

# Caraterización histológica de los diagnósticos en enfermedades hepáticas crónicas en el municipio de Matanzas. Estudio de 5 años.

HOSPITAL PROVINCIAL CLÍNICO - QUIRÚRGICO DOCENTE "JOSÉ R. LÓPEZ  
TABRANE".

Caraterización histológica de los diagnósticos en enfermedades hepáticas crónicas  
en el municipio de Matanzas. Estudio de 5 años.

Histologic characterizatio from diagnoses in chronic hepatic diseases in Matanzas  
municipality. A five year study

## AUTORES

Dr. Oristel I. Felipe Fereira(1)

Dra. Ariadna Tabares Suárez(2)

(1) Especialista de 2do Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente.

(2) Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral.

## RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo-descriptivo de 107 pacientes a quienes se les practicó punción biopsia hepática en los hospitales HCQD "José R. López Tabrane", Universitario "Cmdte. Faustino Pérez" y Militar "Mario Muñoz Monroy" de Matanzas entre enero de 1998 y diciembre de 2003, por diagnóstico clínico de Enfermedad Hepática Crónica y que histológicamente se concluyeron como hepatitis crónica, aplicándose el índice semicuantitativo de Knodell. Se hizo una reevaluación aplicando el índice de Scheuer. Los cambios histológicos reflejaron que las alteraciones histológicas más frecuente vistas fueron la inflamación portal, la inflamación y necrosis lobulillar y la fibrosis portal. Al aplicar el índice de Scheuer los diagnósticos más emitidos resultaron los de hepatitis crónica B y C leves con fibrosis portal y la hepatitis y cirrosis criptogenéticas. Se describieron alteraciones no comprendidas en el índice de Scheuer, pero de importancia etiológica: esteatosis, cuerpos de Mallory y folículos linfoides, fundamentalmente. Los principales diagnósticos clínicos de enfermedades hepáticas crónicas, histológicamente comprobadas fueron: hepatitis crónica viral B y C, hepatitis crónica alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. El índice de Scheuer resultó más efectivo al evaluar los casos por brindarnos diagnósticos más completos y evolutivamente sugerentes.

## DESCRIPTORES(DeCS):

HEPATOPATÍAS/ diagnóstico

HEPATOPATÍAS/ epidemiología

HEPATOPATÍAS/etiología

HEPATOPATÍAS/ patología

HEPATITIS CRÓNICA /diagnóstico

HEPATITIS CRÓNICA /epidemiología

HEPATITIS CRÓNICA /etiología

HEPATITIS CRÓNICA /patología

## INTRODUCCIÓN

La ciencia actual impone cambios constantes en el mundo material y el pensamiento humano. Las ciencias médicas son favorecidas casi a diario por investigaciones, descubrimientos y aplicaciones de medios, técnicas y procedimientos que tienen como fin brindar al hombre una seguridad incuestionable para su desenvolvimiento social. Entre 1968 y los primeros años de 1990, la hepatitis crónica se clasificó según la magnitud histológica de la inflamación, sin embargo, actualmente se sabe que el factor aislado más importante para determinar la probabilidad de desarrollo de una hepatitis crónica es, más que el patrón histológico, la etiología. Actualmente se aspira al uso de una terminología etiológica, donde la actividad inflamatoria y la necrosis deban ser evaluadas en la gradación de la severidad del proceso, considerando la fibrosis al determinar el estadio de la enfermedad. Estos parámetros son medidos por métodos cuantitativos (1,2). Y aunque estos métodos nos brindan elementos que al ser evaluados correctamente nos llevan a unificar criterios, existen características histológicas que no son tenidas en cuenta y revisten importancia para establecer la etiología de las hepatitis crónicas. Para realizar el presente estudio nos propusimos conocer las alteraciones histológicas presentes en los diagnósticos confirmados como Enfermedades Hepáticas Crónicas en nuestro medio, y aplicar el índice semicuantitativo de Scheuer (IK modificado) a las alteraciones histológicas encontradas, para establecer diagnósticos precisos. Analizar las alteraciones histológicas halladas, comprendidas o no en el índice de Scheuer, con importancia etiológica. Clasificar histoetiológicamente los diagnósticos clínicos definidos como Enfermedades Hepáticas Crónicas. Comparar los índices cuantitativos más empleados en nuestro medio (Knodell y Scheuer).

Por constituir la hepatitis una enfermedad de gran incidencia en nuestra población, debe ser manejada con cuidado y sobre bases científicamente sólidas por el médico general integral y otros profesionales encargados de su diagnóstico. Las conclusiones del presente estudio pudieran modestamente contribuir a este fin.

## MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro universo de trabajo estuvo constituido por los 107 pacientes que fueron sometidos a punción biopsia hepática y que tuvieron diagnóstico histológico de Hepatitis Crónica, independientemente de su etiología, y en los cuales se aplicó el índice cuantitativo de Knodell y de Scheuer en los hospitales HCQD "José R. López Tabrane", Universitario "Cmdte. Faustino Pérez" y Militar "Mario Muñoz Monroy" de Matanzas entre enero de 1998 y diciembre de 2003. De forma retrospectiva y descriptiva en el departamento de Anatomía Patológica se hizo una reevaluación de todos los casos que fueron diagnosticados prospectivamente como hepatitis crónica en el período que se analizó y que fueron valorados utilizando el índice de Knodell (IK) original. En la reevaluación, hecha por dos patólogos independientemente, se empleó el índice de Scheuer (IS), modificado de Knodell, propuesto internacionalmente y de uso en el país. Se analizaron todas las alteraciones histológicas encontradas, agrupándose éstas en dos grupos, las comprendidas en el IS y las no comprendidas para poder establecer el grado, estadio y etiología en los diagnósticos finales unificados de ambos observadores. Se obtuvieron importantes datos clínicos para los diagnósticos histológicos procedentes de las boletas de solicitud de biopsia.

Las muestras histológicas se procesaron y cortaron con un espesor de 4  $\mu$ m, coloreándose con hematoxilina y eosina y coloración especial de Van Gieson para fibras colágenas. También se utilizó la coloración tricrómica de Mallory cuando fue necesario. Estadísticas: el análisis estadístico se realizó aplicando el paquete Stat View 4.5 (para valorar hipótesis de relación de dependencia, variaciones de correlación *kappa* y distribución de frecuencia) Los resultados fueron reflejados en gráficos para su fácil interpretación y refleja las características histológicas aplicando el índice de Scheuer.

## RESULTADOS

Los diagnósticos histoetiológicos generales fueron realizados en 107 pacientes. Éstos, que finalmente portaban una Enfermedad Hepática Crónica, constituyeron nuestro universo de trabajo, aunque clínicamente ese diagnóstico fue hecho en 176 pacientes. Aquí se puede observar que los diagnósticos de hepatitis crónica por virus hepatotrópicos son los más frecuentes como se expresa en la literatura. (3)

GRÁFICO # 1. Inflamación Portal.

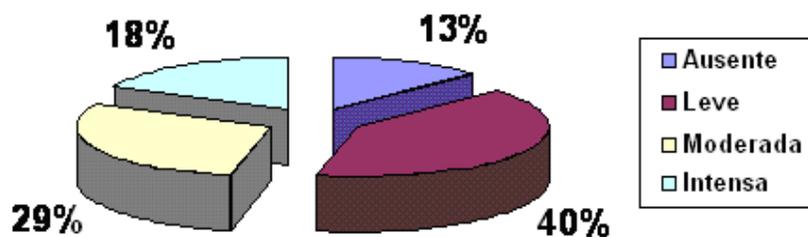


GRÁFICO # 2. Necrosis de la placa limitante

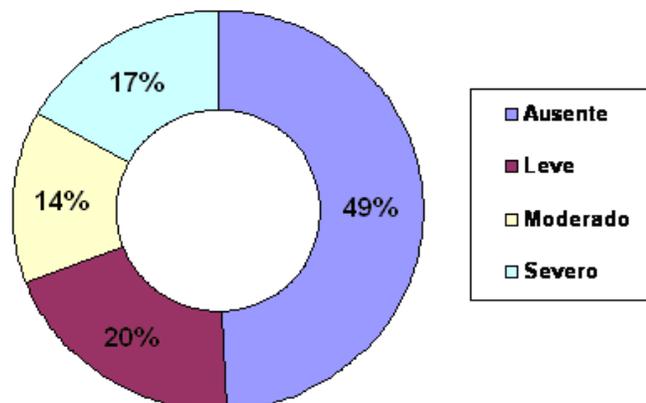


GRÁFICO # 3. Inflamación y necrosis

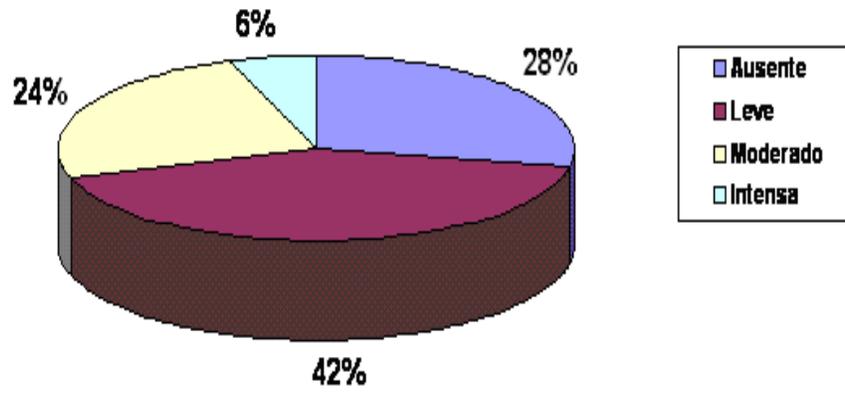


GRÁFICO # 4. Fibrosis lobulillar.

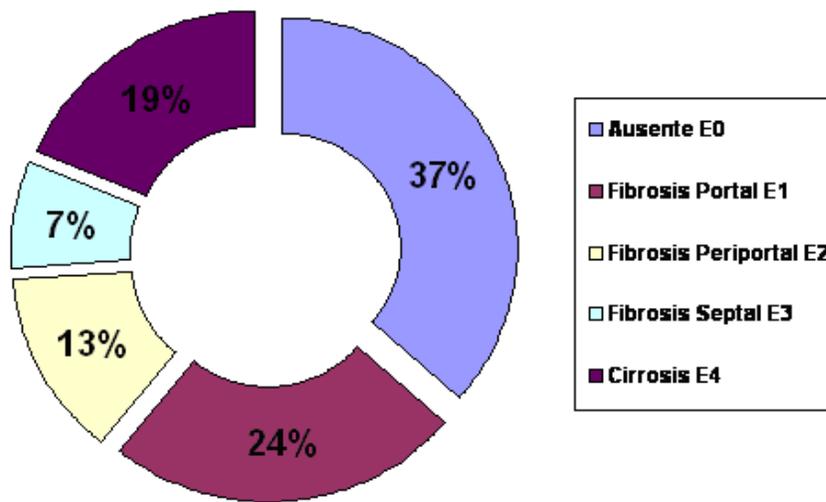
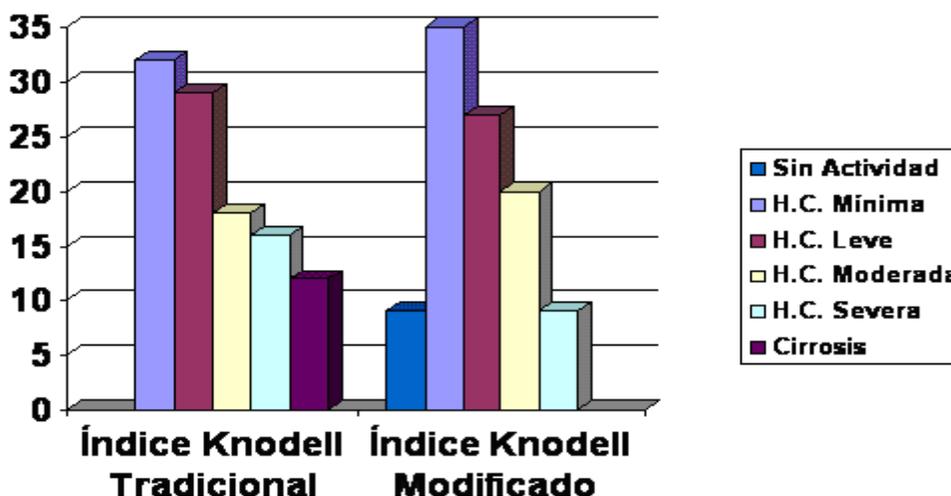


GRÁFICO # 5. Comparación de diagnósticos, según índices de Knodell y Scheuer.



Indices de actividad respectivos: 3.9 +/- 2.7 y 3.6 +/- 1.2

*Kappa pesada: 0.21*

Los diagnósticos finales que se emitieron ascendieron a 30, dentro de ellos se enmarcaron los 107 analizados en este estudio. Todos se hicieron teniendo en cuenta la severidad (grado) de la actividad necroinflamatoria, la fibrosis (estadio) y la etiología (planteada clínicamente o sugerida por los cambios histológicos).

## DISCUSIÓN

Al comparar nuestros resultados con la bibliografía consultada observamos que se comportaron de forma similar a los obtenidos por otros autores, donde la inflamación portal y la inflamación y necrosis lobulillar son los cambios histológicos que aparecen casi constantes en los diagnósticos de hepatitis crónicas y los cuales determinan el grado de severidad del proceso (1,4) . La presencia de fibrosis (que determina el estadio) tuvo un comportamiento parecido a los de esos autores. (5,6) (Ver gráficos del 1 al 4)

En general estos cambios indicaron el diagnóstico histológico de hepatitis crónica, lo cual unido a datos clínicos de valor y hallazgos histológicos específicos permitieron establecer diagnósticos conclusivos donde se reflejaron la severidad, el estadio y la etiología de los procesos crónicos analizados, aplicando el índice de Scheuer. Cuando analizamos nuestros diagnósticos basados en el grado (actividad necroinflamatoria) y los comparamos con los de otros autores, vemos que no difieren significativamente y que las hepatitis crónicas con cambios mínimos son las más frecuentemente diagnosticadas(7). Todos estos resultados nosotros los interpretamos como lógica evolución anormal de las hepatitis agudas, cuyos agentes etiológicos (virus hepatotrópicos) son conocidos como proclives a desarrollar procesos crónicos en algunos casos, y estos procesos cuando se prolongan en el tiempo presentan la inflamación portal y la degeneración y necrosis lobulillar como las características histológicas más frecuentes. La necrosis de la placa limitante y la fibrosis las observamos en los casos de evoluciones más tórpidas y prolongadas, aunque en ocasiones como hallazgos tempranos. (8,9)

Llama la atención que uno de los diagnósticos más frecuentemente emitido atendiendo al grado (hepatitis crónica C leve) se acompañaba de fibrosis portal (estadio E1), aunque al aplicar el test de Kruskal- Wallis (P .425) no se pudo plantear una asociación significativa entre estos hallazgos. Pero sí debe interpretarse como la respuesta reparativa a un daño hepatocitario mantenido. La fibrosis portal y la periportal (estadios E1 y E2) fueron las más diagnosticadas, pero destaca el hecho de que se diagnosticaron 20 casos de cirrosis (E4), 8 de ellos no acompañados de actividad. Estos casos no constituyeron diagnósticos por sí solos, sino que se valoraron (como sugiere Scheuer) unidos a la etiología, siempre que esto fue posible (Cirrosis alcohólica sin actividad y hepatitis crónica C sin actividad con cirrosis establecida) (10,11) . En la terminología clásica de hepatitis crónica persistente (HCP), crónica activa (HCA), lobular (HCL) y la cirrosis (CH), se observa un ejemplo de posible evolución, pero lo cuestionable de tales denominaciones se discute más adelante. Al establecer una comparación entre los diagnósticos de la hepatitis crónica hechos con el IK original y el IS. (Ver gráfico No. 5) , llama la atención que hubo cambios en relación con el grado de las lesiones. Se incrementaron las hepatitis crónicas con cambios mínimos y leves, reduciéndose los grados moderados y severos, con significación notable de estos últimos. Estadísticamente se demostró que el promedio del índice de actividad con el IK fue de 3.9 +/- 2.7 y de 3.6 +/- 1.2 con IS, si bien no tienen variaciones significativas entre ambos, el rango de diferencia entre ellos se hace más amplio en el primer caso, cerrándose más en el segundo. El análisis *kappa pesada* para la correlación de la actividad mostró pobre correlación ( $k = 0.21$ )

La explicación de estas modificaciones diagnósticas está en el hecho de que el IK empleado en un inicio mezclaba la actividad necroinflamatoria y la fibrosis, y al hacer la suma de los puntos otorgados a cada alteración histológica aportaba como resultado un valor más alto, que era interpretado como un grado más severo. Y esto constituyó una de las deficiencias de ese índice que llevó a realizarle las modificaciones necesarias que separaron los elementos de gradación y estadiaje (fibrosis) (12-14). Aunque no existe un índice semicuantitativo totalmente efectivo, los que analizan los elementos necroinflamatorios separados de la fibrosis son más exactos para valorar los procesos crónicos.

No obstante, existen otras alteraciones que en el curso de las hepatitis crónicas pueden orientarnos en la etiología del proceso y que en los presentes resultados tuvieron presencia significativa como fueron la esteatosis, que se conoce su relación con la hepatopatía alcohólica y no alcohólica; la presencia de agregados linfoides en los espacios porta, que en ocasiones adoptaron el aspecto de folículos linfoides, característica ésta sugestiva de hepatitis crónica por virus C, aunque no exclusiva de ella. (15,16)

Algunos casos considerados finalmente como hepatitis crónica o cirrosis criptogenética pudieron deberse a que clínicamente no se expusieron datos de valor. De entre estos grupos emergieron los diagnósticos de EHNA, al solicitarse datos adicionales que clínicamente ayudaron a la conclusión final (17-18). En la EHNA el elemento de no ingestión de alcohol, el padecer de Diabetes Mellitus tipo II y obesidad, el consumo de medicamentos antiarrítmicos unido al hallazgo histológico de esteatosis macrovacuolar, necrosis focal centrolobulillar con infiltrado de mononucleares y neutrófilos a ese nivel, así como de cuerpos de Mallory y fibrosis pericelular y perivenular, permitieron el diagnóstico. Todas estas características se corresponden con las reportadas en la literatura relacionada con esta entidad. (19-22)

Estos elementos etiológicos unidos al grado y estadio de las lesiones permiten emitir diagnósticos más completos, que eliminan terminologías ambiguas (HCA, HCP, HCL), que aunque tradicionales en su uso, no son de gran ayuda a la hora de

valorar la conducta a seguir en el tratamiento de los pacientes, por lo que deben ser evitadas cuando se hable de hepatitis crónica(23). Las hepatitis crónicas leves B y C con fibrosis portal constituyeron los diagnósticos más frecuentemente hechos, lo que reafirma lo planteado en otras series de que la hepatitis por virus B y C, sobre todo la segunda, con frecuencia evoluciona a la cronicidad y se acompaña de cambios fibrosos variables (3,24,25). Los casos de hepatitis crónica criptogénica se consideraron como hepatitis crónica porque aunque no se pudieron precisar características que histológicamente indicaran etiología, sí presentaban necrosis linfocítica de la placa limitante, inflamación lobulillar y fibrosis de grado variable. Los diagnósticos de hepatitis crónica medicamentosa se debieron al empleo prolongado de metotrexate. Histológicamente se consideraron leves con fibrosis portal. Consideramos que el empleo del índice de Scheuer al valorar las alteraciones histológicas de los pacientes portadores de hepatitis crónica es de gran utilidad en nuestro trabajo diario, al permitir criterios más unificados y precisos. Debe señalarse que no siempre es necesario en algunos diagnósticos su empleo (ej. Hepatitis alcohólica) pues los cambios por sí solos son indicativos de la posible evolución del proceso.

De todo lo anterior podemos concluir que las alteraciones histológicas más frecuentes, presentes en los diagnósticos de infecciones hepáticas crónicas, fueron la inflamación portal, la degeneración y necrosis lobulillar y la fibrosis portal. Al aplicar el índice semicuantitativo de Scheuer, según las alteraciones hepáticas encontradas, los diagnósticos más frecuentemente hechos fueron hepatitis crónica C leve con fibrosis portal, hepatitis crónica B leve con fibrosis portal y hepatitis crónica y cirrosis criptogénicas. Las alteraciones histológicas de importancia etiológica encontradas y no comprendidas en el IK fueron la esteatosis, cuerpos de Mallory, los folículos linfoides portales, hepatocitos esmerilados y el daño e inflamación de conductillos biliares, fundamentalmente. Los diagnósticos clínicos de Enfermedad Hepática Crónica, histoetiológicamente comprobados fueron: hepatitis crónica viral B y C, hepatitis crónica alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica, principalmente. Los cambios fibrosos no deben ser incluidos en la suma total del método, pues su significación clínica está relacionada con el estadio del proceso más que con su severidad.

El mejor diagnóstico de hepatitis crónica es aquel que establezca el grado, el estadio y la etiología de la lesión. Esto lo podemos lograr atendiendo a los cambios histológicos detectados y los datos clínicos y de laboratorio de que dispongamos. Es por esta razón que los pacientes aquejados por hepatitis crónicas deben ser valorados, tratados y seguidos por equipos multidisciplinarios. Nunca será en vano hacer diagnósticos precisos, confirmados histológica y serológicamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an ovituary. *Gastroenterology* 1993; 105 (1): 274-8.
2. Scheuer PJ. Histopathological aspects of viral hepatitis. *J viral hepat* 1996; 3 (6): 277-83.
3. Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J hepatol.* 2003 ; 38(2):223-9.
4. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am j surg pathol* 1995; 19 (12): 1409-17.
5. Gillissen A. Identification of procollagen m RNA in chronic active hepatitis B z *gastroenterol* 1993; 31 (2): 28-9.
6. Feng X, Shen D. Clinical evaluation serum collagen type IV in diagnosing liver fibrosis. *Chung hua ko chih* 1995; 34 (7): 439-42.

7. Jarmay K. Histological characteristics of chronic hepatitis C in biopsy material. *Orv-hetil.* 1998; 139 (33): 1955-60.
8. Fattovich G, Brollo C. Natural history and prognosis factors for chronic hepatitis type B gut. 1994; 32 (3): 294-8.
9. Kamran B. Histopathology of the liver in children with Chronic Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology* 1998; 28 (5): 1416- 23.
10. Wright M. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut* 2003; 52(4):574-9.
11. Ishak K Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J hepatol.* 1995; 22: 696-9.
12. Foschini MP, Dal Monte R. Comparison of the different methods of grading and staging of chronic hepatitis. *Pathological*1996; 88 (4): 263-9.
13. Goldin RD. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J. Hepatol.* 1996; 25 (5): 649-54.
14. Morales TG. Liver Histology in anti HCV positive persons with normal or minimally elevated aminotransferences. *J. Clin Gastroenterol* 1995; 21 (4): 301-5.
15. Cholet F, Guerou H. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol clin biol* 2004 ; 28(3):272-8
16. Michalak S. Respective roles of porto-septal fibrosis and centrilobular fibrosis in alcoholic liver disease. *Pathol.* 2003; 201(1):55-62.
17. Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004 6(1):71-6
18. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am j gastroenterol* 2003 ; 98(9):2042-7.
19. Duseja A, Das R, Nanda M, Das A, Garewal G, Chawla Y. Nonalcoholic steatohepatitis in Asian Indians is neither associated with iron overload nor with HFE gene mutations. *World J Gastroenterol.* 2005 21; 11(3):393-5.
20. Salt WB 2nd. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J insur med* 2004; 36(1):27-41.
21. Gramlich T. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum pathol.* 2004 ; 35(2):196-9.
22. Harasati A. Changes in indications for liver biopsy. *Z Gesamte Inn Med.* 1993; 46 (14); 522-3.
23. Friedman SL. Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *Am j med* 1999 27; 107(6B):27S-30S.
24. Fontaine H. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum pathol* 2001; 32(9):904-9.
25. Wright M, Thursz M, Pullen R, Thomas H, Goldin R. Quantitative versus morphological assessment of liver fibrosis: semi-quantitative scores are more robust than digital image fibrosis area estimation. *Liver int* 2003 23(1):28-34

## **SUMMARY**

A prospective-descriptive study has been carried out in 107 patients to whom a hepatic biopsy puncture was done in José R.López Tabrane and Commandant Faustino Pérez" clinical- surgical teaching hospitals and also in Mario Muñoz Monroe" Militar Hospital located in Matanzas, between January 1998 and December 2003 by clinical diagnosis of chronic hepatitis disease which histologically were

concluded as chronic hepatitis, having the Knodell semiquantitative index applied to it. A re-evaluation was performed applying the Scheuer index. The histologic changes showed that the most frequently seen histologic alterations were the portal inflammation, the lobule inflammation and necrosis. When applying the Scheuer index the diagnoses most often emitted were chronic hepatitis B and mild hepatitis C with portal fibrosis, and cryptogenic hepatitis and cirrhosis. Alterations were described that had not been included in Scheuer index, but having etiologic importance: steatosis, Mallory bodies and lymphoid follicles, specifically. The main clinical diagnoses of chronic hepatic diseases, histologically proven were; viral chronic hepatitis B and C, alcoholic chronic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. The Scheuer index became more efficient when evaluating the cases since it offered us more complete and gradually suggestive diagnoses.