a aumentar cuantitativa y cualitativamente el grado de actividad inflamatoria comparado con otros.

Se recomienda utilizar sistemas numéricos solo cuando se hagan estudios de investigación y cuando, a su vez, estos sean analizados por patólogos expertos. En la práctica diaria es más útil, y, definitivamente, práctico, utilizar los métodos semicuantitativos para la graduación de la actividad inflamatoria nominándola como mínima, *leve*, *moderada* o *severa*.

Tabla 1. Clasificación de actividad.

Score	Ishak modificación Knodell (3)	Batt KP y Ludwig (2)	Metavir (1)
0	Inflamación y necrosis ausentes. Sin fibrosis.	Sin actividad, o leve inflamación portal, sin necrosis de interfase ni inflamación lobular. Sin fibrosis.	A0: sin inflamación ni necrosis. F0: sin fibrosis.
1	Inflamación portal o periportal en algunos espacios, con necrosis focal 1 focox10X. Expansión fibrosa de algunos espacios porta con o sin septos cortos.	Mínima inflamación portal, necrosis de interfase en parches y ocasionales hepatocitos apoptóticos. Fibrosis portal.	A1: ligera actividad necroinflamatoria. F1: fibrosis portal.
2	Inflamación leve de áreas portales, con necrosis zona 3 y algunas zonas 2 y necrosis focal 2-4 × 10X. Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con o sin septos cortos.	Leve inflamación portal, con hepatitis de interfase en algunos espacios porta y leve apoptosis. Fibrosis periportal.	A2: moderada actividad necroinflamatoria. F2: fibrosis portal, con algunos septos.
3	Inflamación moderada o del 50%, con necrosis en la mayoría de las zonas 1 y necrosis focal 5-10 × 10X. Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con ocasionales puentes P-P.	Moderada inflamación portal; hepatitis de interfase y lobulillar; a menudo, hepatocitos necróticos. Fibrosis septal.	A3: severa actividad necroinflamatoria. F3: fibrosis portal, con numerosos septos.
4	Inflamación severa en la mayoría espacios porta, con necrosis zona 1, ocasional P-C, puentes y necrosis focal más 10 × 10X. Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta; a menudo, con puentes P-P y P-C.	Severa inflamación portal, hepatitis de interfase prominente con necrosis en puentes y daño hepatocelular difuso. Cirrosis.	F4: cirrosis.
5	Inflamación portal, lobulillar y necrosis zona 1, con múltiples puentes P-C. Numerosos puentes P-P y P-C, con nódulos incompletos o cirrosis incompleta.		
6	Inflamación portal, lobulillar y necrosis panacinar o multiacinar. Cirrosis.		

La biopsia sigue siendo el patrón de oro al enfrentar una hepatitis crónica; sin embargo, es importante tener en cuenta que los datos clínicos o patológicos interpretados aisladamente pueden llevar a un diagnóstico errado entre el 15% y el 50% de los casos; en el 10%-15% una biopsia puede aportar datos adicionales fundamentales en el diagnóstico, y hasta en el 18%-20% de los casos puede cambiar un manejo (4).

Pese a lo anterior, ampliamente reportado en la literatura, no se puede desconocer que nuevas técnicas, tanto serológicas como de estudios imaginológicos, han empezado a reemplazar el papel de la biopsia hepática en algunas circunstancias, y, muy probablemente, las indicaciones de esta quedarán aún más limitadas en el futuro cercano (5).

Ante tal panorama, la principal indicación de la biopsia es cuando el clínico piensa que su resultado va a modificar el diagnóstico, el tratamiento o el pronóstico de un paciente. Sea cual sea el sistema que se utilice, este debe ser conocido por el clínico, quien, finalmente, va a interpretar el resultado de un estudio patológico; por tanto, la interacción patólogo-gastroenterólogo-hepatólogo es vital para hablar el mismo idioma.

¿CUÁL ES LA BIOPSIA IDEAL PARA PODER REALIZAR UNA ADECUADA INTERPRETACIÓN PATOLÓGICA?

Se sabe que la biopsia hepática es un procedimiento invasivo, costoso y no exento de complicaciones (en pocos casos, mayores). El 30% de los pacientes así tratados experimentan dolor, en el 0,3% de los casos pueden presentarse complicaciones severas, como sangrado, y en menos del 0,01%, la muerte. Igualmente, pueden existir errores por poca representatividad de la lesión, o del parénquima; en especial, por la heterogeneidad de la gran mayoría de las patologías hepáticas y la variación interobservador e intraobservador (6-8).

En el diagnóstico de las enfermedades necroinflamatorias no se recomiendan las biopsias percutáneas por punción con aguja fina (BACAF o ACF); tampoco, biopsias abiertas superficiales o subcapsulares. Las biopsias ideales para el patólogo, y, por eso mismo, para el paciente, son las biopsias *trucut*, con agujas calibres 14-19, biopsias transyugulares, o biopsias en cuña laparoscópicas o abiertas; preferiblemente, deben ser enviadas a estudio histopatológico 2 biopsias con representación tanto del hígado derecho como del izquierdo, con fragmentos de 2 cm de longitud y entre 1-2 mm de diámetro, que contengan al menos 11 espacios porta. Una biopsia con tales características es considerada óptima, pues corresponde, aproximadamente, a valorar entre 1/50 000-1/63 000 de parénquima hepático (9,10).

Este artículo se centrará en los cambios morfológicos observados en las principales formas de hepatitis crónica.

HEPATITIS VIRAL C (HVC)

Es bien sabido que luego de la infección aguda hasta el 85% de los casos evoluciona a una hepatitis crónica; de estos, el 27% lo hace, además, a cirrosis, y el 25% desarrollan hepatocarcinoma; esta última, por su parte, es en la actualidad la principal causa de muerte por enfermedad hepática y una de las principales indicaciones de trasplante hepático.

Desde el punto de vista netamente morfológico, las fases iniciales de la enfermedad crónica no están bien documentadas en la literatura, por su presentación subclínica; así, cuando hay manifestaciones clínicas, usualmente con elevación de las aminotransferasas, la HVC ya se encuentra bien establecida; sin embargo, no existe una buena correlación entre los niveles de AST/ALT y los hallazgos histopatológicos (11).

Yano demostró que el 30% de los pacientes que en una biopsia inicial no tenían fibrosis la desarrollaban 13 años después, al 43% de quienes la tenían de leve a moderada les tomaba 17 años desarrollarla, y al 100% de quienes tenían fibrosis con puentes o nódulos regenerativos incompletos les ocurría lo mismo a lo largo de los siguientes 10 años (12). Esta es una de las razones por las cuales ante una evidencia serológica de HVC con sospecha clínica de enfermedad crónica la biopsia hepática podría ser de utilidad, pues tiene un valor tanto pronóstico como predictivo, al proporcionar parámetros para evaluar la posibilidad de iniciar o suspender una terapia (13,14).

Hay cambios morfológicos característicos, pero no patognomónicos, de la HVC, y que ayudan en su diferenciación de otras formas de enfermedad necroinflamatoria hepática crónica, pues comparten el patrón necroinflamatorio antes descrito.

Se enumerarán a continuación los observados más a menudo. Hay infiltrado inflamatorio portal, predominantemente linfocitario, con formación de agregados linfoides, así como folículos linfoides con centros germinales bien formados (figura 1), hasta en el 50% de los casos (15).

En 1969 Poulsen y Christofferson, aún sin saber que se trataba de la HVC, describieron el daño ductal no destructivo, o colangitis linfocítica, donde observaron la permeación intraepitelial de linfocitos, que en ocasiones oscurece o hace difícil identificar el ducto; tal fenómeno es conocido como *lesión de Poulsen* (16) y la mayoría de los estudios la describen hasta en la tercera parte de los casos; algunos grupos, como el de Bach *et al.*, la han reportado en el 91% de las biopsias de HVC. Dicho cambio hace necesario establecer un diagnóstico diferencial con enfermedades colestásicas crónicas, como la cirrosis biliar primaria, o con enfermedades colestásicas ductopénicas (15).

La esteatosis usualmente macrovesicular observada, sobre todo, en HVC genotipo 3, está directamente relacio-

nada con el virus y se la ha visto en el 70% de los casos; no tiene distribución zonal específica y suele ser de ligera intensidad; en los otros genotipos su relación no es clara, pero también es menos común (figura 2). Es importante determinar su coexistencia con esteatohepatitis, la cual puede verse en cerca del 10% de los casos (17).

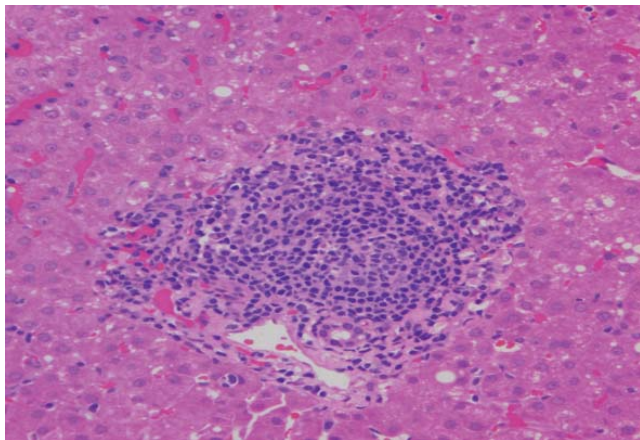


Figura 1. HE 40X. Espacio porta con infiltrado inflamatorio linfocitario con formación de un folículo linfoide, y daño focal de la placa limitante.

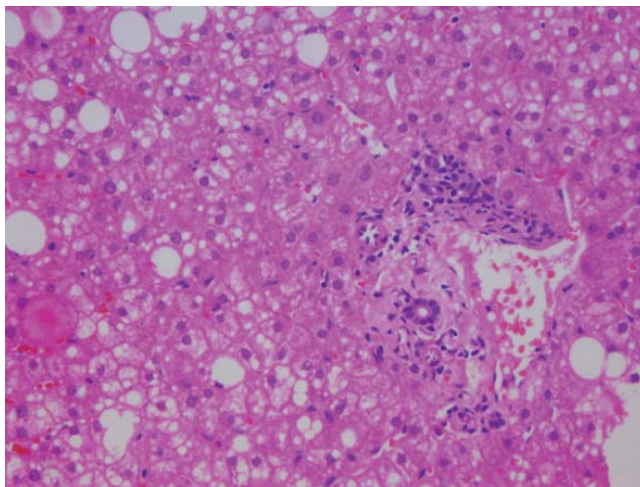


Figura 2. HE 20X. Mínima inflamación portal y presencia de esteatosis predominantemente macrovesicular.

La hialina de Mallory, o cuerpos de Mallory, generalmente se hallan presentes en la enfermedad más avanzada, lo cual refleja cambios colestáticos asociados, de localización periportal y reportados en el 18% de los casos. Puede, además, existir hepatitis lobulillar, con aumento del infiltrado linfocitario sinusoidal, e hiperplasia de células de Kupffer; los linfocitos sinusoidales se disponen característicamente en hileras formando verdaderas filas indias. Tal hallazgo es observado en más del 80% de los casos de HVC crónica; según la severidad de la actividad necroinflamato-

ria, es posible encontrar hepatocitos apoptóticos aislados (figura 3) o necrosis confluyente. La fibrosis es progresiva e inicia en las zonas portales (15,18).

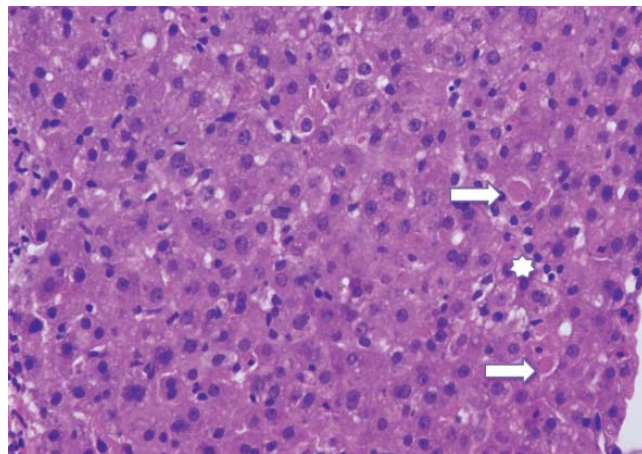


Figura 3. He 40X. Infiltrado linfocitario formando filas indias (a la derecha del asterisco), y con presencia de células apoptóticas aisladas (flechas).

El diagnóstico diferencial, desde el punto de vista morfológico, incluye otras formas de hepatitis virales; principalmente, hepatitis B, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hepatitis inducidas por drogas, enfermedades colestáticas crónicas y deficiencia de alfa 1 antitripsina, entre otras (19).

HEPATITIS VIRAL B (HVB)

Solo el 10% de los pacientes con infección aguda por HVB progresan a la cronicidad. La prevalencia ha disminuido por el uso de vacunas recombinantes, aun cuando en Asia y África sigue siendo alta.

En el estudio histopatológico se encuentra inflamación portal y periportal, que si bien es común a cualquier tipo de hepatitis viral, varía en su magnitud, según factores tanto del virus como del huésped. Es también predominantemente linfocitaria, con algunos plasmocitos y macrófagos, importante actividad de interfase y asociada a daño hepatocelular, y se observan hepatocitos apoptóticos; especialmente, en la zona periportal. La fibrosis, por su parte, inicia en la zona portal y no constituye un prerequisite para desarrollar hepatocarcinoma.

El hallazgo histológico más característico, observado en el 50%-75% de los casos, es la presencia de hepatocitos en vidrio esmerilado, o *ground glass*, y que reflejan la presencia de antígeno de superficie (HBsAg), el cual se mezcla con el retículo endoplasmático del citoplasma de los hepatocitos y da una imagen finamente granular, un poco clara, con halo periférico, que en ocasiones desplaza el núcleo a

la periferia (figura 4). Tal como ya se describió, estudios de histoquímica (Victoria blue, Orceina, Aldehído fuschina, Shikata) pueden ser de utilidad para identificar las células en vidrio esmerilado.

Los núcleos en arena, o *sanded*, son inclusiones rosadas, pálidas y granulares que contienen antígeno *core* (HBcAg), lo cual, a su vez, indica replicación activa del virus. Cuando dicho hallazgo es masivo puede sugerir un estado de inmunosupresión. También se utilizan pruebas de inmunohistoquímica, como el antígeno de superficie (HBsAg), a la altura tanto de la membrana como citoplasmática, y el HBcAg, de localización nuclear (figura 5) (20).

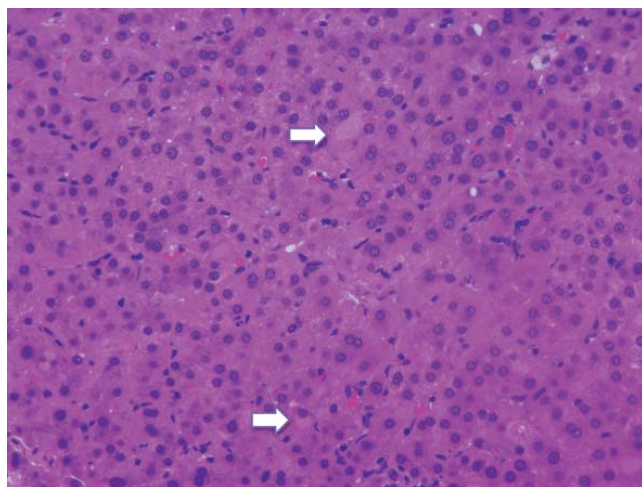


Figura 4. HE 20x. Hepatitis B con células en vidrio esmerilado (flechas) y hepatitis lobulillar.

Algunos cambios histopatológicos ayudan en la categorización de las diferentes fases de la infección por HVB. En

la fase de tolerancia inmune, observada en pacientes con infección perinatal, no suele hallarse daño hepático, o este es mínimo. Durante la fase de aclaramiento inmune hay evidencia de infección crónica con daño hepático progresivo; en esta fase se observa inflamación portal de variable intensidad, actividad de interfase, hepatitis lobulillar y presencia de células en vidrio esmerilado. Cuando hay portadores inactivos puede existir inflamación portal y lobulillar de ligera intensidad, con presencia de hepatocitos en vidrio esmerilado, a veces prominentes, sin mayor daño hepatocitario. En fases de reactivación de la infección nuevamente se observa tanto actividad necroinflamatoria portal y lobulillar como hepatocitos en vidrio esmerilado (21-23).

El diagnóstico diferencial morfológico incluye hepatitis por virus A, C, CMV, Epstein Barr, adenovirus y fiebre amarilla; también se incluyen hepatitis autoinmune y hepatitis por drogas. La correlación con la historia clínica y las serologías es indispensable (19).

HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI)

Clínicamente está muy bien caracterizada, y la biopsia hepática juega un papel de importancia tanto en el diagnóstico de las formas agudas y crónicas como en el manejo.

La HAI es una enfermedad rápidamente progresiva si no es tratada, y aun cuando los hallazgos morfológicos no son patognomónicos pueden ayudar cuando el diagnóstico clínico no se halla del todo establecido. Tres tipos de HAI se han descrito con base en los títulos de autoanticuerpos (ANA, ASMA o anti-LKM); sin embargo, desde el punto de vista morfológico, todos ellos son similares (24,25).

Típicamente, el paciente de HAI muestra una enfermedad necroinflamatoria, con infiltrados portales y periportales irregularmente distribuidos, necrosis piecemeal o hepa-

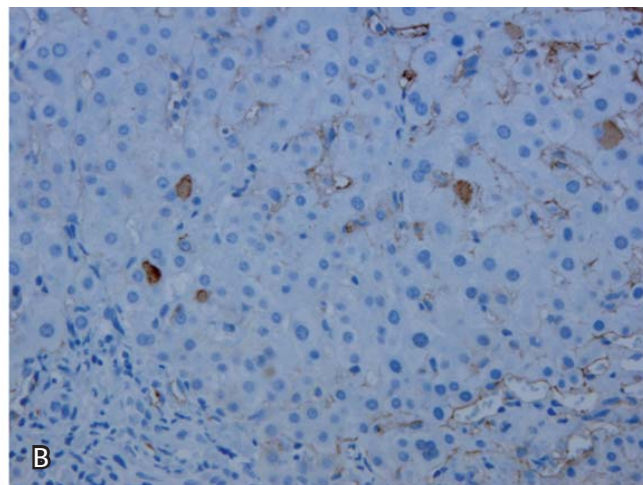
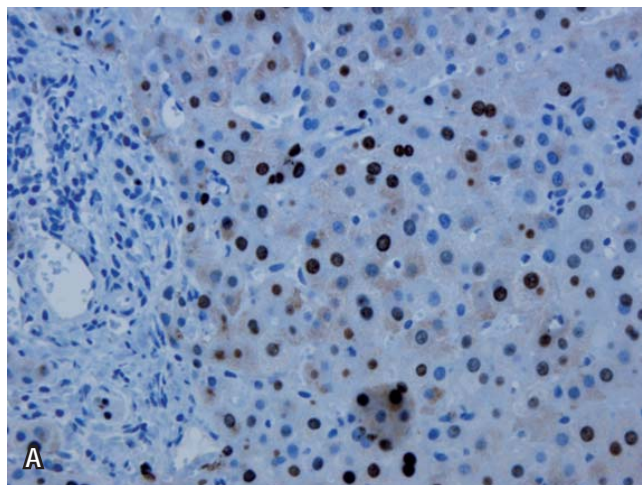


Figura 5. Estudio de inmunohistoquímica 40X. a) Antígeno *core* de la hepatitis B. Muestra numerosos núcleos intensamente teñidos (coloración café), indicativos de una activa replicación viral. b) Antígeno de superficie; se corresponde con las células en vidrio esmerilado.

titis de interfase usualmente de considerable magnitud. En la mayoría de los casos hay un incremento importante del número de células plasmáticas, o plasmocitos, acompañados de linfocitos y algunos eosinófilos.

El compromiso lobulillar es marcado; típicamente, afecta la zona 1, con formación pseudoacinar de los hepatocitos (figuras 6 y 7). En ocasiones se puede observar transformación gigantocelular hepatocitaria (15). Es raro el compromiso necroinflamatorio de la zona 3, pero se lo ha descrito con el término “necrosis centrolobulillar *piecemeal*”; sobre todo, en formas agudas (26). La necrosis hepatocitaria con presencia de cuerpos acidofílicos puede verse con células aisladas o en forma de necrosis confluyente (figura 8), la cual se traducirá inicialmente en colapso de la trama reticular y posterior fibrosis en puentes; su inicio siempre es en la zona 1 (15,27).

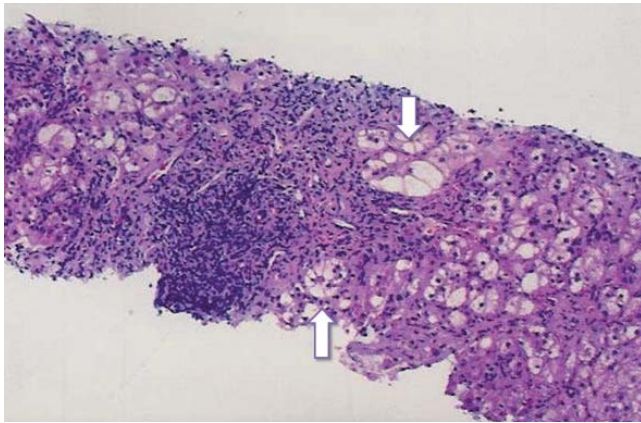


Figura 6. HE10x. Hepatitis autoinmune con muy severa inflamación portal de linfocitos y plasmocitos, hepatitis de interfase y lobulillar, con formaciones pseudoacinares de los hepatocitos (flechas).

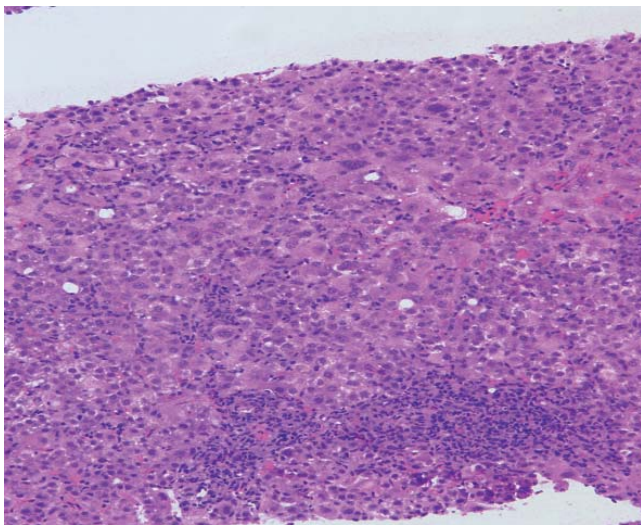


Figura 7. He20X. Hepatitis autoinmune con muy severa inflamación portal y lobulillar.

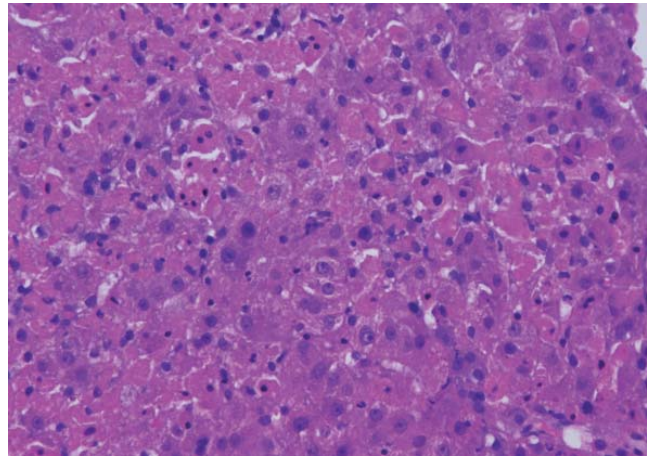


Figura 8. He 40X. Hepatitis autoinmune con múltiples focos de necrosis confluyente.

No hay cambios a la altura de los ductos biliares, y si dichos cambios aparecen se debe hacer diagnóstico diferencial con desórdenes colestásicos crónicos, como la cirrosis biliar primaria, donde se encuentran infiltrados portales con linfocitos y plasmocitos, pero, además, es característica la lesión ductal, que en ocasiones forma granulomas con pérdida de ductos, y acompañado de evidencia de enfermedad colestásica crónica en la biopsia, y en la clínica, de elevación de la fosfatasa alcalina y anticuerpos antimitocondria (AMA) positivos.

También se deben descartar una colangitis esclerosante primaria, síndromes de sobreposición o HVC; si hay formación de folículos linfoides con predominio de infiltrado linfocitario sobre el plasmocitario, se debe considerar HVC en el diagnóstico diferencial, y cuando existen numerosos eosinófilos es importante diferenciarla de cuadros de hepatitis toxicomedicamentosa que semejan HAI (19).

En la tabla 2 se hace un resumen de las características clínicas e histopatológicas más importantes de las tres entidades más representativas de este patrón de daño hepático.

IMITADORES DE HEPATITIS CRÓNICA DE TIPO NECROINFLAMATORIO

Muchas son las entidades que semejan morfológicamente un compromiso hepático crónico por enfermedad necroinflamatoria. A continuación se enumerarán algunas, adicionales a las ya descritas.

En la esteatohepatitis puede existir inflamación portal linfocitaria importante; así pues, encontrar balonización y fibrosis subsinusoidal, con un compromiso predominantemente de la zona 3, ayudará en el diagnóstico diferencial; especialmente, en casos de HVC.

La infiltración por procesos linfoproliferativos, como el linfoma, puede mostrar infiltrados portales muy prominen-

Tabla 2. Claves diagnósticas.

	Hepatitis C	Hepatitis B	Hepatitis Autoinmune
Etiología	Virus RNA cadena simple. Familia <i>Flaviviridae</i> ; 6 genotipos, y más de 50 subtipos.	Virus DNA, doble cadena. Familia <i>Hepadnaviridae</i> .	Desconocida /autoinmune.
Test laboratorio	Anti-HVC. Carga viral HCV RNA. Elevación de las aminotransferasas.	Serologías de antígenos HBV: HBsAg; HBcAg; HBeAg. Carga viral HBV DNA. Elevación de las aminotransferasas.	Presencia de autoanticuerpos. Presencia de anticuerpos séricos: Tipo 1 (ANA o SMA) p-ANCA; Tipo 2 (anti-LKM-1); Tipo 3 (anti SLA o LP). Hipergammaglobulinemia. Elevación de las aminotransferasas. Fosfatasa alcalina usualmente normal.
Historia natural	Del 80%-85% evolucionan a la cronicidad.	El 10% evolucionan a la cronicidad.	Curso evolutivo y prolongado. El 30% de los casos presentan múltiples recaídas. Respuesta adecuada a esteroides en el 65% de los casos. Predominantemente, en mujeres; antecedente de otras enfermedades autoinmunes. Bimodal.
Pronóstico	Evolución lenta a la cronicidad. Es el hepatocarcinoma más relacionado con la progresión y el desarrollo de cirrosis. La recurrencia postrasplante es habitual.	Riesgo aumentado de cirrosis. Hepatocarcinoma aun sin desarrollo de cirrosis. Es común la coinfección con HVC, HIV o HVD. La recurrencia postrasplante es rara.	Progresión rápida a la cirrosis y falla hepática. Depende de la severidad al momento de su diagnóstico.
Claves del diagnóstico histopatológico	Inflamación portal; predominantemente, de linfocitos. Formación de acúmulos y folículos linfoides. Actividad de interfase. Hepatitis lobulillar, con linfocitos en filas indias, con o sin cuerpos acidofílicos. Esteatosis.	Inflamación portal, con linfocitos y plasmocitos; hepatitis de interfase; hepatitis lobulillar, con linfocitos. Hepatocitos en vidrio esmerilado (<i>ground glass</i>) y núcleos en arena.	Inflamación portal marcada; predominantemente, de plasmocitos. Marcada actividad de interfase. Hepatitis lobulillar de plasmocitos. Cuerpos acidofílicos Necrosis confluyente.
Utilidad de la biopsia	Graduación y estadificación. Excluir enfermedades hepáticas concomitantes. Determinar la recurrencia de infección postrasplante.	Graduación y estadificación. Excluir enfermedades hepáticas concomitantes. Determinar la presencia de hepatitis colestásica fibrosante postrasplante.	Graduación y estadificación. Excluir enfermedades hepáticas concomitantes. Síndromes de sobreposición. Control de terapia.

tes; sin embargo, la apariencia monótona del infiltrado, o bien la atipia celular y las pruebas de inmunofenotipo, ayudará en el diagnóstico.

Las hepatitis agudas también pueden presentar infiltrados portales prominentes, pero la marcada balonización con hepatitis lobulillar y la pérdida de la trama reticular, junto con la historia clínica, son clave en el diagnóstico.

Los síndromes obstructivos biliares presentan infiltrados portales, pero en ellos suelen predominar las células de tipo polimorfonuclear neutrófilo, con reacción proliferativa colangiolar y colangitis aguda, y asociadas a cambios colestásicos pericentrales; estos síndromes orientan el diagnós-

tico, con el apoyo de la historia clínica y de las imágenes diagnósticas.

En la enfermedad celiaca se pueden hallar también infiltrados inflamatorios portales; predominantemente, de linfocitos. Los antecedentes clínicos, las serologías negativas y la presencia de anti-tTG son claves diagnósticas.

En la enfermedad de Wilson hay, así mismo, inflamación portal y esteatosis, usualmente acompañadas de balonización y de núcleos glicogenados; encontrar depósitos de cobre, serologías virales negativas, evidencia clínica de colestasis y la disminución de la ceruloplasmina ayudarán en la interpretación morfológica de los hallazgos.

La deficiencia de Alfa1-antitripsina mostrará también inflamación portal, e incluso, actividad de interfase. El hallazgo de las inclusiones intracitoplasmáticas (PAS) diastasa positivas, a escala periportal o periseptal cuando ya existe fibrosis, será la clave diagnóstica.

En la hemocromatosis hay, igualmente, infiltrados portales linfocitarios. Los depósitos de hierro intrahepatocitarios en los endotelios, en el tejido conectivo portal o en el epitelio ductal, con serologías y autoanticuerpos negativos, darán la pauta en el diagnóstico diferencial.

Las hepatitis reactivas a menudo muestran infiltrados portales considerados no específicos; en tal caso no hay actividad de interfase ni necrosis, es mínima la actividad lobulillar inflamatoria y, definitivamente, no hay fibrosis; encontrar macrófagos portales y sinusoidales llenos de material PAS diastasa positivos puede sugerir un proceso reactivo de reciente data; por ejemplo, secundario a colelitiasis, a colecistitis o a infección intestinal.

REFERENCIAS

- Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47:598-607.
- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1409-17.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696-9.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495-500.
- Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142:1293-302.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intra-observer variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-8.
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
- Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A, et al. For the LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-906.
- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. 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.
- Rockey Don, Caldwell S, Goodman Z, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017-44.
- Gil Parada F, López Panqueva R. Guías de diagnóstico y tratamiento de hepatitis viral C. *Diagnóstico. Rev Colomb Gastroenterol*. 2012;(Suplemento 27):15-20.
- Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;23:1334-40.
- Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology*. 2002;36:S161-72.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009;49:1335-52.
- Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology*. 1992;15:572-7.
- Poulsen H, Christoffersen P. Abnormal bile duct epithelium liver biopsies with histological signs of viral hepatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1969;76:383-90.
- Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut*. 2006;55:123-30.
- Lefkowitz JH, Schiff ERE, Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1993;104:595-603.
- Lamps L, Kom G, Wang H. *Diagnostic pathology: hepatobiliary and pancreatic*. 1st ed. Salt Lake, Utah: Amirsys Publishing; 2011.
- López Panqueva RP. *Hepatopatología para gastroenterólogos y hepatólogos*. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2013;28:166-7.
- Dienstag JL. Hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 2008;259:1486-500.
- Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(Suppl):61-71.
- Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: Understanding its epidemiology, course and diagnosis. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:881-9.
- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology*. 1999;31:929-38.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
- Misdraji J, Thiim M, Graeme-Cook FM. Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:471-8.
- Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, et al. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy finding clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:699-708.