

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA (EHNA) : ESPECTRO MORFOLOGICO

Dra. Helena Allende

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

La esteatohepatitis es una enfermedad hepática que viene definida por dos características: a) clínica : asociación con obesidad, Diabetes Mellitus tipo II e hipertrigliceridemia y ausencia de abuso de alcohol y b) histopatológica: esteatosis, inflamación y fibrosis, con afectación difusa del parénquima hepático en mayor o menor grado.

Discurre desde una forma indolente con mínima o ausente repercusión clínica y bioquímica, a una enfermedad terminal, pudiendo ser causa de cirrosis criptogenética.

La biopsia hepática se considera clave para el diagnóstico ya que no existe ningún marcador clínico ni bioquímico que permita realizar este diagnóstico. Las lesiones hepáticas son similares pero no idénticas a las de la esteatohepatitis alcohólica y puede recurrir en los injertos hepáticos.

LESIONES MORFOLOGICAS

1. LESIONES ACEPTADAS (OBLIGADAS) para el diagnóstico de EHNA:

- Esteatosis
- Balonización hepatocelular
- Depósito de colágeno perisinusoidal (zona 3)
- Inflamación mixta lobulillar

2. LESIONES ASOCIADAS (FRECUENTEMENTE) EN LA EHNA:

- Hialina de Mallory
- Núcleos perforados en hepatocitos periportales
- Lipogranulomas
- Células de Küpffer (PAS-D resistentes)
- Inflamación portal (> en los niños)

VALORACION Y CUANTIFICACION DE LAS VARIABLES MORFOLOGICAS

- A. ESTEATOSIS: Suele predominar el tipo macrovesicular con localización preferente en el área 3 del lobulillo aunque si los depósitos son importantes puede llegar a afectar a todo el lobulillo. Pueden asociarse lipogranulomas y quistes grasos
Se cuantifica en función del % de lobulillo afectado : leve (0-33%), moderada (33-66%) y grave (>66%)
- B. BALONIZACION HEPATOCELULAR: Se trata de hepatocitos con citoplasma hinchados, tumefactos, finamente granulares. Se localizan típicamente en la zona 3, cerca de los hepatocitos con esteatosis. Su lisis provoca fenómenos de "dropout" identificables con la técnica de reticulina
Se cuantifica en: leve / moderada y marcada .
- C. INFLAMACION: Suele ser leve, de tipo mixto y con afectación lobulillar más que portal.
Se cuantifica en : leve / moderada y grave valorando el número de focos x 20 campos en la afectación lobulillar y la inflamación portal como en las hepatitis crónicas virales
En la hepatitis alcohólica, la actividad necroinflamatoria así como la infiltración por PMN y la proliferación colangiolar son más importantes que en la EHNA.

- D. CUERPOS ACIDOFÍLICOS: se trata de otra forma de necrosis por apoptosis. Las células de Küpffer muestran detritus PAS-D resistentes
- E. HIALINA DE MALLORY: No se considera necesaria para el diagnóstico. No está bien formada y no es tan fácil de reconocerla como en el alcoholismo. Se detecta por inmunohistoquímica con ubicuitina y citoqueratinas 7,18 y 19. Está ausente en le EHNA pediátrica y en el adulto oscila su incidencia entre el 9,5-90%.
Se cuantifica en: ausente / ocasional / numerosas
- F. NUCLEOS GLUCOGENIZADOS: Común pero no diagnóstico. No suelen observarse en los alcohólicos. Es frecuente verlos en: niños, Enf. de Wilson y diabéticos
Se valoran como presentes o ausentes
- G. HIERRO: Los depósitos suelen ser leves o moderados. En hepatocitos y células de Küpffer
- H. FIBROSIS: Inicialmente se observa en el área 3 con disposición pericelular o en "red de gallinero". Posteriormente puede desarrollar fibrosis portal, fibrosis en puentes y cirrosis. La esclerosis venular del alcohólico no suele observarse en la EHNA

GRADO Y ESTADIAJE DE LA EHNA (Tabla I)

Actualmente, la obesidad mórbida, una de las causas conocida mas relacionada con lesiones hepáticas de EHNA, es tributaria de cirugía bariátrica. Estudios parametrizados de las biopsias hepáticas practicadas en el acto quirúrgico y post-cirugía (a los 6-15 meses) han demostrado mejoras ostensibles en las lesiones histológicas. El grado de esteatosis, inflamación lobulillar, fibrosis centrolobulillar, balonización y cuerpos de Mallory, mejoran significativamente. La fibrosis y el grado de inflamación portal no muestran cambios significativos en las biopsias de evolución y en el caso de que la cirrosis estuviera ya establecida, ésta no retrograda, simplemente disminuye el grado de estatosis y necroinflamatorio de la lesión preliminar.

¿Cómo y cuando utilizar terminológicamente el diagnóstico de EHNA frente al de enfermedad hepática alcohólica?

Por todos es sabido las similitudes histológicas existentes entre la EHNA (concepto popularizado por Ludwig et al. en 1980) y la hepatitis alcohólica, pero en realidad:

- a) no todas las lesiones de hepatitis alcohólica se observan en la EHNA, y viceversa.
- b) no siempre se conoce el antecedente de ingesta alcohólica y en estos casos (con valor jurídico) podría ser apropiado el término de ESTEATOHEPATITIS
- c) En la clasificación de las hepatitis crónicas seguida de la etiología, puede ser apropiado el diagnóstico de "hepatitis crónica por esteatohepatitis".

El cuadro morfológico de EHNA puede también presentarse asociado a la ingesta de medicamentos como el maleato de perhexilina y la amiodarona.

Uno de los problemas que se nos puede plantear son los cuadros "overlap" de la EHNA con las hepatitis C. Es evidente que la proteína core del VHC puede determinar esteatosis como se ha comprobado en modelos animales y en humanos, pero rara vez es extensa o muestra zonalidad como se ve en los casos de EHNA.

La hepatitis C suele mostrar: Fibrosis portal, agregados linfoides portales, inflamación mononuclear lobulillar y en ocasiones lesión ductal.

La hepatitis C no suele mostrar: Fibrosis perisinusoidal ni perivenular significativa, balonización hepatocelular, núcleos perforados ni hialina de Mallory.

En definitiva, es muy interesante el reconocimiento del patrón histológico de la EHNA "per se" (ya que se trata de una patología cada vez mas prevalente) y un reto para el patólogo el poder separarlo de otros grupos de patologías a los que puede ir asociado.

BIBLIOGRAFIA

1. Ludwig j, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:434-438
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and Pathology. Seminars in Liver Disease, 2001; 21:3-16
3. Neuschwander-Terri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an ASSLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-1219
4. Kleiner DE, Brunt EM, Van Narra ML et al. Desing and validation of a histologic scoring system for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology 2003; 38:233A
5. Carmelo García-Monzón, Elena Martín-Perez, Oreste Lo Iacono y col. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. Journal of Hepathology 2000; 33:716-724
6. Ong JP, Younossi ZM, Speer C et al. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. Liver 2001; 21:266-271

TABLA 1. GRADO y ESTADIAJE DE LA EHNA (AASLD, 2002)

<i>Grado</i>	<i>Esteatosis</i>	<i>Balonización</i>	<i>Inflamación lobulillar</i>	<i>Inflamación portal</i>
<i>LEVE (I)</i>	33-66 % del lobulillo	Ocasional zona III	Leve (+) L (-)	Ausente/leve
<i>MODERADO (II)</i>	Cualquier porcentaje	Aparente Zona III	Leve/moderado PMN(+)L(+/-)	Ausente/leve/moderada
<i>GRAVE (III)</i>	> 66 % (panacinar)	Marcada Zona III	Moderada (+) L (+)	Leve/moderada

<i>Estadio</i>	<i>Fibrosis</i>
<i>I</i>	Fibrosis perivenular y pericelular limitada a zona III
<i>II</i>	Estadio I + Fibrosis portal focal o extensa
<i>III</i>	Fibrosis en puentes, focales o extensos
<i>IV</i>	Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal residual