

## **ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA. IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA HEPÁTICA**

**Dr. C. Bienvenido Gra Oramas**  
**Instituto de Gastroenterología**

El depósito de grasa en el hígado es referido desde el Imperio Romano (1); y en estudios de cadáveres reportado en el siglo XVI por los anatomistas franceses en sus disecciones de cadáveres, refiriéndose al color del hígado que en ocasiones presentaban tinte amarillento (2), describiéndose hasta la presencia de cirrosis hepática.

Más reciente, entre la segunda mitad del siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX, se describe en estudios histológicos la presencia de vacuolas de grasa en hígado de fallecidos y la existencia de hígados cirróticos con acumulaciones de grasa en los hepatocitos; varias denominaciones ha recibido esta alteración metabólica, utilizándose en la actualidad el término de enfermedad hepática por depósito de grasa (3).

En general, la causa del depósito de grasa, define en parte la denominación de la alteración hepática, si la causa es un tóxico como el alcohol, las alteraciones hepáticas morfológica se clasificaran como alcohólicas (4), y sencillamente como no alcohólicas las que no tengan relación con esta sustancia y de esa manera se define la enfermedad hepática grasa no alcohólica ( EHGNA) o ( EHDG), Enfermedad hepática por depósito de grasa) que agrupa la esteatosis hepática simple y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)(NASH) (5).

La presencia de grasa en las células hepáticas es considerada, como una alteración de los denominadas acumulaciones intracelulares de sustancias endógenas normales; si es poca puede que no tenga efecto sobre la función celular, pero mientras no se deterioren los procesos intracelulares vitales el cambio grasoso es reversible por sí mismo; sin embargo la severidad de esta acumulación de grasa, debida a algunas causas, que producen un daño celular químico importante, pueden causar la muerte celular (6).

Los hepatocitos se clasifican como células estables que son aquellas que solo se producen cuando existe alguna causa que produce muerte en un número importante de células; en general las causas de la acumulación de grasa en los hepatocitos, actúan de manera difusa y bastante simétrica en todo la glándula hepática, pudiendo producirse la no posibilidad de regeneración celular por estar lesionados la mayoría de las células hepáticas y entrar en acción el mecanismo de reparación por medio de la fibrosis y la cicatrización (7).

El diagnóstico definitivo de la acumulación de grasa o cambio en el hígado, requiere un estudio histológico y con la aparición en la década del 50 del siglo pasado, de la obtención de cilindros de tejido hepáticos por punción y posteriormente con el desarrollo que ha tenido la tecnología de fabricación de trócares para biopsia aspirativa, ha permitido el estudio histológico de nuestros tejidos sin complicaciones para el paciente (8), en nuestro país el método es más

seguro, pues en general la muestra de tejido hepático se obtiene guiada por laparoscopia, (aunque al parecer tiende a disminuir).

La biopsia hepática en esta enfermedad nos permite hacer o confirmar el diagnóstico, clasificar la gravedad de las lesiones y el aspecto de los cambios grasos, determinar la presencia de otras alteraciones de daño celular y lesiones inflamatorias, conocer la presencia de fibrosis, también nos permite pronosticar la evolución de la enfermedad y evaluar un tratamiento impuesto en biopsias reiterativas; así en la actualidad para el diagnóstico de esta enfermedad es necesaria la biopsia hepática y según la magnitud de las diferentes alteraciones histológicas se puede dividir en: esteatosis – esteatohepatitis - esteatofibrosis y cirrosis hepática, que conforman una secuencia lógica de posibles lesiones histológica (9).

El diagnóstico de esteatohepatitis solo es posible hacerlo mediante el estudio histológico y es esencial para la evaluación de estos enfermos, pues las lesiones histológicas aún pueden ser reversibles, este término fue propuesto en 1980 por Ludwig(10), como esteatohepatitis no alcohólica, aunque desde 1961 en una publicación alemana (11), y después en la década del 70 en publicaciones norteamericanas se hablaba del término de hepatitis en hígado graso (12). En la segunda mitad de los años 80, se publicaron trabajos donde se planteaba la similitud de alteraciones histológicas entre la esteatohepatitis alcohólicas y la no alcohólica, aunque los trabajos partían de los diagnósticos histológicos y después por los antecedentes alcohólicos se clasificaban en una u otra enfermedad.

Se reporta de la revisión de historias clínicas de biopsias de histología alcohólica, y la conformación clínica de 27 pacientes con antecedentes alcohólicos y 17 no alcohólicos, con más esteatosis en no alcohólicos y más fibrosis en alcohólicos planteándose que por biopsias no pueden diferenciarse (13). Otro trabajo similar obtiene 39 no alcohólicos y 68 alcohólicos, con más grados avanzados de esteatosis en los primeros y mayor grado de inflamación y fibrosis en los segundos, no correlacionando la clínica con la histología y sin diferenciarse en las biopsias (14). En 1990 (15), se publica un trabajo de un seguimiento clínico y por biopsias de 42 pacientes de esteatohepatitis no alcohólicas, algunos hasta de 20 años y propone los siguientes criterios diagnósticos microscópicos:

- Esteatosis macrovesicular:
- Asociada a infiltrado inflamatorio lobular o portal.
- Con o sin cuerpos de Mallory.
- Con o sin fibrosis o cirrosis.

En 1998 el Instituto Nacional de salud de Estados Unidos (16), reúne a un grupo de patólogos expertos en el estudio del hígado, en un simposio para categorizar y definir las lesiones histológicas en la esteatohepatitis no alcohólica, planteándose tres alteraciones esenciales que son:

- Esteatosis macrovesicular.
- Daño celular de la zona 3 del lobulillo.
- Infiltrado inflamatorio lobulillar

Probable, pero necesariamente la presencia de cuerpos de Mallory y de fibrosis intersticial.

En 1999 se publica por E.M. Brunt un método para analizar semi-cuantitativamente las lesiones de las esteatohepatitis no alcohólica, que permite la valoración de la actividad necroinflamatorias (grado de actividad) y la extensión de la fibrosis con o sin cambios de la arquitectura (estadio) (17). Este trabajo plantea el estudio y gradación de 13 lesiones histológicas.

Esteatosis macrovesicular	0-3
Balonamiento y desarreglo de hepatocitos	0-3
Inflamación lobulillar	0-3
Inflamación en espacios porta	0-3
Cuerpos de Mallory	0-2 (hialina de Mallory)
Cuerpos acidófilos	0-3
Célula de Kupffer PAS +	0-3
Núcleos glicogénicos	0-3
Lipogranulomas	
Fibrosis perisinusoidal	0-3
Fibrosis portal	0-4
Fibrosis en puente 3	0-4

Se plantea que una sola lesión histológica, no se puede utilizar para la evaluación de la actividad necroinflamatorias y se propone la utilización de la esteatosis macrovesicular, balonamiento y desarreglo celular, y la inflamación lobular y portal para determinar el grado; proponiendo un sistema de 3 grados de la siguiente forma:

**GRADO I LEVE:** Esteatosis hasta el 30 % de hepatocito vacuolados, balonamiento celular ocasional de la zona 3, escasos linfocitos en el lobulillo y leve o ausente inflamación portal.

**GRADO II MODERADO:** Esteatosis del 34 al 66 %, balonamiento celular de zona 3, leve a moderado, con infiltrado inflamatorio de leve a moderado en el lobulillo y en espacio porta.

**GRADO III SEVERO:** Esteatosis que ocupa todo el lobulillo, de más del 66%, desarreglo celular evidente a predominio de la zona 3, inflamación crónica del lobulillo o de leve a moderada en espacios porta.

Hoy día en la práctica médica diaria, la biopsia hepática es imprescindible para el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica, su aporte es esencial para establecer un pronóstico evolutivo e iniciar el tratamiento adecuado (18).

La gradación de la actividad necroinflamatoria, y la clasificación y estadiamiento de la fibrosis (19-21), permiten tener un criterio fundamental, para la evaluación de esta entidad, que es potencialmente progresiva y causa importante de la

cirrosis hepática mal llamada criptogénica, pues se ha comprobado que la esteatohepatitis no alcohólica es su principal causa (22-25).

En la evaluación clínica de la esteatohepatitis, se conoce la presencia de alteraciones histopatológicas de diferentes gradación y su no concordancia en algunos casos con las cifras de enzima hepáticas (26-29), en particular con las aminotransferasas e inclusive con cifras normales (30-33), sin embargo hoy en día se considera que la enfermedad hepática grasa no alcohólica, representa la segunda causa de la elevación de las transaminasas y que entre el 6 al 17% se debe a lesiones de esteatohepatitis no alcohólica; por lo cual se refuerza aun más la utilización de la biopsia hepática, para su diagnóstico (34).

En un estudio histopatológico, detallado, siguiendo la clasificación de Brunt, en los primeros 50 casos consecutivos de esteatohepatitis no alcohólica, diagnosticados en nuestro departamento de Anatomía Patológica, se clasificaron 22 biopsias como grado II y 28 como grado III; en la tabla No.1 se presentan en global las lesiones histológicas observadas

**TABLA No. 1**  
**FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS (n = 50).**

<u>Lesión Histológica</u>	<u>No.</u>	<u>%</u>
Esteatosis macrovacuolar	50	100
Balonamiento de hepatocito	48	96
Infiltrado Inflamatorio lobulillo	50	100
Infiltrado Inflamatorio portal	38	76
Fibrosis portal	29	58
Fibrosis perisinusoidal	17	34

Como se observa en la tabla No. 1, las lesiones esenciales que permiten el diagnóstico, que es la presencia de esteatosis está presente en todos los casos y en el 96% el daño celular representado por la balonización de los hepatocitos.

En la siguiente tabla se representan, las lesiones que se hallaron en las biopsias clasificadas como grado II o III de esteatohepatitis.

**TABLA No. 2**  
**FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLOGICAS GRADO II o III**

<u>Lesiones histológicas</u>	Grado II n =22		Grado III n =28	
	<u>No.</u>	<u>%</u>	<u>No.</u>	<u>%</u>
Esteatosis macrovesicular	22	100	28	100
Balonamiento del hepatocito	20	91	27	96
Infiltrado Inflamatorio lobulillar	22	100	28	100
Infiltrado Inflamatorio portal	18	81	20	71
Fibrosis portal	11	50	18	64
Fibrosis perisinusoidal	5	23	12	43

En la tabla No. 2 se observa, la frecuencia similar de lesiones histológicas en ambos grados, sin embargo hay cifras mayores de lesiones de fibrosis en las biopsias grado III, más marcado en la fibrosis perisinusoidal ,aunque el grado de lesión de daño celular y respuesta inflamatoria no muestra diferencias.

El grado de daño celular representado por la esteatosis macrovesicular y el balonamiento celular y el grado de respuesta inflamatoria y de fibrosis, siguiendo la clasificación de Brunt, según los valores de 0 a 3 en que se clasifique cada lesión, se representa en la tabla, al comparar las biopsias categorizadas como grado II o III.

TABLA No. 3  
Frecuencia de lesiones histológicas según grado de intensidad

<u>Lesión</u> <u>histológica</u>	<u>Esteatohep II</u>				<u>Esteatohep III</u>			
	<u>G 1n</u>	<u>%</u>	<u>G 2n</u>	<u>%</u>	<u>G 1n</u>	<u>%</u>	<u>G 2n</u>	<u>%</u>
Esteatosis macrovesicular	9	41	3	59	-	-	28	100
Balonamiento de hepatocitos	19	86	1	5	22	78	5	18
Infiltrado inflamatorio lobulillo	18	81	4	19	19	68	9	32
Infiltrado inflamatorio portal	12	54	6	27	16	57	4	14
Fibrosis portal	7	32	4	18	11	39	7	25
Fibrosis perisinusoidal	5	23	-	-	11	39	1	4

En la tabla No. 3 se observa la presencia de mayor grado de lesión celular, de respuesta inflamatoria y de fibrosis, en todas las lesiones histológicas en las biopsias clasificadas como grado III, a excepción del infiltrado inflamatorio portal, lo cual consideramos que es útil evaluarlo en cada biopsia a estudiar después de impuesto una terapéutica determinada.

La utilidad de la biopsia hepática en la esteatohepatitis no alcohólica, no se limita a su diagnóstico inicial, pues también es esencial en la valoración de una terapéutica al comparar la presencia y la magnitud de las lesiones histopatológicas, entre las biopsias pre y post tratamiento. En un estudio inicial de 16 casos, realizado en nuestra institución, al comparar las lesiones histológicas presentes en la primera y en la segunda biopsia, obtuvimos los siguientes resultados, que se presenta en la siguiente tabla, referidos a sí las lesiones

desaparecieron o disminuyeron en intensidad al menos 1 punto de la clasificación de Brunt se clasificaron como mejor, o igual, o si empeoraron aumentando al menos 1 punto en la clasificación referida.

TABLA No.4

Evaluación de lesiones histológicas entre 1ra y 2da Biopsia n=16

<u>Lesiones histológicas</u>	<u>Mejor</u>	<u>Igual</u>	<u>Peor</u>
Esteatosis macrovacuolar	12	4	0
Balonamiento de hepatocito	11	5	0
Infiltrado inflamatorio lobulillar	7	8	1
Infiltrado inflamatorio portal	9	6	1
Necrosis focal	11	4	1
Fibrosis portal	4	9	3
Fibrosis perisinusoidal	5	11	0

Como se observa en la Tabla No. 4, en todas las lesiones histológicas, se produjo una mejoría histológica o permanecieron igual, lo que es más evidente en aquellas lesiones que traducen un daño celular, como es la esteatosis o el balonamiento de hepatocito y menor, grado aquellos que representan una respuesta necroinflamatoria.

En relación a la esteatosis macrovacuolar, en 8 pacientes desaparecieron las vacuolas de grasa o se redujeron a menos del 5% de los hepatocitos, dos pacientes tenían entre el 70 y el 80% de hepatocitos vacuolados en la primera biopsia, cuatro con 60% y 2 entre 40 y 60%. Otros 4 pacientes redujeron entre 50 o 60% los hepatocitos con grasa, es de señalar que estos pacientes en la primera biopsia tenían una evaluación de 3 o sea de más del 70% de hepatocitos lesionados.

En cuatro pacientes la reducción del número de hepatocitos con grasa, fue del 10% o menos, coincidiendo en los mismos que no hubo cambios en la magnitud de las lesiones necroinflamatorias, y que clínicamente no mejoraron al no seguir adecuadamente el tratamiento impuesto.

Es de señalar la utilidad de la cuantificación de las lesiones histológicas y la clasificación en grados de lesión de la esteatohepatitis no alcohólica, pues nos permite una evaluación global de las alteraciones histológicas en biopsias repetidas, en este informe que pacientes comenzaron con alteraciones categorizadas como grado III 9 pacientes y 6 como grado II, evolucionando de la siguiente forma en la segunda biopsia:

Biopsias inicial	Segunda Biopsia			
	III	II	I	O
Grado III n= 9	3	1	2	3
Grado II n= 7	-	-	2	5

Se observa que solo tres pacientes permanecieron con el mismo grado de lesión, que 8 biopsias fueron normales y que, por supuesto, a menor grado de lesión

inicial es mayor la posibilidad de la desaparición de las alteraciones histológicas, con una terapéutica adecuada.

La cuantificación de las lesiones nos permite realizar un cálculo global de la magnitud o intensidad de las alteraciones de daño celular y respuesta necroinflamatorias y determinar un índice de actividad histológica, así en la primera biopsia al sumar la evaluación de las lesiones de los 16 pacientes, la media del índice fue de 7,87 puntos y en la segunda biopsia de 2,87 puntos, con una P menor de 0,05 al aplicar el test de Student.

Como conclusión general, consideramos que es esencial la biopsia hepática, en el diagnóstico de los enfermos de esteatohepatitis no alcohólica y su utilización para la evaluación de la terapéutica impuesta.

## Bibliografía

1. Jackson R. Doctors and Diseases in the Roman Empire British Museum Press, 1995.
2. Muñoz Sanz A. La Escuela de Medicina del Monasterio de Guadalupe y el controvertido origen de las autopsias clínicas. Editorial Tecnigraf. S.A. Badajoz, España 1996.
3. Adams L Lymp J, Sauver J. The natural history of normalcohol fathy liver diasese: a population based cohont study. Gastroenterology 2005; 375-378.
4. Beckett A G, Livingstone A v, Hil K R, Acute alcoholic hepatitis British Medical Journal 1961; 2, 113-119.
5. Fernández CM, Alonso S, López P, Gutiérrez M L, Termino R, Barbado A et. Al. Síndrome metabólico y progresión de la lesión hepática en la infección por el virus de la hepatitis C y el hígado graso no alcohólico Gastroenterol hepatal, 2006, 29 (Suppl 1) 9-14.
6. Majno G. Cellulix death and necrosis: Cheemical, physical, and morphological changes in rat liver. Verchow Archives, 1960, 33:421.
7. Feramisco J R, Watterson M D, Cell regulation. Current Opinion cell Biology 1993, 5: 163- 165.
8. Piccinino F, Lagneli E, Pasquele G, Complications folowing percutaneous liver biology. A multicentre retrospective study on 68,726 biopsies Journal Hepatology 1986, 2: 165-173.
9. Day C P, Mechanisms of progresion in nonalcoholoc fatty liver disease, Ars Medica 200: 289-296.
10. Ludivig J, Viggians TR, Mc Gill DB, Ott B J Nornalcoholilic steatohepatitis . Mayo clinic expercencis with a hitherto unnamed disease. Mayo clinic Proceedings 1980: 55:434-438.
11. Thaler H. Zun formalen pathogenese dir postinfiltrativen Leber zirrrose Gastroenterology Suppl, 1961. 95: 246- 251.
12. Schaffner F, Adler M, Falty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. American Journal of medicine, 1979, 67: 811.816.
13. Dtach R. Comparason between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis American Journal of Gastroenterology 1987; 82: 650-654.

14. Diechl AM, Goodman Z, Ishak KG, Alcohol like liver disease in non alcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol. Induced liver injury Gastroenterology, 1988, 95: 1056-1062.
15. Powell EE, Crowsley WG, Hanson R. The natural history of non alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty two patients for up to 21 years Hepatology, 1990, 11: 74-80.
16. National Institute of Health Symposium on Non-Alcoholic Steatohepatitis, Bethesda, Maryland, 1998. (Symposium).
17. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Newachwander- Tetri BA, Bacon BR, Nonalcoholic steatohepatitis. A proposal for grading and staging the histological lesions American Journal of Gastroenterology 1999; 94: 2467- 2474.
18. Teli MR, James OFW, Bunt Adet et al: The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow study. Hepatology 1995; 22: 1714- 1719.
19. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M et al . Clinicopathologic study of alcohol like liver disease in non alcoholics, non alcoholic steatohepatitis and fibrosis Gastroenterol Jpn 1992; 27: 521- 528.
20. Atasver H, Yildirim MH, Yalniz M et al. Correlation between calibrated computerized tomographic findings and histopathologic grade/ stage in non alcoholic steatohepatitis Journal Hepatology 2003; 38 (Suppl 2) A 3842.
21. Lamshear KS, Fanell D, Campbell S, Kocher N, George DK. Clinicopathological features and, Features and predictors of fibrosis in non alcoholic fatty liver disease patients in the south west of England .Journal of hepatology 2003; 38 (Suppl 2) A: 4177.
22. Salis- Herruzo J. A. Progresión de la esteatohepatitis a cirrosis Papel del estrés oxidativo y la muerte celular. Gastroenterol- Hepatol 2006; 29: (Suppl 1) 101-110.
23. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni C, Cryptogenic cirrosis: Clinical Characterización and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999, 29: 664-669.
24. Matteoni C.A., Younossi ZM, Gramlich T et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity Gastroenterology 1999; 116:1413-1419.
25. Stuber VM, Hespender EE, Caldwell SH, Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrosis within skendredr American Journal of Medicine 2000; 108: 9-13.
26. Falck – Ytten Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough A. J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes Lemin Liver Disease 2001; 21: 17- 26.
27. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease Journal Clinical Gastroenterology 2002; 34: 255- 262.
28. Moreno D, Salis- Herruzo JA, Vargas J et al: Esteatohepatitis no alcohólica Estudio Clínico analítico de 40 Casos. Medicina Clínica (Barcelona) 1987, 89: 188-193.
29. Vargas J, Salis F, Moreno D et al. Esteatohepatitis no alcohólica. Estudio histopatológico de 40 casos. Medicina Clínica (Barcelona) 1988; 90: 563- 568.

30. Ipekci Sh, Basaranoglu M, Sonsunz A. The fluctuations of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal Clinica Pathology Gastroenterology* 2003, 36: 371- 374.
31. Daniel S, Ben- Menachem T, Vasudeavan G. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic patients. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 3010- 3014.
32. Solirbi D, Boynton J, Lindon K D. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *American Journal Gastroenterology* 1999; 94: 1018- 1022.
33. Canbakan B, Ozgulle S, Hatemi I et al. Biochemical, radiological, and histological correlations in patients with non-alcoholic fatty liver disease with and without ALT elevation. *Journal Hepatology* 2003; 38: ( Suppl 2) A 3764
34. Marchesini G, Bugianese E, Fortani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917- 923.

Ver microfotografía: ESTEATOSIS MACROVACUOLAR Y FOCOS DE INFLAMACIÓN LINFOCITARIA.

