

Protocolos de diagnóstico

Protocolo de lectura histológica de biopsias hepáticas con esteatohepatitis

F. Colina

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

INTRODUCCIÓN

El protocolo como método para tratar y comunicar la información es una herramienta útil en la lectura de biopsias hepáticas que son reiterativas en los datos microscópicos que aportan, como sucede en las esteatohepatitis. Su empleo habitual obliga a una autodisciplina en la observación de los cambios histológicos y en la homogeneización de su expresión verbal y ayuda a disminuir las variaciones intraobservador e interobservador. Es además un método adecuado para el estudio de series de pacientes y para la evaluación del efecto de las terapias en los ensayos clínicos que exigen biopsias periódicas. No obstante, el uso del protocolo tiene el riesgo de disminuir la capacidad para integrar globalmente los datos microscópicos en una interpretación diagnóstica. Su finalidad es complementar, no sustituir, al diagnóstico histopatológico, y tampoco pretende conseguir el imposible de convertir los datos cualitativos en datos cuantitativos a la hora de hacerse cargo de un paciente determinado.

ANTECEDENTES

Los métodos utilizados en el protocolo que aquí se expone, parten de dos observaciones: la descripción morfoló-

gica de la hepatitis alcohólica por Gerber y Popper (1) en 1972 y el reconocimiento de formas histológicas de esteatohepatitis muy similares a ésta pero en pacientes sin hábito etílico por Ludwig y cols. (2) en 1980.

Gerber y Popper (1) estudiaron la morfología microscópica de la hepatitis alcohólica y definieron como característica típica una apariencia hidrópica del citoplasma de hepatocitos balonzados, frecuentemente con agregados intracitoplásmicos de material denso y homogéneo (hialina más o menos evidente) y rodeados por leucocitos polimorfonucleares. En los primeros estadios de la enfermedad, esta lesión es de localización centrolobulillar (zona 3) y evolutivamente se asocia con fibrosis intercelular que progresa desde una situación perivenular desarrollando septos, primero incompletos y luego completos centroportales y centrocentrales. Combinándose con la regeneración hepatocelular se produce nodulación hiperplásica hasta desestructurar completamente el tejido hepático y finalizar en un estadio irreversible de cirrosis.

Ludwig y cols. (2) evidenciaron que un patrón de lesión indistinguible (?) del de la enfermedad hepática alcohólica podía verse fuera del contexto del etilismo. La esteatohepatitis no alcohólica es ahora un cuadro clinicopatológico razonablemente bien definido. Fue co-

municado inicialmente como más frecuente en mujeres que en hombres o niños, y parece asociarse estrechamente con obesidad, diabetes mellitus y situaciones relacionadas con ambas, tales como hiperglucemias e hiperlipidemias. Recientemente el grupo de pacientes que la padecen se ha expandido (3) y no se limita a estas asociaciones nosológicas, emergiendo una epidemiología que se amplía progresivamente. Hasta hace pocos años era excepcional el diagnóstico histológico de esteatohepatitis fuera del contexto del hábito etílico. En la actualidad es un diagnóstico frecuente entre las necesarias biopsias realizadas a enfermos hepáticos asintomáticos con concentraciones séricas moderadamente elevadas de enzimas hepáticas y cuya etiología se desconoce (4). La prevalencia actual de la esteatohepatitis no alcohólica es del 1,2% al 9% de los pacientes que son sometidos a biopsia hepática (3). Este hallazgo coloca hoy a los patólogos en la necesidad de reconocer este cuadro y a la biopsia como la prueba más sensible y específica de esta enfermedad. La indicación de biopsia hepática generalmente llega en pacientes asintomáticos que presentan una función hepática anormal crónica e inexplicada por los resultados de estudios no invasores de etiología (seronegatividad para autoinmunidad y para virus hepatotropos y ausencia de hábito etílico). La ecografía hepática previa al estudio histopatológico suele detectar esteatosis. Finalmente, el estudio biopsico confirma la esteatohepatitis y etiqueta al paciente como perteneciente al subgrupo de esteatohepatitis no alcohólica.

Es oportuno señalar que existen raras formas agudas e incluso graves de hepatitis alcohólica en que los hepatocitos han desaparecido de varios lobulillos contiguos (necrosis submasivas) o de extensas partes de un lobulillo con sólo remanentes grupos de células hepáticas balonizadas con hialina o esteatosis (1). También se describe la esteatohepatitis no alcohólica subfulminante o subaguda cuya histología es la de un hígado graso con necrosis hepática submasiva (5). Su excepcionalidad hace que no sean el objetivo de este protocolo.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS RECOMENDADAS PARA INCLUIR EN EL PROTOCOLO (Esquema 1)

Criterios mínimos

El paciente biopsiado por una disfunción hepática crónica (elevación de las transaminasas séricas por más de

seis meses) con datos etiológicos negativos que muestra sólo histológicamente esteatosis puede incluirse clinicopatológicamente (en el informe clínico) como una esteatohepatitis en estadio previo a la fibrosis y sin actividad inflamatoria histológica. Ésta parece ser la recomendación de los hepatólogos (6). Hoy, por tanto, hay que admitir que, puesto que el paciente tiene enfermedad hepática bioquímica, evolutivamente algunas esteatosis pueden fundirse con posterior esteatohepatitis (5), y que no todas las esteatosis simples identificadas por el patólogo son banales.

Es necesario demostrar histológicamente la inflamación para hablar en la biopsia de esteatohepatitis. En algunos estudios (2, 7) se diagnostica histológicamente con sólo la observación de estos dos datos (esteatosis e inflamación lobulillar). No obstante, parece conveniente la demostración de cambio hidrópico hepatocitario (degeneración balonizante) o de al menos mínima fibrosis interhepatocitaria pericentral si se pretende realizar el diagnóstico concluyente de esteatohepatitis basado exclusivamente en la morfología, antes de conocer la oportuna correlación anatomoclínica (4).

Evaluaciones semicuantitativas

De modo similar a lo hecho en las hepatitis crónicas, para las esteatohepatitis se están desarrollando y proponiendo métodos de evaluación de la fibrosis y de la actividad inflamatoria en forma de índices numéricos. También se ha evaluado la reproducibilidad interobservador e intraobservador (8-10) de estos índices. En la presente propuesta de protocolo evaluador (Esquema 2) se ha utilizado la estadificación de Gerber y Popper (1) para la fibrosis y se ha modificado y simplificado la gradación para la actividad necroinflamatoria de Brunt y cols. (9), adaptándolas a la metodología que Scheuer (11) desarrolló para las hepatitis crónicas. Fundamentalmente se evalúa por separado la actividad lobulillar (parénquima) y la actividad portal-periportal o, en su caso, periseptal.

Fibrosis (estadio)

En su presencia mínima se muestra como una sutil colagenización sinusoidal o una fibrosis delicada pericelular en la zona central del lobulillo, en torno a la vena eferente (estadio 1). Cuando es patente en todos los centro-

PROTOCOLO: BIOPSIAS CON ESTEATOHEPATITIS

**ARQUITECTURA-
Estadio (F)
FIBROSIS
plata-tricrómico**

sin fibrosis (0)

f. sinusoidal zona 3 (1)

septos incompletos (2)

septos completos (3)

fibrosis perinodular (4)

**ACTIVIDAD-Grado (L)
LOBULILLAR
HE, PAS-d**

mínima o nula (0)

leve-neutrófilos sinus ÷
escaso cambio hidrópico (1)

moderada: focos infl. +
c. hidrópico (2)

intensa -infl. grave +
c. hidrópico (3)

intensa con hialina bien
definida (4)

**ACTIVIDAD-Grado (P)
PORTAL-PERIPORTAL
HE, PAS-d**

no infl. portal o mínima (0)

inflamación portal (1)

inflamación portal y
periportal (2)

inflamación periportal
moderada (3)

inflamación periportal
intensa (4)

OTRAS LESIONES DEL COMPLEJO "ESTEATOHEPATITIS"

Esteatosis Macro.....% loc..... micro.....% loc..... Lipogranulomas (S/N).....

Núcleos glucogenados (S/N).....loc. (periportal, irregular)..... Hierro, grado (Scheuer).....

Kupffer Pas + (0, 1, 2)..... C. acidófilos (0, 1, 2)..... Mitoc. gigantes (S/N)..... Otros.....

DATOS ETIOLÓGICOS

de etilismo:

fibrosis relevante (esclerosis central, F3-4)

hialina bien definida y frecuente

abundantes polinucleares

no núcleos glucog. o sí de loc. irregular

de fármacos:.....

de no alcohólica:

fibrosis escasa (F1-2)

act. lob. leve (L1-2)

lesión periportal relevante (P3-4)

núcleos glucogenados periportales

EXCLUSIÓN O PLURIETIOLOGÍA

H. Crónica viral B y/o C Errores metabólicos Hepatitis reactiva inesp. Otros (Lipogran.)

CORRELACIÓN ANATOMOCLÍNICA

Total Parcial Nula

COMENTARIO-AGENDA DE REBIOPSIA

.....

.....

.....

Exploraciones propuestas.....

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO:

.....

ejs.: - Esteatohepatitis en estadio 1 (fibrosis zona 3) con moderada actividad inflamatoria (L2, P2) sugestiva de (o compatible con) etiología no alcohólica.

- Esteatohepatitis en estadio 3 (septos completos) con intensa actividad inflamatoria (L4, P3) sugestiva de etiología etílica.

.....

Esquema 1. Relación de ítems a cumplimentar al leer una biopsia con esteatohepatitis.

ESTEATOHEPATITIS: Grado y ESTADIO			
Grado ESTADIO	Actividad portal/periportal	Actividad lobulillar	FIBROSIS
0	Ninguna o mínima	Ninguna	NINGUNA
1	Inflamación portal	Leve (neutrof. + cambio hidrópico)	FIBROSIS SINUSOIDAL (z3)
2	Inflamación portal y periportal	Moderada (grupos infl. + c. hidrópico)	SEPTOS INCOMPLETOS
3	Inflamación portal y periportal moderada	Intensa	SEPTOS COMPLETOS
4	Inflamación portal y periportal intensa	Intensa con hialina bien definida	CIRROSIS PROBABLE O EVIDENTE

Esquema 2. Índices evaluadores de la actividad inflamatoria (grado) y de la fibrosis (estadio) en esteatohepatitis.

lobulillos (esclerosis pericentral) su extensión por la zona 3 del acino de Rappaport inicia la septación incompleta hacia las áreas perivénulares vecinas y los espacios porta (estadio 2) hasta hacerse completa (estadio 3). El estadio 4, con nodulación regenerativa establecida, es un sinónimo de cirrosis. Es a partir del estadio 3 cuando el cuadro histológico pone al patólogo en una dificultad de interpretación: el diagnóstico diferencial de las hepatopatías en estadio de septos completos centroportales y portoportales. Las lesiones esteatohepáticas periseptales se trasladan también a la interfase periportal en este avanzado estadio. Los tractos portales han quedado incluidos en los septos y una necroinflamación con escasez de algunos de los rasgos morfológicos de esteatonecrosis (pocos neutrófilos o escasa esteatosis) puede simular una lesión de interfase similar a la necrosis erosiva (*piecemeal necrosis*). La fibrosis así distribuida puede ser parecida a la de una hepatitis periportal por virus hepatotropos. Además, en las esteatohepatitis puede y suele existir actividad inflamatoria portal y periportal y, menos frecuentemente, proliferación ductulillar de interfase (1, 5).

Actividad necroinflamatoria (grado)

El infiltrado inflamatorio tisular y la degeneración-necrosis hepatocitaria son los cambios microscópicos a eva-

luar para graduar la actividad. Aunque no puede establecerse una neta correlación caso a caso entre el grado de actividad necroinflamatoria y el grado de disfunción hepática bioquímica, cuando se hacen grupos de pacientes los valores medios de estos dos tipos de parámetros (actividad histológica y tasas séricas de transaminasas) manifiestan una correlación estadísticamente significativa (9).

Las lesiones a evaluar son observadas en el lobulillo (actividad lobulillar -L-) y en la interfase periportal (actividad portal-periportal -P-). Entre las primeras, el cambio claro de los citoplasmas hepatocitarios va desde un aspecto hiperglicogenado, similar al de las glucogenosis, hasta la obvia degeneración balonzante hepatocitaria con un citoplasma muy grande de aspecto globoide que alberga grumos citoplasmáticos (mitocondrias gigantes, hialina de Mallory). Estas características del citoplasma pueden verse afectando a grandes grupos de hepatocitos, lo que confiere un aspecto "en mosaico", vegetaloides, a la zona 3 (Figs. 1 y 2). Pero este cambio puede ser panlobulillar y el patólogo debe recordar que los hepatocitos normales muestran un citoplasma de aspecto sólido y grumoso, eosinófilo y rico en mitocondrias, para no atribuir ese aspecto claro, característico de la esteatohepatitis, a variaciones "fisiológicas" o de fijación del tejido. En su grado mínimo la inflamación centrolobulillar asociada al cambio claro de las células hepáticas sólo es una presencia de escasos neutrófilos dispersos y aislados por

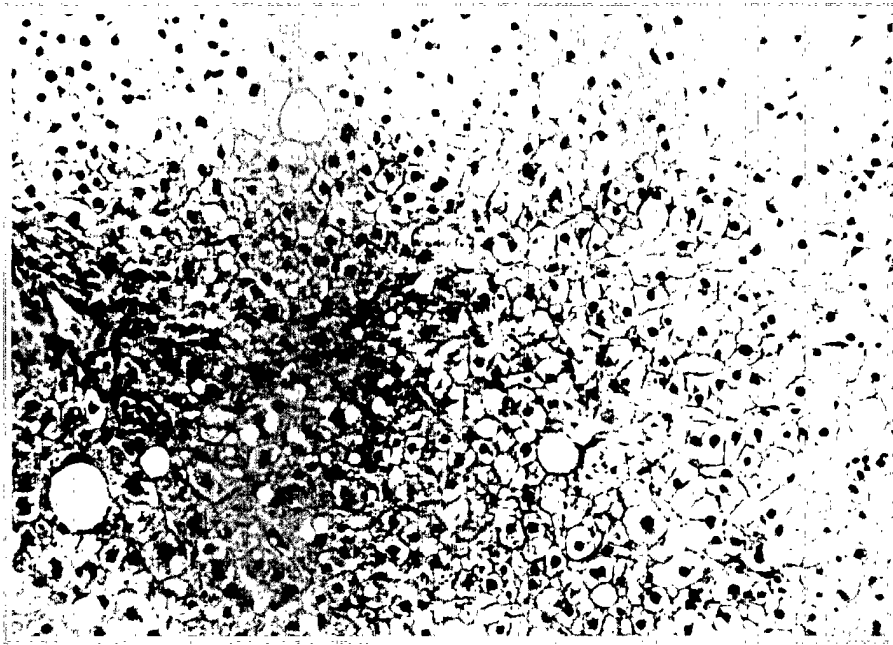


Figura 1. Aspecto característico "en mosaico", de los hepatocitos en una esteatohepatitis no alcohólica. Obsérvese la diferencia de intensidad del cambio claro entre los hepatocitos periportales y los de la zona 3. Esteatosis del 25% (intensa): se observa microesteatosis mediozonal aunque predomina la macroesteatosis que es preferentemente central (original, HE $\times 60$).

los sinusoides o en situación interhepatocitaria (L1). En el grado intenso (L4) la actividad lobulillar se manifiesta por grandes células claras con una bien definida hiali-

na de Mallory, asociadas a infiltrados inflamatorios mixtos que no suelen ser muy abundantes y en los cuales es relevante el componente de neutrófilos.

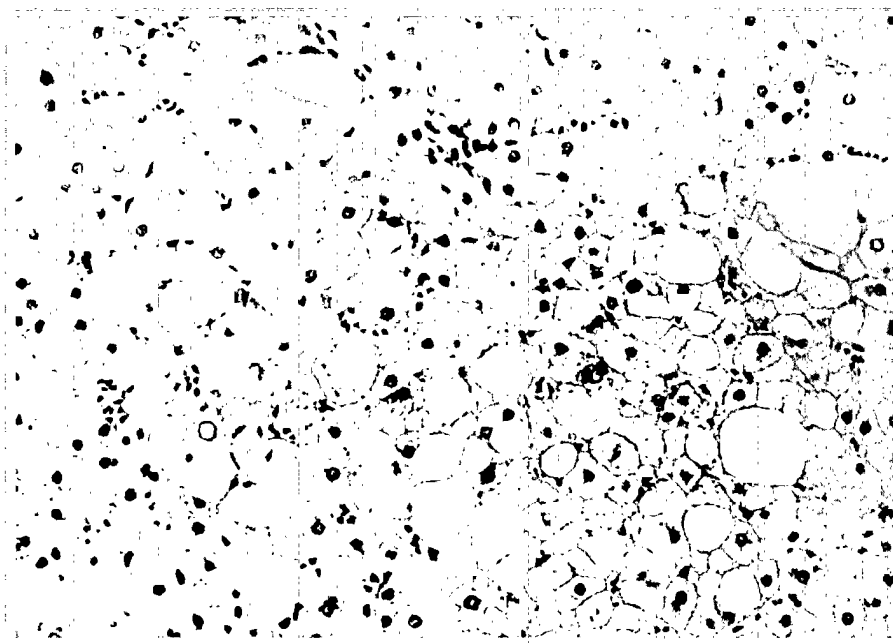


Figura 2. El cambio claro, vegetaloides, "en mosaico", de esta esteatohepatitis no alcohólica muestra grumos de hialina mal definida en los citoplasmas de los hepatocitos más hidrópicos. La esteatosis es macrovacuolar y la inflamación nula (original, HE $\times 200$).

En el intersticio del tracto portal y en la interfase periportal puede observarse infiltrado inflamatorio, preferentemente linfocitario pero también con neutrófilos. Esta afectación inflamatoria del tracto portal, más parecida a la de las hepatitis crónicas portales o periportales asociadas a infección por virus hepatotropos, cuando se presenta en la esteatohepatitis, parece ser más característica de la esteatohepatitis no alcohólica que de la hepatitis alcohólica. Como en las hepatitis crónicas de otro origen, en la esteatohepatitis la actividad periportal puede evaluarse en mínima, leve, moderada o intensa para completar el grado de actividad portal-periportal (P).

Es importante resaltar que la actividad inflamatoria tanto bioquímica (tasa de transaminasas séricas) como histológica (índices de necroinflamación) presenta menores grados de intensidad y un espectro de variabilidad menos amplio que en las hepatitis crónicas virales. Esta consideración es oportuna para el diagnóstico diferencial entre esteatohepatitis y esas otras hepatitis crónicas, pero también lo es para la evaluación del grado (P, L), que no debe utilizar la misma medida en unas y otras. Metafóricamente, deberíamos emplear el gramo como unidad de medida adecuada para el espectro de intensidad de la necroinflamación en la esteatohepatitis, mientras que usaríamos el kilogramo para evaluarla en las hepatitis por virus hepatotropos.

El complejo lesional de la esteatohepatitis y los datos microscópicos orientativos de etiología

Los criterios morfológicos del diagnóstico de la esteatohepatitis son los ya comentados (algún grado de esteatosis, degeneración hidrópica hepatocitaria, infiltrado neutrófilico y las características de su fibrosis progresiva), pero no son los únicos observables. Además de ellos, el complejo lesional característico se compone de otros datos valorables para completar su semiología y ayudar a su reconocimiento microscópico (12-14).

La esteatosis puede presentar variables grados de intensidad que se pueden expresar en porcentajes de hepatocitos afectados o en gradaciones de leve (<10%), moderada (10% a 25%), intensa (25% a 50%) y masiva (>50%). Es más frecuente la esteatosis de gota gruesa y única, pero un componente de microesteatosis suele estar presente en una localización similar, central, y con igual dirección en la extensión, desde el centrolobulillo

a campos mediozonales (Fig. 2). La esteatosis puede llegar a no respetar la zona periportal en algunos casos, no infrecuentes, de esteatosis masiva. Grados mínimos de esteatosis (5% a 10% de los hepatocitos) pueden verse en algunas de las biopsias con esteatohepatitis. También una esteatosis más difusa, sin preferente localización zonal, es ocasionalmente posible. Los lipogranulomas son frecuentes y fácilmente puestos de manifiesto en técnicas de PAS-diestasa por la positividad de los macrófagos que envuelven la vacuola grasa.

También es frecuente observar macrófagos PAS-positivos en el intersticio portal (sugestivos de toxicidad) y en forma de células de Kupffer agrupadas o diseminadas por el lobulillo.

Entre las otras características de las células hepáticas además del cambio claro citoplasmático están:

- Los núcleos glucogenados, que están presentes en casi todas las esteatohepatitis aunque son especialmente relevantes y de distribución periportal en la esteatohepatitis no alcohólica, mientras que son ocasionales y sin preferencia por una determinada localización lobulillar en la esteatohepatitis de etiología alcohólica.
- Las mitocondrias gigantes, que suelen ser del tipo esférico o globoide más que del tipo acicular; la hiperplasia mitocondrial pancitoplasmática (oncocitaria) es más típica de la etiología alcohólica.
- La hialina mal definida (exceso de material granular confluyente anfófilo perinuclear), que es frecuente en la etiología idiopática y en las reacciones adversas a fármacos aunque bien definida, con sus características clásicas (de "letras chinas" en trasfondo citoplasmático intensamente claro) es más típica de la etiología alcohólica pero también ocasionalmente se encuentra en la esteatohepatitis no alcohólica muy activa.
- Los cuerpos acidófilos con núcleo picnótico, que son escasos (dos o tres por cilindro en los grados L2 o L3 de actividad) pero evidentes. La siderosis se consideró parte del espectro lesional, pero series recientes de casos de esteatohepatitis no alcohólica constituidas por pacientes en que se excluyó la hemocromatosis genética parecen ofrecer menor incidencia del depósito férrico entre las esteatohepatitis.

Entre las características orientativas hacia la etiología alcohólica está la intensidad de la fibrosis. Los estadios 3 y 4 son más frecuentes entre las biopsias de pacientes

alcohólicos que entre las de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, quienes por el contrario suelen mostrar estadios iniciales cuando son biopsiados. La gravedad de la necroinflamación lobulillar con abundantes neutrófilos y la presencia de una clara hialina además de la fibrosis relevante son los marcadores microscópicos más sugestivos de etiología etílica (15), mientras que los núcleos hiperglicogenados de localización periportal y la mayor inflamación portal parecen más característicos de esteatohepatitis no alcohólica (13).

El cuadro histológico de la esteatohepatitis puede ser producido como consecuencia de una reacción adversa a fármacos. La Tabla 1 no pretende ser exhaustiva pero ejemplifica la variedad de productos que se han descrito como ocasionales etiologías de esteatohepatitis. Esta lista se va ampliando progresivamente con nuevos tóxicos y medicamentos (6). La oportuna consulta a las referencias bibliográficas debería aclarar las peculiaridades microscópicas asociadas con la reacción adversa sospechada en un determinado paciente con esteatohepatitis y consumidor de fármacos.

Exclusión o plurietiología

Se han comentado previamente las diferencias de alteración microscópica entre el complejo lesional de la esteatohepatitis y el de la hepatitis crónica por virus hepatotropos. Fundamentalmente, lo más importante es recordar que la lesión inicial más relevante es centrolobulillar en las esteatohepatitis mientras que es portal-periportal en las hepatitis crónicas activas. Pero dos situa-

ciones presentan una especial dificultad: en los estadios 3 y 4, de septos completos o nódulos en los que no se puede ya reconocer cuál fue el lugar de inicio de la lesión, y la posibilidad de que algunas hepatitis crónicas clásicas se asocien con un verdadero complejo lesional de esteatohepatitis.

La hepatitis C crónica incluye entre sus características la esteatosis, que generalmente se describe como escasa y preferentemente microvacuolar. Es más, un estudio multicéntrico (16), con reconocidos hepatopatólogos entre el grupo de autores, consideró la hialina como una característica propia observable en el 17% de las biopsias con hepatitis crónica C. Existen las posibilidades de que estos cambios se deban al propio virus o que expresen una plurietiología en la hepatopatía objeto de estudio biopsico. Entre 46 biopsias hepáticas sucesivas de pacientes con hepatitis crónica C se identificó inmunohistoquímicamente hialina de Mallory en el 15%, más frecuente entre los que consumían alcohol (29%) pero también se observaba en los abstemios (7%) (17). Cabe señalar que la prevalencia de anticuerpos anti-HC en la población española es media-alta (1,2%) (18) y el consumo de alcohol es habitual en nuestras costumbres, por lo que no debe ser rara la coincidencia en muchos de estos hepatopatas crónicos. Es posible que la intensidad de este consumo diario por una gran parte de la población no alcance los grados considerados tóxicos (40 g/día en mujeres y 60 g/día en hombres), pero es probable que estas bajas concentraciones sean más fácilmente lesivas y más tempranamente expresadas como esteatohepatitis en el tejido hepático que coincidentemente alberga una enfermedad crónica como es la infección por VHC. Podría especularse con similares coincidencias cronológicas y análogas asociaciones de complejos lesionales histológicos entre infección por VHC y consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos. Si en el contexto de una hepatitis crónica por VHC la biopsia también muestra los cambios lobulillares de la esteatohepatitis es recomendable hacerlo constar en el diagnóstico histopatológico. Tal dato morfológico debe inducir al gastroenterólogo a cuestionar al paciente por sus posibles hábitos tóxicos y de uso de fármacos.

Aunque la esteatohepatitis no alcohólica se puede ver en niños en el mismo contexto clínico que en adultos (diabetes, obesidad, etc.), algunas de las hepatopatías por errores metabólicos genéticos como glucogenosis, abetalipoproteinemia, galactosemia, etc. (6) pueden presen-

Tabla 1. Fármacos que pueden causar esteatohepatitis.

Nombre genérico	Clasificación del producto
Amiodarona	Antiarrítmico
Didanosina	Antiviral
Diltiazem hidrocloreuro	Antianginoso
Espironolactona	Diurético
Maleato de perhexilina	Bloqueante del calcio
Metotrexato	Antineoplásico
Naproxeno	Antiinflamatorio
Nicardipino	Bloqueante del calcio
Nifedipino	Bloqueante del calcio
Oxacilina	Antibiótico
Sulfasalazina	Antibiótico
Tamoxifeno	Competidor de estrógenos
Valproato sódico	Anticonvulsivante
Zidovudina	Antiviral

tar cambios muy similares a los de la esteatohepatitis no alcohólica, por lo que en la edad infantil esta histología debe poner en marcha los estudios bioquímicos y metabólicos necesarios. Especialmente hay que señalar que una esteatohepatitis no alcohólica histológica puede ser la imagen microscópica de una enfermedad de Wilson así como formar parte del patrón microscópico de una hemocromatosis o de una porfiria hepatocutánea tarda. Las técnicas histoquímicas para demostración cualitativa de exceso de cobre (rodanina) o de su apoproteína (orceína de Shikata) en la sospecha de enfermedad de Wilson o las de demostración de hierro (azul de Prusia) en la hemocromatosis y en la porfiria hepatocutánea pueden ser de ayuda para orientar el diagnóstico etiológico de la esteatohepatitis histológica. Debe recordarse que el peso de estos metales en el tejido sobrante, incluido en parafina, puede ser más concluyente al respecto, así como los estudios bioquímicos y genéticos en el paciente.

En algunos hospitales se utiliza la denominación de hepatitis reactiva inespecífica para los leves cambios inflamatorios y esteatósicos observados frecuentemente en biopsias en cuña remitidas por el cirujano, al hacer una laparotomía de cualquier indicación, en pacientes sin un estudio clínico-bioquímico de posible hepatopatía. El descubrimiento de un tejido hepático anormal debería poner en marcha una consulta al hepatólogo, por lo que son más útiles un diagnóstico descriptivo (necroinflamación, esteatosis, etc.) y una recomendación de estudio de la función hepática que el empleo de una denominación obsoleta.

Las situaciones posquirúrgicas anormales (gastroplastia o *bypass* yeyunoileal para obesidad mórbida, extensa resección intestinal, derivaciones biliopancreáticas), la nutrición parenteral total, la caquexia prolongada, la desnutrición y la pérdida rápida de peso pueden presentar cuadros de esteatohepatitis, pero el conocimiento previo a la biopsia hepática del contexto clínico en que se ha obtenido hace fácil interpretar esta histología, obviamente no muy frecuente entre las biopsias hepáticas rutinarias. También son infrecuentes los lipogranulomas "en anillo" asociados a esteatosis (fiebre Q, infección activa por citomegalovirus, etc.), pero deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

Correlación anatomoclínica

También en las sospechas clínicas de esteatohepatitis y por las mismas razones que en las biopsias de hepatitis

crónica, el gastroenterólogo debe remitir los datos clínico-analíticos junto con los de filiación y administrativos en el impreso de petición de estudio histopatológico. La correlación anatomoclínica es el escalón final para obtener utilidad del estudio morfológico objetivo. Un diagnóstico histológico de esteatohepatitis debe esperarse en la atención médica de rutina a pacientes con hepatopatía crónica (más de seis meses) que son biopsiados con seronegatividad de marcadores virales o autoinmunes y cuya ecografía ha observado esteatosis (hígado "brillante"). La elevación sérica de transaminasas no suele ser alta (dos o tres veces la tasa normal de GOT y GPT) y moderada la de GGT (19). Se cuenta con algunos parámetros analíticos que pueden indicar alcoholismo y ayudar al diagnóstico histológico del paciente que no informa de sus hábitos: aumento del volumen corpuscular de los hematíes, cociente GOT/GPT mayor de 2, aumento en sangre del isoenzima mitocondrial de la GOT y de la transferrina desialilada (deficiente en hidratos de carbono). Es la relación transferrina desialilada/transferrina total mayor de 0,013 el parámetro de mayor valor diagnóstico, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 98% (20). A este respecto recuérdese que el paciente alcohólico crónico suele acudir muy tarde al médico por conocer la causa de su hepatopatía, mientras que la esteatohepatitis no alcohólica suele tratarse de un descubrimiento con ocasión de estudios rutinarios de función hepática en pacientes hepatológicamente asintomáticos. Esto se correlaciona con los datos histológicos que suelen mostrar un estadio avanzado en los primeros y una situación inicial de su enfermedad en los segundos. Epidemiológicamente entre los factores de riesgo de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica suelen estar la edad (quinta o sexta década), el sexo femenino (65% a 80%) y algunas anormalidades metabólicas. Frecuentemente se encuentran asociadas la obesidad y/o la diabetes mellitus no insulino dependiente y/o la hiperlipemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambas). Una rápida reducción de peso también debe considerarse un factor de riesgo. No obstante, recientemente se encuentran más pacientes con ausencia de estos típicos factores de riesgo (4, 6).

Comentarios y agenda de rebiopsia

Es el momento de recomendar las pertinentes exploraciones analíticas y de los antecedentes personales (hábi-

tos etílicos y consumo de fármacos), y si existe la sospecha de plurietiología señalar las posibles superposiciones en nuestro entorno epidemiológico.

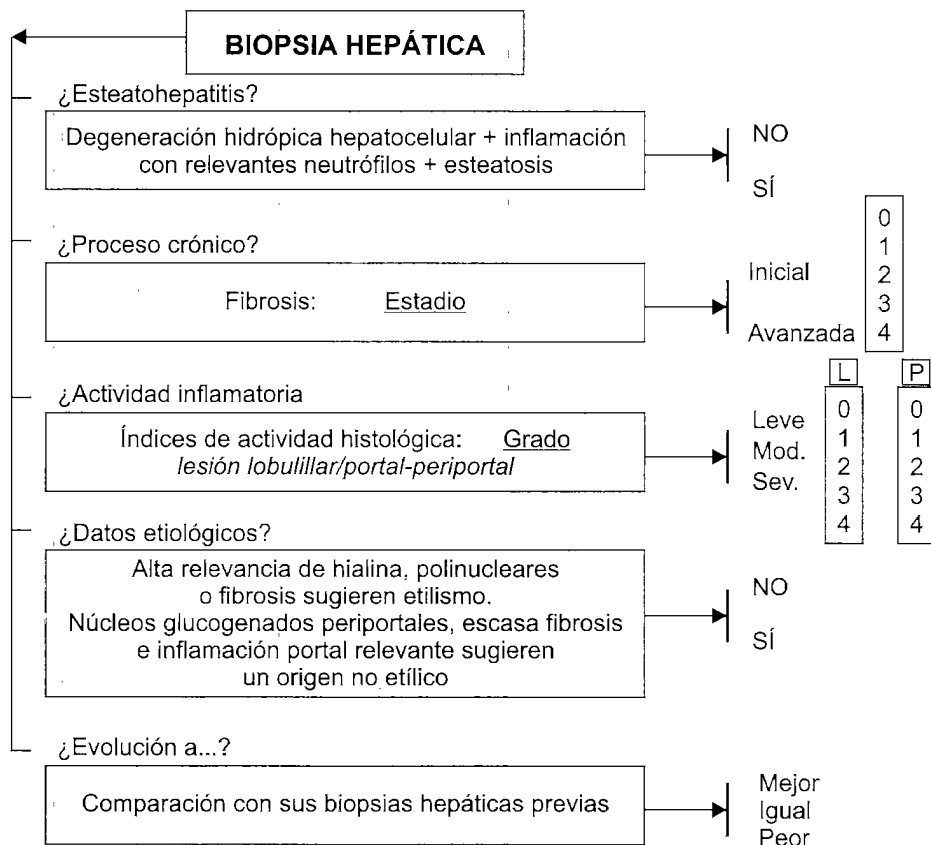
Desconocemos la velocidad de progresión de los distintos tipos etiopatogénicos de la esteatohepatitis, y posiblemente los ensayos clínicos con nuevos fármacos descubrirán este dato al exigir biopsia pretratamiento y postratamiento. Se sospecha que la esteatohepatitis no alcohólica tiene un curso indolente y muy lento pero deberían evitarse reducciones bruscas e incontroladas de peso que podrían ser causa de una mayor velocidad de progresión. La actuación médica en la esteatohepatitis puede ser más importante de lo pensado por la escasa disponibilidad de tratamientos farmacológicos. Las medidas de control de la diabetes, del sobrepeso o de las hiperlipemias parecen beneficiosas así como evitar los hábitos tóxicos. Los ensayos clínicos con fármacos parecen dar alguna utilidad al ácido ursodesoxicólico, que al menos reduce la concentración sérica de enzimas hepáticas y la esteatosis (21).

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

¿Cuál es la utilidad de la biopsia hepática en la esteatohepatitis?

La biopsia es el único medio de evaluar la enfermedad hepática en el paciente esteatohepatítico ya que las pruebas de función hepática no ofrecen una correcta determinación del grado de hepatonecrosis ni del estadio de fibrosis. Responder a esta pregunta supone conocer las aportaciones del estudio histológico y los objetivos que debe marcarse el patólogo al informar el corte histológico (Esquema 3):

- Descubrir (sugerir) la etiología insospechada de esta enfermedad hepática crónica.
- Confirmar el diagnóstico sospechado clínicamente y descartar otras posibles hepatopatías crónicas.
- Determinar el estadio evolutivo.
- Evaluar el grado de actividad inflamatoria en el momento del diagnóstico.



Esquema 3. Algoritmo de objetivos para informar una biopsia hepática con esteatohepatitis.

– Determinar el pronóstico.

Tradicionalmente la esteatosis macrovacuolar aislada, sin otras lesiones asociadas, se ha considerado una alteración no progresiva. Más recientemente se ha propuesto que su mera presencia es el primer daño de una secuencia morbosa progresiva. Hoy la microesteatosis es considerada una lesión patogénicamente relacionada con una grave alteración de la β -oxidación mitocondrial (22). No es infrecuente encontrar lesiones mixtas de macroesteatosis y microesteatosis en la hepatopatía alcohólica y en la esteatohepatitis no alcohólica. La presencia de macromicrovacuolas puede predecir el riesgo de desarrollo de fibrosis y cirrosis (21). Ya desde 1977 se conoce que la fibrosis perivenular es también un patrón de lesión histológica predictor de evolución a cirrosis (23-25) si no existe retirada del hábito etílico.

– Evaluar la progresión de la enfermedad.

La agenda de rebiopsia ya no es rara en nuestro medio hospitalario, y la valoración secuencial del estado del tejido hepático en el seguimiento biopsico de estos pacientes puede ser un objetivo en determinados ensayos clínicos (después de acciones terapéuticas y de la deshabitación) o un dato para la indicación del trasplante hepático.

Los objetivos propuestos como información a obtener al indicar una biopsia hepática en un paciente con sospecha de esteatohepatitis no alcohólica o de hepatitis alcohólica proponen conseguir que los diagnósticos histológicos estén protocolizados (estandarizados), permitiendo una evaluación correcta en el juicio clinicopatológico (por ejemplo esteatohepatitis, estadio 3, con actividad inflamatoria moderada, compatible con o sugestiva de etiología no etílica).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerber MA, Popper H. *Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis. A contribution to pathogenesis of cirrhosis in alcoholics.* Hum Pathol 1972; 3: 199-207.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.* Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-438.
3. James OFW, Day CP. *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance.* J Hepatol 1998; 29: 495-501.
4. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. *Nonalcoholic steatohepatitis.* Ann Intern Med 1997; 126: 137-145.

5. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. *Review: Nonalcoholic steatohepatitis.* J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 398-403.
6. Diehl AM. *Nonalcoholic steatohepatitis.* Sem Liver Dis 1999; 19: 221-229.
7. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years.* Hepatology 1990; 11: 74-80.
8. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC y cols. *Nonalcoholic fatty liver disease: Assessment of variability in pathologic interpretations.* Mod Pathol 1988; 11: 560-565.
9. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. *Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions.* Am J Gastroenterol 1999; 94: 2467-2474.
10. Lee RG. *Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis.* AASLD Postgraduate Course 1998; 274-283.
11. Scheuer PJ. *Classification of chronic viral hepatitis: A need for reassessment.* J Hepatol 1991; 13: 372-374.
12. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. *Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis.* Am J Gastroenterol 1987; 82: 650-654.
13. Vargas Castrillón J, Colina Ruizdelgado F, Moreno Sánchez D, Solís Herruzo JA. *Esteatohepatitis no alcohólica. Estudio histopatológico de 40 casos.* Med Clin 1988; 90: 563-568.
14. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. *Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients.* Dig Dis Sci 1996; 41: 172-179.
15. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. *Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury.* Gastroenterology 1988; 95: 1056-1062.
16. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL y cols. *Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter comparative study with chronic hepatitis C.* Gastroenterology 1993; 104: 595-603.
17. Hu B, French SW. *Mallory body and empty cell in hepatitis C.* Hepatol Research 1997; 8: 13-20.
18. Heintges T, Wands JR. *Hepatitis C virus: Epidemiology and transmission.* Hepatology 1996; 26: 521-526.
19. Piñol V, Bessa X, Bruguera M, Rodés J. *Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Análisis comparativo.* Gastroenterología y Hepatología 2000; 23: 57-61.
20. Castellano Tortajada G. *Esteatohepatitis no alcohólica.* Gastroenterología y Hepatología 1999; 22(Supl. 1): 13-19.
21. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J. *Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis: A pilot study.* Hepatology 1996; 23: 1464-1467.
22. Fromenty B, Pessayre D. *Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: Effects of drugs, alcohol, hormones and cytokines.* J Hepatol 1997; 26(Suppl. 2): 43-54.
23. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett M, James OFW. *Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver.* Lancet 1995; 346: 987-989.
24. Van Waes L, Lieber CS. *Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: An index of progressive liver injury.* Gastroenterology 1977; 73: 646-650.
25. Worner TM, Lieber CS. *Perivenular fibrosis as precursor of cirrhosis.* JAMA 1985; 254: 627-630.