

## Aspectos histopatológicos del trasplante hepático

Dr. Armando Gamboa Domínguez\*

\* Investigador Titular A. Departamento de Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia: Dr. Armando Gamboa Domínguez. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F. Teléfono: (55) 573-1200 Ext.: 2184.

**RESUMEN.** La introducción del trasplante hepático y el uso rutinario de biopsia del injerto como abordaje diagnóstico a las anomalías de las pruebas funcionales del órgano trasplantado han mostrado que no sólo son el rechazo agudo y crónico los causantes de dichas alteraciones. Entidades como el rechazo subclínico en un extremo del espectro y el rechazo hiperagudo en el otro, son problemas que se han descrito y que pueden causar confusión en la interpretación de las variables de laboratorio. Otros problemas, tales como la recurrencia de la enfermedad que precipitó el trasplante hepático y la presencia de infecciones oportunistas, causadas por bacterias, virus y hongos deben ser tomadas en cuenta en el diagnóstico diferencial de las anomalías bioquímicas después de un trasplante hepático y se debe contar con un equipo de patólogos entrenados para su detección apropiada.

**Palabras clave:** biopsia, recurrencia, rechazo, infección, hepatitis.

**SUMMARY.** Introduction of liver transplantation and routine biopsy of the graft as first-choice diagnostic approach for detection of liver function abnormalities demonstrated that other entities in addition to acute and chronic rejection might be responsible, alterations such as subclinical rejection on the one hand and hyperacute rejection on the other, which also were described as entities causing liver function derangement. Recurrence of liver disease and presence of opportunistic infections, either bacterial, viral, or fungal, must also be ruled out in differential diagnosis of liver dysfunction after transplantation. A specially trained group of pathologists must be available for the correct interpretation of this type to problem.

**Key words:** biopsy, recurrence, rejection, infection, hepatitis.

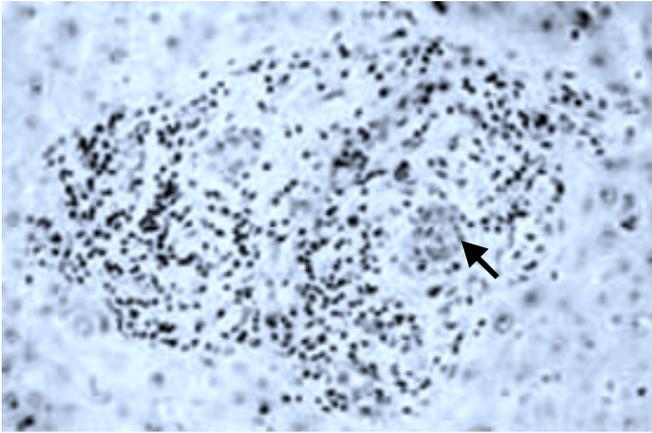
### INTRODUCCIÓN

El éxito de los programas de trasplante hepático y el uso rutinario de biopsias con aguja del injerto han obligado al patólogo quirúrgico a la interpretación de los cambios morfológicos generados por la interacción del sistema inmune del receptor y el órgano trasplantado. La relación que se establece motiva con frecuencia la aparición de cambios morfológicos inespecíficos y sin relevancia clínica (rechazo subclínico) y de cambios morfológicos asociados con manifestaciones clínicas y bioquímicas diversas que se reúnen en categorías diagnósticas como rechazo hiperagudo, agudo y crónico, motivo de la presente revisión. Otro grupo de cuadros morfológicos que se estudiarán serán aquellos asociados a la recidiva de la enfermedad que motivó el trasplante y los asociados a infecciones por oportunistas.

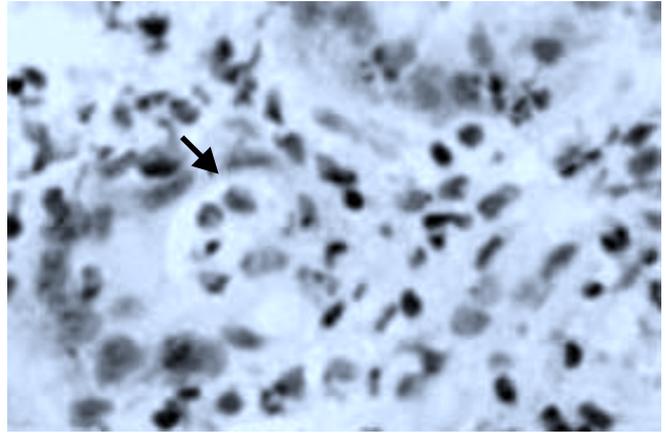
### RECHAZO AGUDO

Es la inflamación del injerto motivada por las diferencias genéticas entre donador y receptor, que afecta los conductos biliares interlobulares y el endotelio de las ramas de arteria y vena hepáticas. Se recomienda no utilizar términos como rechazo temprano, rechazo celular, rechazo no ductopéptico, rechazo reversible u otros sinónimos.<sup>1</sup> Cuando es clínicamente sospechado, usualmente entre los días cinco y 30 postrasplante, debe ser confirmado morfológicamente tomando en cuenta la presencia de: a) inflamación portal por linfocitos activados, neutrófilos y eosinófilos; b) daño inflamatorio de conductos biliares y c) inflamación subendotelial de vénulas hepáticas o venas centrales.<sup>2</sup>

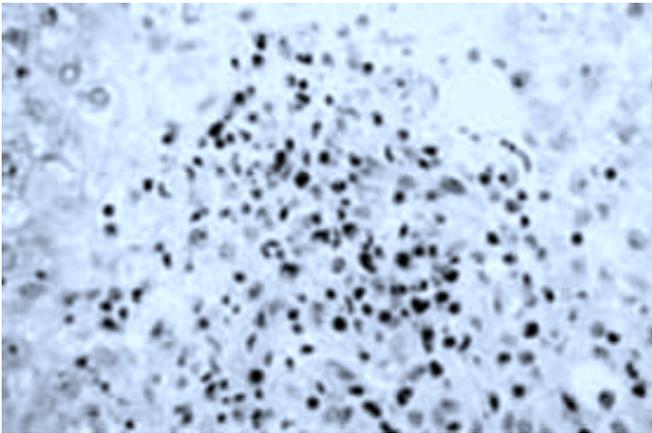
Los espacios porta se encuentran expandidos por infiltrado inflamatorio mixto y edema (Figuras 1 y 2), que en los casos graves se extiende a la zona 1 (Figura 3).



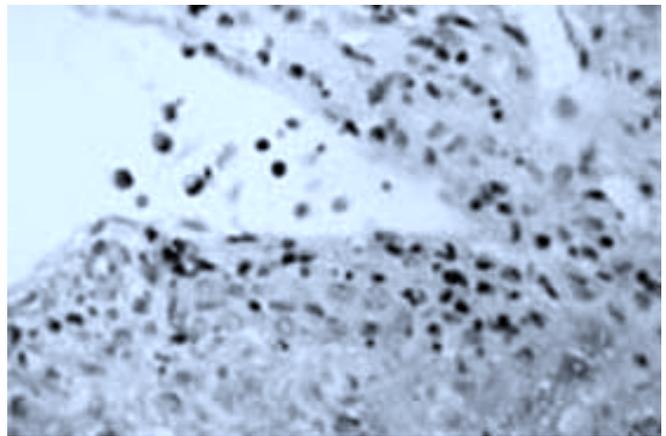
**Figura 1.** Rechazo agudo. Espacio porta expandido por inflamación aguda y crónica mezclada con edema. El infiltrado no rebasa la placa limitante y lesiona conductos biliares (flecha).



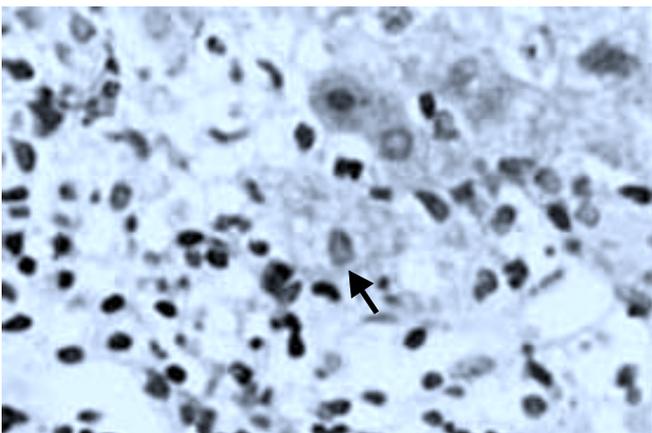
**Figura 4.** La lesión de conductos biliares en el rechazo agudo puede ser mínima con cambios degenerativos y regenerativos del epitelio biliar hasta daño inflamatorio agudo con necrosis de las células de revestimiento biliar y formación de microabscesos (flecha).



**Figura 2.** El infiltrado inflamatorio en espacios porta de pacientes con rechazo agudo se encuentra constituido por linfocitos activados, polimorfonucleares y eosinófilos.



**Figura 5.** El endotelio de las venas muestra cambios degenerativos secundarios a la marginación, diapedesis y acumulación de infiltrado inflamatorio agudo y crónico. Esta constelación de cambios morfológicos corresponde a endotelitis: cambio morfológico comúnmente observado en casos de rechazo agudo moderado o grave.



**Figura 3.** En el rechazo agudo grave el infiltrado rebasa y necrosa focalmente los hepatocitos de la placa limitante. Se aprecia peripoleisis y cambios degenerativos en el citoplasma de hepatocitos (flecha).

La lesión de conductos biliares va desde cambios degenerativos con vacuolación citoplasmática y pérdida de la polaridad nuclear, hasta esfacelación y necrosis de las células de revestimiento epitelial (Figura 4). El daño al endotelio vascular se caracteriza por marginación y contacto de linfocitos y polimorfonucleares con las células endoteliales y presencia de elementos inflamatorios en subendotelio y pared venosa (Figura 5).

El diagnóstico morfológico de rechazo agudo no se encuentra completo si carece de una gradificación cuantitativa de la lesión, que permita al clínico evaluar el esquema de inmunosupresión en uso. Debido a que muchos centros han generado escalas de gradificación de rechazo y a que, en ocasiones, dichas escalas morfológi-

**CUADRO 1**  
GRADUACIÓN DE RECHAZO AGUDO DE HÍGADO

Categoría	Criterios
Indeterminado	Infiltrado inflamatorio portal escaso
Leve (grado I)	Infiltrado inflamatorio mixto leve confinado a espacios porta
Moderado (grado II)	Infiltrado mixto que expande a la mayoría de los espacios porta
Grave (grado III)	El infiltrado rebasa la placa limitante y con inflamación perivenular que se extiende al lobulillo y necrosis hepatocitos de la zona 3

• La biopsia debe tener un mínimo de 5 espacios porta evaluables. • Es recomendable contar con dos laminillas teñidas con HE de dos niveles diferentes de la biopsia.

**CUADRO 2**  
ÍNDICE DE ACTIVIDAD DEL RECHAZO AGUDO DE HÍGADO

Categoría	Criterio	Valor
Inflamación portal	Infiltrado linfoide en la minoría de espacios porta, sin expansión	1
	Inflamación mixta que expande la mayoría de espacios porta	2
	Inflamación mixta que expande y rebasa la mayoría de espacios porta	3
Daño a conductos biliares	La minoría de conductos biliares se encuentran rodeados e infiltrados por células inflamatorias y con cambios reactivos leves	1
	La mayoría infiltrados y con frecuencia se aprecian cambios degenerativos (pleomorfismo nuclear, pérdida de polaridad y vacuolación)	2
	Como en 2 con la mayoría de los conductos con cambios degenerativos o ruptura	3
Inflamación del endotelio venoso	Linfocitos subendoteliales en algunas venas porta o hepáticas	1
	Infiltración subendotelial en la mayoría de vénulas	2
	Como en 2 con inflamación perivenular moderada o grave que se extiende al parénquima perivenular y se asocia con necrosis de hepatocitos	3

World Gastroenterology Consensus Document.

cas no correlacionan con cuadros clínicos o bioquímicos de rechazo,<sup>3,4</sup> se sugiere utilizar el sistema de gradificación internacional, que ha mostrado ser relevante clínicamente, simple y reproducible<sup>5</sup> (*Cuadro 1*). Además de la gradificación del rechazo en leve, moderado y grave, se recomienda establecer un índice de actividad de rechazo que cuantifique el daño en espacios porta, conductos biliares y endotelio venoso (*Cuadro 2*), otorgando un valor numérico de gran utilidad en la evaluación de biopsias subsecuentes o en protocolos de investigación al generar cifras que separan las cate-

gorías del rechazo agudo (leve igual o menor de 4, moderado 6 o más y grave más de 8).

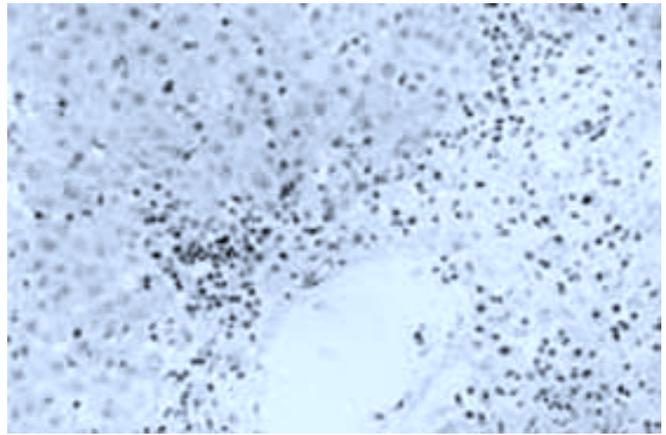
Debido al carácter reversible de los cuadros de rechazo agudo, después del tratamiento de rechazos moderados o graves, persisten por lo menos dos semanas el contexto inflamatorio y regenerativo de las estructuras portales que se acompañan de infiltrado polimorfonuclear periductal que puede simular pericolangitis o confundirse con rechazo agudo leve cuando la interpretación morfológica carece de información clínica. Estos cambios deben ser diagnosticados como rechazo tratado o en resolución.

## RECHAZO CRÓNICO

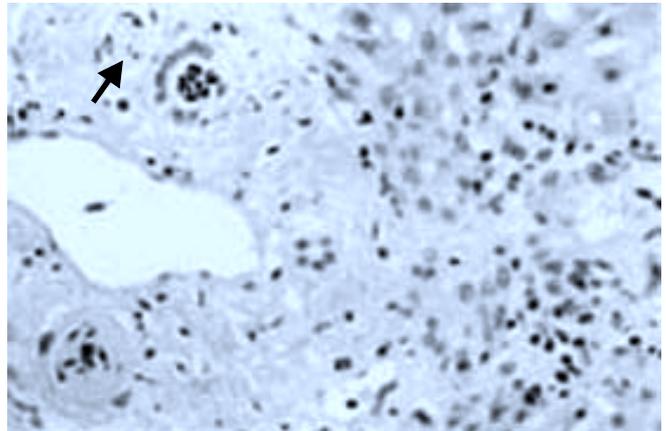
Se define como el daño inmunológico del injerto antecedido por eventos de rechazo agudo que genera daño potencialmente irreversible en conductos biliares, arterias y venas. Aunque el término “crónico” hace referencia a una situación temporal, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los casos de rechazo crónico inicia a los pocos meses después del implante y la falla del injerto ocurre usualmente durante el primer año postrasplante.<sup>6</sup> En contraste con otros injertos vascularizados, la incidencia de rechazo crónico de hígado disminuye conforme pasa el tiempo y un porcentaje variable de casos son reversibles.<sup>7</sup> Se recomienda no utilizar sinónimos como síndrome de conductos evanescentes o rechazo ductopénico, debido a que la pérdida de conductos biliares es solamente uno de los cambios morfológicos que caracterizan al rechazo crónico, los restantes afectan principalmente las ramas de arteria y vena hepáticas y a los hepatocitos pericentrales.<sup>2</sup>

En una biopsia de hígado los criterios mínimos para establecer el diagnóstico de rechazo crónico son: a) picnosis/atrofia en la mayoría de conductos biliares, con o sin disminución en su número; b) arteriopatía con acumulación de células espumosas subendoteliales y c) ausencia de conductos biliares en más de 50% de los espacios porta analizados. Los cambios en el epitelio del conducto biliar van desde transformación eosinófila del citoplasma, espaciamiento irregular de los núcleos, formación de sincicios, incremento e hipercromasia nuclear (*Figuras 6 y 7*) hasta la desaparición de los mismos con sustitución por cicatrices nodulares. Los cambios biliares se acompañan de lesiones en las ramas de la arteria hepática que discurren en el mismo plano que los conductos biliares (*Figura 7, flecha*). Las venas hepáticas terminales presentan en las fases iniciales inflamación mononuclear subendotelial y perivenular acompañada por apoptosis de hepatocitos perivenulares, fibrosis e infiltración por macrófagos. En las fases tardías se agrega necrosis acidofílica de hepatocitos.

Los cambios morfológicos de rechazo crónico aparecen después de varios eventos de rechazo agudo o de un solo cuadro de rechazo agudo que no se resolvió favorablemente, clínicamente se asocia con colestasis progresiva y elevación de enzimas ductales sin respuesta a los esquemas de inmunosupresión. Los factores de riesgo asociados a rechazo crónico son dependientes (rechazo agudo) y no dependientes (edad mayor de 40 años del donador) de aloantígenos<sup>8</sup> y potencialmente reversibles, es por ello que se recomienda establecer la separación



*Figura 6. Fibrosis de espacios porta con leve infiltrado inflamatorio crónico y conductos biliares atróficos y con cambios degenerativos son comunes en rechazo crónico temprano.*



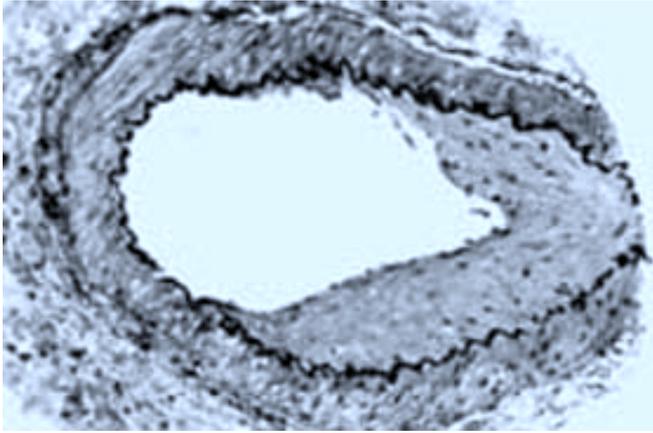
*Figura 7. Conductos biliares inmersos en fibrosis y de aspecto atrófico con alteraciones del espaciamiento celular, vacuolización citoplasmática e inflamación crónica. Las arteriolas que acompañan a los conductos biliares presentan obstrucción casi total de la luz (flecha).*

entre rechazo crónico temprano y tardío, debido a la mayor frecuencia de resolución posterior a inmunosupresión de los cuadros tempranos de rechazo crónico (*Cuadro 3*). Un cambio morfológico peculiar del rechazo crónico tardío es el observado en vasos de mediano y gran calibres (*Figura 8*) que rara vez se aprecia en biopsias con aguja.

## RECHAZO HIPERAGUDO

Es una complicación rara que se presenta inmediatamente después de revascularizar el injerto y se debe a la presencia de antígenos ABO en donadores incompatibles. Las interacciones antígeno-anticuerpo producen activación de complemento con oclusión de la microcirculación por

trombos de fibrina y plaquetas. La lesión progresa a necrosis centrolobulillar coagulativa geográfica y hemorragia con leve inflamación portal.<sup>9</sup>



**Figura 8.** Proliferación subintimal de células fusiformes que alternan con células espumosas y vacuoladas que reducen el lumen. Este cambio en vasos de gran calibre es diagnóstico de rechazo crónico tardío y usualmente coexiste con degeneración espumosa en lobulillo, fibrosis y ausencia de conductos biliares en espacios porta.

## RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

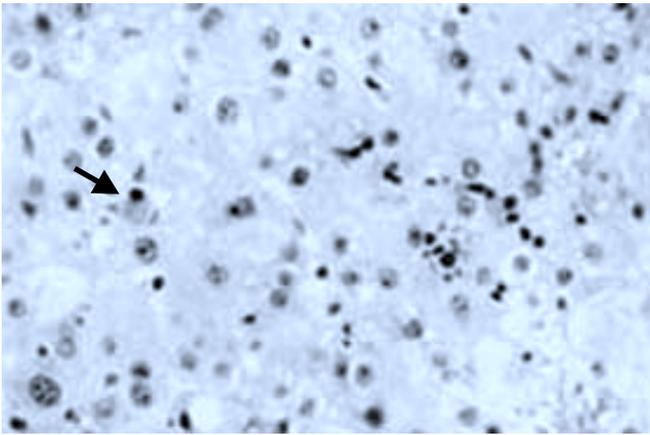
La recurrencia de hepatitis B o C puede ocurrir desde el primer mes postrasplante y en la fase aguda se caracteriza por apoptosis de hepatocitos y necrosis focal con mínimo infiltrado inflamatorio lobulillar o portal (*Figura 9*). Algunos casos de infección por virus C muestran esteatosis macrovesicular e infiltrado inflamatorio y constituyen nódulos linfoides.<sup>10</sup> El diagnóstico diferencial de hepatitis recurrente y rechazo agudo es difícil en ocasiones o pueden existir simultáneamente. Debe buscarse en forma intencionada la presencia de lesión de conductos biliares o del endotelio vascular para hacer la distinción, así como de la expresión inmunohistoquímica de AgsHB o de AgcHB. No existe a la fecha un método inmunohistoquímico para identificar la infección por virus C y sabemos que la correlación de la replicación viral no siempre coincide con cambios morfológicos en hígado.<sup>11</sup>

La hepatitis colestásica fibrosante es una forma rápidamente progresiva de disfunción hepática que apa-

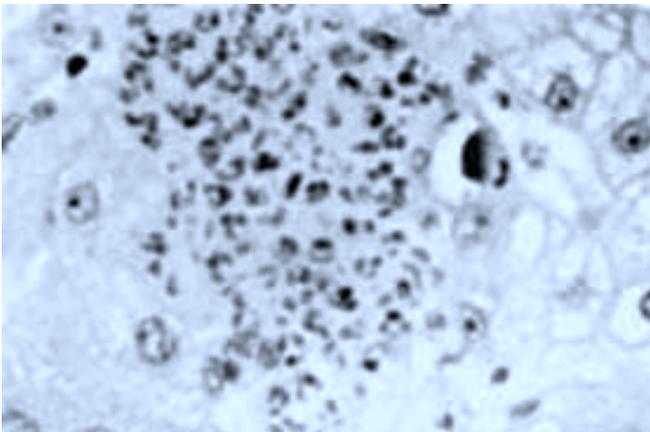
**CUADRO 3**  
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL RECHAZO CRÓNICO DE HÍGADO

Estructura	Temprano	Tardío
Conductos biliares menores de 60 $\mu\text{m}$	Degeneración en la mayoría Pérdida en menos de 50%	Pérdida en 50% o menos Degeneración en el resto
Vénulas terminales y hepatocitos de la zona 3	Inflamación íntima/lumen Necrosis e inflamación de zona 3 Fibrosis perivenular leve	Oclusión focal Inflamación Fibrosis en puente
Arteriola hepática	Pérdida ocasional en menos de 25% de espacios porta	Pérdida en más de 25% de espacios
Arteria hepática perihiliar	Inflamación de la íntima, acumulación focal de células espumosas sin obstrucción luminal	Lumen disminuido por células espumosas Proliferación fibrointimal
Ducto biliar perihiliar	Inflamación y depósito focal de células espumosas	Fibrosis mural
Otra	Hepatitis de la transición con necrosis focal de hepatocitos	Acúmulo en sinusoides de células espumosas Colestasis grave

Se establece diagnóstico de rechazo crónico temprano cuando no más de una estructura presenta cambios tardíos. Tardío cuando al menos dos estructuras muestran cambios tardíos.



**Figura 9.** Hepatitis aguda (lobulillar). Se identifica infiltrado inflamatorio crónico alrededor de hepatocitos y apoptosis (flecha). En la periferia se aprecia esteatosis macrovesicular y regeneración hepatocelular. Esta imagen se identifica en las fases iniciales de recidiva de infección por virus C o B de la hepatitis.



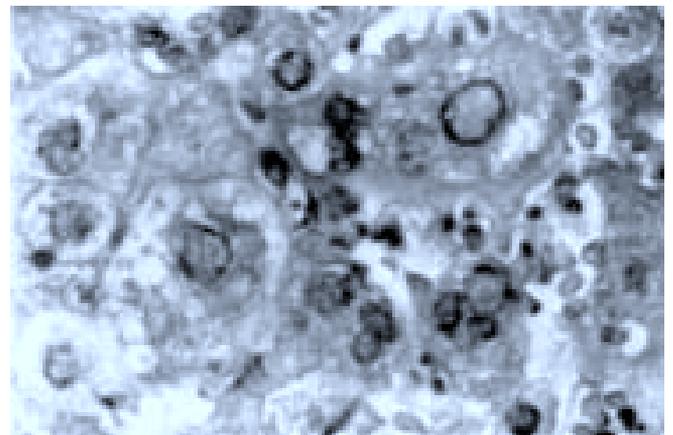
**Figura 10.** Hepatitis por citomegalovirus. Microabsceso lobulillar con abundantes polimorfonucleares en la vecindad de un hepatocito con citomegalia, retracción citoplasmática e inclusión intranuclear.

rece de tres a 13 meses posterior al trasplante en pacientes con infección por virus de la hepatitis B.<sup>12</sup> El hígado muestra alteraciones estructurales, degeneración de hepatocitos, citoplasma en vidrio despulido, fibrosis periportal que evoluciona a la formación de septos y colestasis con trombos biliares y progresión rápida a insuficiencia hepática. Ocasionalmente se han descrito cuadros clínicos semejantes en reinfección del injerto por virus de la hepatitis C.

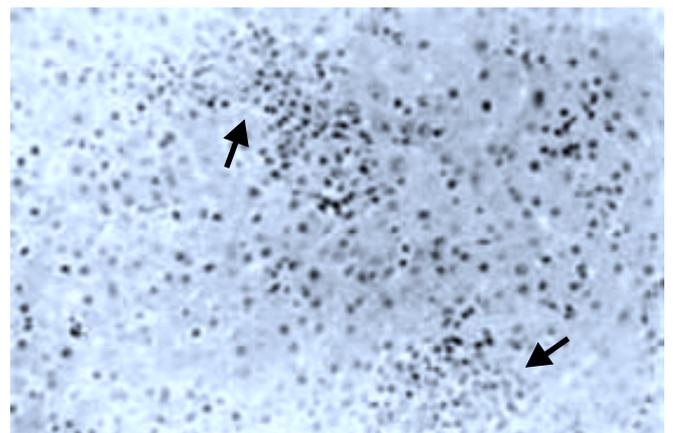
Existen suficientes evidencias para asegurar que la cirrosis biliar primaria recurre en promedio al año después del trasplante, la recurrencia coincide con elevación de anticuerpos antimitocondriales en suero, inflamación por-

tal con lesión de conductos biliares y formación de granulomas alrededor de los conductos.<sup>13</sup> En ausencia de este último hallazgo morfológico, que es relativamente escaso en población mexicana, el diagnóstico diferencial más importante es con rechazo crónico, en esos casos debe recordarse que el rechazo crónico se asocia con lesiones vasculares y lesión isquémica de los hepatocitos pericentrales que usualmente no se aprecia en cirrosis biliar primaria.

La recurrencia de colangitis esclerosante primaria también ha sido documentada y en su identificación los estudios de imagen de la vía biliar intrahepática son de gran importancia debido a que con frecuencia cursa con estenosis de la vía biliar.



**Figura 11.** Hepatitis por herpes. Se aprecia necrosis de hepatocitos y aspecto claro de la cromatina con nucleomegalia. El caso mostró reactividad inmunohistoquímica difusa e intensa en las zonas con cambios citopáticos para herpes.



**Figura 12.** Enfermedad linfoproliferativa postrasplante en el injerto. En el lobulillo se aprecian cúmulos de células linfoides grandes e irregulares con nucléolo prominente (flechas). El infiltrado puede ser difuso e infiltrar extensamente los sinusoides.

## INFECCIÓN POR OPORTUNISTAS

La frecuencia de hepatitis por CMV ha mostrado disminución en su incidencia debido al mejor uso de los esquemas de inmunosupresión y a la eficacia del ganciclovir. Típicamente, la afección lobulillar se caracteriza por la aparición de microabscesos con abundantes polimorfonucleares en la vecindad de hepatocitos con las pseudo inclusiones características (Figura 10). Se han documentado casos de hepatitis por herpes que producen agrandamiento nuclear e inclusiones eosinófilas nucleares en el contexto de necrosis de hepatocitos (Figura 11).

La infección por virus de Epstein-Barr ocurre en 80% de pacientes seronegativos en los primeros tres meses postrasplante, no genera daño citopático, pero sí la aparición de enfermedad linfoproliferativa postrasplante que en ocasiones puede aparecer en el injerto (Figura 12). La proliferación de células linfoides afecta inicialmente espacios porta y posteriormente al lobulillo hepático con necrosis focal de hepatocitos. Estas proliferaciones son policlonales, pero pueden evolucionar a oligo y monoclonales, comportándose como linfomas no Hodgkin.<sup>14</sup> En su gran mayoría responden a las modificaciones en la intensidad de la inmunosupresión y a la administración de ganciclovir.

En resumen, las aportaciones de la patología quirúrgica al manejo de pacientes trasplantados de hígado va desde la evaluación de la preservación del órgano y estatus pretrasplante, hasta la explicación de los motivos de fallas del injerto. Se espera que con el uso de escalas reproducibles para diagnosticar y gradificar los cuadros de rechazo, se permita el adecuado manejo de una población cada vez mayor de pacientes.

## REFERENCIAS

1. International Panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658-63.
2. International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection. *Hepatology* 1995; 22: 648-54.
3. Hubscher S. Diagnosis and grading of liver allograft rejection: a European perspective. *Transpl Proc* 1996; 28: 504-7.
4. Schlitt HJ, Nashan B, Krick P, Ringe B, et al. Intragraft immune events after human liver transplantation. Correlation with clinical signs of acute rejection and influence of immunosuppression. *Transplantation* 1992; 54: 273-8.
5. Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 261-8.
6. Blakolmer K, Seaberg EC, Batts K, Ferrell L, Markin R, et al. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection. Implications for a staging schema. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1328-39.
7. An International Panel. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology* 2000; 31: 792-9.
8. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998; 28: 638-45.
9. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; 336: 519-23.
10. Ferrell L, Wright T, Roberts J, et al. Pathology of hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1992; 16: 865-76.
11. Caballero E, Bornstein Quevedo L, Arista Nasr J, Sánchez Avila JF, Gamboa Domínguez A. Comparación de diversos sistemas de evaluación de biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. *Patología* 1997; 35: S8.
12. Davies S, Portmann B, O'Grady J, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150-7.
13. Hashimoto E, Shimada M, Noguchi S, Taniai M, Tokushige K, et al. Disease recurrence after living liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a clinical and histological follow-up study. *Liver Transpl* 2001; 7: 588-95.
14. Smets F, Bodeus M, Goubau P, Reding R, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus primary infection in pediatric liver transplant recipients. *J Hepatol* 2000; 32: 100-4.