

PATOLOGIA HEPATICA EN LAS ICTERICIAS

INTRODUCCION

Es de utilidad clasificar las ictericias de acuerdo con la etapa afectada de formación de la bilirrubina. Así es comprensible que la producción excesiva por hemólisis no determine por sí lesión hepática manifiesta (excepto la sobrecarga de hemosiderina). En los defectos de captación hepatocitaria (enfermedad de Gilbert) se han descrito alteraciones ultraestructurales inconstantes compuestas por hipertrofia del REL y pérdida de microvellosidades en el espacio de Disse. En los casos de déficit enzimático de conjugación (síndrome de Crigler-Najjar, ictericia del recién nacido) no se observan cambios histológicos importantes.

En el síndrome de Dubin-Johnson, trastorno de secreción, se aprecia el depósito de numerosos gránulos densos, de 0,5 a 2,5 micras, de ubicación preferencial pericanalicular, íntimamente relacionados con los lisosomas; para algunos autores este pigmento estaría relacionado con la lipofuscina y, para otros, con un tipo especial de melanina. En los canaliculos biliares se han descrito pérdida de microvellosidades y acumulación de matriz densa luminal, lo cual podría justificar las dificultades de salida.

El síndrome de Rotor comparte las mismas alteraciones, a excepción de los depósitos pigmentarios.

En los casos de colestasis idiopáticas recurrentes, con base genética o no, fuera de las "pouses" que muestran colestasis simple centrolobulillar, el hígado es normal.

La ictericia no es signo conspicuo de la cirrosis, a menos que ésta se descompense; en esa etapa, generalmente terminal, la morfología mostrará una cirrosis regular o irregular, con escasos parámetros viables que permitan definir su patogenia.

De allí que tenga más interés definir correctamente los cuadros que puedan ofrecer dificultades diagnósticas clinicopatológicas. Es en ese sentido que nos extenderemos en el estudio de la colestasis (ya sea extra o intrahepática), como asimismo en la diferenciación y significación de los principales tipos de hepatitis, cirrosis biliar primaria, hepatopatía alcohólica aguda y hepatopatías icterígenas por drogas.⁽¹²⁾

COLESTASIS

Desde el punto de vista funcional se la define, con reservas, como la falta de secreción biliar por las células hepáticas con la acumulación concomitante en la sangre de todos los constituyentes normalmente excretados en la bilis. Interesa

sobre todo la distinción entre la colestasis extrahepática y la intrahepática dada su diferente significación. Si bien patogénicamente puede distinguirse en esta última su topografía lesional (por ejemplo, células hepáticas en la hepatitis viral, ductos biliares interlobulares en la cirrosis biliar primaria), desde el punto de vista morfológico es difícil su identificación, ya que el mecanismo patogénico intrínseco sería similar con lesión asociada hepatocelular y canalicular en los dos tipos de colestasis.⁽⁷⁾

En las etapas iniciales de colestasis extrahepática, cualquiera sea su causa, las alteraciones más específicas son detectables con técnicas histoquímicas (ATPasa) que demuestran dilatación de los canaliculos periportales, en contraposición a la colestasis intrahepática donde se observa tortuosidad canalicular centrolobulillar. Las alteraciones ultraestructurales, ya sean canaliculares (borramiento de microvellosidades) o hepatocelulares (hipertrofia del aparato de Golgi y del retículo endoplásmico liso) no son útiles como parámetros diferenciales. La microscopía óptica muestra bilis en los hepatocitos, células de Kupffer y en los canaliculos, de preferencia en las áreas centrolobulillares. A medida que transcurre el tiempo (aproximadamente tres semanas), en la colestasis extrahepática comienzan a aparecer parámetros indicativos de lesión compuestos por áreas de necrosis hepatocelular generalmente teñidos por bilis (infartos biliares) y alteraciones portales caracterizadas por proliferación de conductos biliares, infiltrado inflamatorio y escape biliar al intersticio (bilirragia portal). En una etapa más tardía sobreviene proliferación colágena y constitución de "cirrosis biliar secundaria".

Aunque puede existir inflamación de grandes conductos sin obstrucción, los casos de colangitis ascendente están asociados, por lo común, a la estasis biliar. Pasaremos revista a continuación a las principales causas de colestasis intrahepática.

HEPATITIS

De acuerdo con la distribución topográfica preferencial de la lesión hepática se las divide en: lobular, portal y periportal. La primera incluye la hepatitis viral y la última la hepatitis crónica. La hepatitis portal comprende los casos de hepatitis reactiva inespecífica, respuesta hepática inactiva a las más diversas noxas y que no es determinante por sí sola de ictericia.⁽⁸⁾

HEPATITIS VIRAL

Las alteraciones estructurales consisten en tres tipos de lesiones: 1) daño hepatocelular e inflama-

ción; 2) cambios en la arquitectura hepática debido a pérdida de hepatocitos, y 3) consecuencias de la proliferación de fibroblastos y otras células mesenquimáticas. Los cambios o alteraciones estructurales se presentan en forma "moteada" o en "parches", diseminadas en todo el lobulillo, y con cierta tendencia a la localización centrolobulillar. Las alteraciones histopatológicas son divididas en constantes e inconstantes.

1 – Lesiones morfológicas constantes

a) Necrosis hepatocelular: generalmente comprende células aisladas o pequeños grupos celulares, que son rodeados por una reacción reticular fagocítica. Con frecuencia se observan células hepáticas que retraen, oscurecen y condensan su citoplasma, con picnosis nuclear o pérdida total del mismo; asimismo adquieren gran apetencia acidófila, y de allí la denominación de cuerpos acidófilos o hialinos (cuerpos de Councilman). Representan células en necrobiosis y a la ultraestructura se identifican como "células oscuras", debido a la condensación y homogeneización de organelas. En sus etapas finales de formación, el cuerpo acidófilo es expulsado de la trabécula al sinusoides o al espacio intercelular.

Para algunos autores, un número importante de cuerpos hialinos intrasinusoidales podrían representar células de Kupffer necróticas. Los cuerpos de Councilman carecen de especificidad. En la forma clásica de hepatitis viral, la necrosis hepatocelular no es lo suficientemente severa como para causar alteraciones de la arquitectura lobulillar. Cuando existe mucha necrosis (necrosis confluyente, necrosis submasiva o necrosis hepática subaguda), se presenta colapso reticular, con acercamiento de venas centrolobulillares y espacios porta, y formación de septos fibrilares inactivos. Estadísticamente estas formas con puentes de necrosis hepatocelular (bridging necrosis) son las que tienen más chance de evolucionar hacia la cirrosis (hepatitis viral de alto riesgo). Si la necrosis se extiende a todo el lobulillo, se denomina "necrosis masiva" y cuando la misma compromete todo el parénquima hepático, forma el sustrato de una forma clínica conocida como "hepatitis fulminante".

b) Alteraciones "degenerativas" hepatocelulares: el hepatocito, sobre todo en la zona centrolobulillar, toma aspecto vegetaloides; el citoplasma se hace claro, tumefacto y finamente granuloso. En estas células, de citoplasma "esmerilado", cuando se trata de una hepatitis sérica se puede demostrar antígeno de superficie HBsAg u obtener positividad con la técnica de orceína de Shikata. Con el microscopio electrónico, las células balonzadas se identifican como "células claras"; éstas presentan como alteración básica una marcada dilatación del retículo endoplásmico rugoso. Las alteraciones "degenerativas", unidas a la necrosis hepatocelular y polinucleación regenerativa, hacen que el cuadro monomorfo estructural hepatocítico normal se pierda, con la aparición de un notable pleomorfismo celular.

c) Inflamación y proliferación fagocítica: el infiltrado inflamatorio se distribuye en focos, a través de todo el parénquima; es esencialmente mononuclear, con predominancia linfocitaria. Escaso número de polinucleares neutrófilos y eosinófilos, con ausencia regular de células plasmáticas. Las células de Kupffer se tumefactan, proliferan y movilizan, denunciando los depósitos pigmentarios intracitoplasmáticos (lipofucsina y hemosiderina) la hiperactividad fagocitaria celular.

2 – Lesiones morfológicas inconstantes

- a) Necrosis confluyente y formación de septos pasivos.
- b) Colestasis.
- c) Acumulación de ceroides y hierro en las células de Kupffer.
- d) Proliferación ductal.
- e) Neoformación fibrilar con formación de septos activos.

Variabilidad lesional de acuerdo con la forma clínica de hepatitis viral

No existen diferencias significativas entre los casos de hepatitis icterica y anictérica. En los casos típicos de hepatitis viral, la colestasis es un componente accesorio, con presencia de escaso pigmento biliar en los hepatocitos centrolobulillares y hallazgo ocasional de trombos biliares; por el contrario, en la hepatitis colestática la colestasis es manifiesta, con mayor celularidad del infiltrado inflamatorio y participación en el mismo de mayor número de neutrófilos. En la hepatitis viral fulminante predominan los fenómenos de necrosis hepatocelular, con escaso componente inflamatorio; la lámina limitante, usualmente intacta en la hepatitis viral común, puede estar comprometida en los casos de necrosis extensa. En la denominada hepatitis colangioltica, la lesión principal reside en el límite trabécula-espacio porta, con proliferación y lesión ductal. La hepatitis persistente y la hepatitis recidivante carecen de características propias, dependiendo el patrón lesional en esta última forma clínica de la evolución sufrida por la infección anterior.^(4, 6)

HEPATITIS CRONICA

Los parámetros histopatológicos de referencia para efectuar diagnóstico de hepatitis crónica se dividen en dos tipos de lesiones: fundamentales y concomitantes.

A) Lesiones fundamentales

1. Necrosis en migajas (piecemeal necrosis): consiste en la segregación con muerte ulterior de hepatocitos aislados o en pequeños grupos, proceso que se instala en la lámina limitante lobulillar y en íntima relación con el infiltrado celular inflamatorio. En forma conjunta con la presencia de células mononucleadas, la necrosis en migajas marca la actividad de la afección. Es de tener en cuenta que la necrosis hepatocítica puede establecerse en otro sector lobulillar aparte de la lámina limitante,

hecho observable asiduamente en las formas agresivas.

2. Infiltrado inflamatorio: acumulación variable de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, ubicados de preferencia en el área perilobulillar, y en proximidad de hepatocitos alterados. Ocasionalmente pueden presentarse leucocitos eosinófilos y/o neutrófilos. Según el tipo de hepatitis crónica variará la composición del infiltrado, llegando en las formas más estabilizadas a disponerse en estructuras foliculares.
3. Fibrosis: las bandas de fibrosis, naciendo en las áreas portales, pueden englobar hepatocitos aislados, o extenderse hacia el interior del lobulillo, con disección del mismo en estructuras multicelulares. La neoformación fibrilar se produce con más intensidad en las zonas de actividad inflamatoria.
4. Degeneración balonzante: los hepatocitos limitantes con las zonas de necrosis parcelar o en migajas (presumiblemente los destinados a la necrosis) sufren alteraciones degenerativas, con balonización extrema; el citoplasma es vacuolado, hipocromático, existe anisocariosis y el núcleo está rodeado de material citoplásmico granular.

B) Lesiones concomitantes

Se describen otras alteraciones cuya observación no es imprescindible para efectuar el diagnóstico de hepatitis crónica. Consisten en transformación acinar o disposición en pseudorosetas de los hepatocitos, proliferación ductular biliar, lesión epitelial ductular biliar similar a la observable en la cirrosis biliar primaria, folículos linfáticos en los tractos portales, regeneración pseudolobulillar, proliferación de células de Kupffer y colestasis.

Del estudio de los parámetros clínicos, histopatológicos y de laboratorio se identifican dos formas anatomoclínicas de la hepatitis crónica: persistente y agresiva.

Hepatitis crónica persistente

Desde el punto de vista histopatológico se pueden apreciar los siguientes hechos:

- 1º Ensanchamiento del espacio porta (sitio de predilección lesional) por la presencia del infiltrado mononuclear linfoplasmocitario, que en ocasiones adopta aspecto folicular.
- 2º Necrosis en migajas mínima o ausente.
- 3º Mínima fibrosis periportal o ausencia de la misma.
- 4º Conservación de la arquitectura lobulillar con microfocos de necrosis aislada hepatocelular y reacción colindante reticular y mononuclear.

En ocasiones puede agregarse alteración histopatológica de hepatitis viral aguda.

Hepatitis crónica agresiva (o activa)

La microscopia muestra las siguientes alteraciones estructurales:

- 1ª Distorsión profunda de la arquitectura lobulillar, debido a la extensión (mínimo $\frac{1}{3}$ del contorno lobulillar) y profundidad adoptada

por el proceso necrótico-inflamatorio. La necrosis en migajas, siempre presente, rebasa los límites de la lámina limitante, penetrando en amplios frentes al interior del lobulillo, con el cortejo fibrótico-celular acompañante.

- 2ª Necrosis hepatocítica centrolobulillar, con reacción reticular, en conexión con la periferia del lobulillo de Rappaport y en íntima dependencia con las alteraciones vasculares (capilarización sinusoidal).
- 3ª Neoformación fibrilar intensa, con formación de puentes de unión conectivos entre los espacios porta y disección lobulillar.
- 4ª Densos infiltrados inflamatorios de "células redondas" (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas); en la variedad clínica conocida como "hepatitis lupoides" existe predominancia de células plasmáticas.

La actividad del proceso inflamatorio, denunciada por la necrosis parcelar y el infiltrado mononuclear, varía de moderada a severa; esta gradación lesional justifica la subdivisión de la hepatitis crónica agresiva en dos variedades: hepatitis crónica agresiva moderada (2 A) y hepatitis crónica agresiva severa (2 B).

Puede asociarse ocasionalmente cambio histológico de hepatitis viral aguda y el grado de evolutividad del proceso denunciará o no el paso hacia la cirrosis (presencia de nódulos de regeneración).⁽⁵⁾

HEPATITIS ALCOHOLICA

Dentro de la amplia gama de lesiones hepáticas producibles por el alcohol, que oscilan desde la inocente clarificación hepatocítica hasta la cirrosis irreductible, interesa caracterizar el cuadro que cursa regularmente con ictericia: la hepatitis alcohólica o esteatonecrosis.

Clásicamente el cuadro histopatológico se basaba en trípode estructural: necrosis hepatocelular, hialina de Mallory e infiltrado leucocitario injertado sobre la base de un hígado graso preexistente; en realidad la hepatitis alcohólica puede instalarse sobre un hígado normal, graso o cirrótico. La necrosis hepatocítica tiene una distribución preferencial centrolobulillar y en ocasiones va acompañada de una neoformación de fibras colágenas perivenocentrolobulillares de disposición estelar (necrosis hialina esclerosante). La hialina de Mallory, que no es privativa de la hepatopatía alcohólica, es de origen incierto, eosinófila, finamente granular y de ubicación preferencial paranuclear. Los leucocitos neutrófilos se aprecian en gran número rodeando las áreas de hepatonecrosis. No es infrecuente la observación de colestasis intra y extracelular con formación de trombos biliares⁽¹¹⁾.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

(Pericolangitis crónica no supurada)

Definida clásicamente como una forma infrecuente de colestasis crónica, presenta varios estadios evolutivos, siendo características las lesiones observadas en etapas iniciales.

Estadio 1. Lesión florida de conductos. En la etapa inicial se observa alteración epitelial de los conductos septales e interlobulillares, con lesión de membrana basal, necrosis celular e infiltrados inflamatorios; estos últimos, a predominio linfocitario, pueden agruparse en agregados linfocitos o conformar en ocasiones verdaderos granulomas epitelioides. La colestasis es infrecuente y puede existir compromiso hepatocelular de lámina limitante, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con la hepatitis crónica. Este hecho y la imagen cambiante observable en ambos cuadros hace que el patólogo morfológicamente establezca un diagnóstico de hepatopatía crónica activa.

Estadio 2. En esta etapa se observa ensanchamiento de los espacios porta debido principalmente a proliferación ductulillar; el infiltrado inflamatorio invade la lámina limitante y pueden apreciarse acúmulos de histiocitos xantomizados. La colestasis, de estar presente, es de ubicación preferencial perilobulillar.

Estadio 3. Al ceder la actividad inflamatoria, aparece fibrosis portal con determinación de colestasis periportal.

Estadio 4. Cirrosis. Instalada la misma, de tipo irregular, es prácticamente imposible desde el punto de vista morfológico establecer retrospectivamente el mecanismo patogénico de la misma. (1, 10)

Hepatopatías icterígenas por drogas

Las reacciones adversas causadas por drogas pueden ser clasificables de acuerdo con la chance de producción en predecibles y no predecibles. Agrupan diversos tipos de lesiones que pueden variar desde alteraciones degenerativas (hepatosis grasa por tetraciclina) hasta hepatonecrosis (tetracloruro de carbono).

Existen drogas que pueden perturbar el metabolismo de la bilirrubina (salicilatos, sulfonamidas) por competición de unión con albúmina, determinando ictericia sin lesión hepática demostrable. Mas por lo general la lesión por drogas adopta uno de los siguientes cuadros patológicos: colestasis por drogas, hepatitis colestática inducida por drogas y cuadro de hepatitis viral causado por drogas.

1 – Colestasis por drogas

Ejemplo clásico de agentes causales son los ana-

bólicos esteroides y los anovulatorios orales; en este último caso sería la fracción estrogénica la responsable de la alteración metabólica y se presenta regularmente en mujeres que han padecido ictericia recidivante del embarazo, por lo cual se cree que ambas tendrían base genética.

El cuadro se caracteriza por colestasis centrolobulillar con ninguna o escasa inflamación portal; al principio no existe mayor lesión hepatocelular, pero con el tiempo puede existir hepatonecrosis aislada con infiltrados leucocitarios y movilización fagocitaria. En otras ocasiones el citoplasma hepatocítico toma un aspecto esmerilado, debido quizás a proliferación del retículo endoplásmico. La ultraestructura no permite diferenciar patogénicamente la colestasis y ciertos pacientes pueden presentar signos positivos sin manifestación clínica (ictericia) o alteraciones mitocondriales (megamitocondrias, inclusiones paracristalinas) que no implican alteración funcional.

2 – Hepatitis colestática inducida por drogas

Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza este cuadro por la combinación de colestasis simple y lesiones de hepatitis reactiva no específica (hepatitis portal); un ejemplo clásico de elemento causal es la clorpromacina. La inflamación y muerte celular no está limitada al centrolobulillo, hay infiltración por elementos mono y polinucleares y es bastante característica la presencia de numerosos eosinófilos.

3 – Cuadro de hepatitis viral causado por drogas

No debe confundirse con la hepatitis viral clásica transmitida por inyectables (hepatitis sérica). En el caso que nos ocupa, las drogas, denominadas hepatiticomiméticas, producen lesiones indistinguibles desde el punto de vista anatomoclínico de una hepatitis viral, mas la etiología viral no puede ser demostrada. De acuerdo con la conducta evolutiva se las divide en hepatitis con alta mortalidad y con baja mortalidad. En el primer caso (ejemplo, por halotano) la lesión histológica provoca la mayoría de las veces severa necrosis (necrosis masiva), similar a la observada en la hepatitis viral fulminante, mientras que en la segunda eventualidad (ejemplo, por metildopa o tuberculostáticos) el cuadro recuerda las lesiones de la hepatitis viral clásica o común. (2, 3, 9)

BIBLIOGRAFIA

- BAGGENSTOSS, A. H.; SOLOWAY, R. D.; SUMMERSKILL, W. H. J.; ELVEBACK, L. R., y SCHOENFIELD, L. J.: Chronic active liver disease. *Human Pathol.*, 3:183-198, 1972.
- CASTELLETO, R. H.; SALVIOLI, J. E.; GIACOMANTONE, O., y TRUEBA, E.: Hepatitis aguda por agentes hepatiticomiméticos. XIII Congreso Panamericano de Gastroenterología, Buenos Aires, setiembre de 1973.
- CASTELLETO, R. H.; DRUT, R.; GIACOMANTONE, O., y SALVIOLI, J. E.: Hígado y anovulatorios. Alteraciones ultraestructurales. *Rev. Clin. Esp.*, 132:431-434, 1974.
- CASTELLETO, R. H., y SALVIOLI, J. E.: Hepatitis viral aguda. *Temas de Hepatología*, pp. 77, Editorial San Miguel, La Plata, 1974.
- CASTELLETO, R. H., y SALVIOLI, J. E.: Hepatitis crónica. *Temas de Hepatología*, pp. 103, Editorial San Miguel, La Plata, 1974.
- CASTELLETO, R. H.; JMELNITSKY, J., y DRUT, R.: Hepatitis viral aguda de alto riesgo. *Sociedad de Gastroenterología de La Plata*, setiembre de 1977.
- DESMET, V. J.: Morphologic and histochemical aspects of cholestasis, in "Progress in Liver Diseases", vol. IV, p. 97, 1972.
- LUDWIG, J.: A review of lobular, portal and periportal hepatitis. *Human Pathol.*, 8:269, 276, 1977.
- PEREZ, V.; SCHAFFNER, F., y POPPER, H.: Hepatic drug reactions, in "Progress in Liver Diseases", vol. IV, p. 597, 1972.
- POPPER, H., y SCHAFFNER, F.: Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis, in "Progress in Liver Diseases", vol. III, p. 336, 1970.
- SCHUEER, P. J.: Interpretación de la biopsia hepática. Editorial Jims, Barcelona, 1975.
- TANIKAWA, K.: Aspectos ultraestructurales del hígado y de las enfermedades hepáticas. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1971.