

AP-TEMA-26.pdf



clauumaar_



**PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS
ANATOMO-PATOLOGICOS**



3º Grado en Medicina



**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

TEMA 26 - PATOLOGÍA HEPÁTICA I

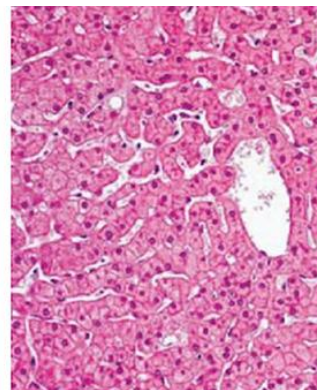
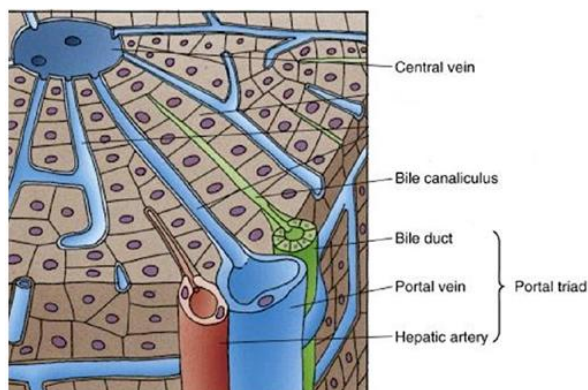
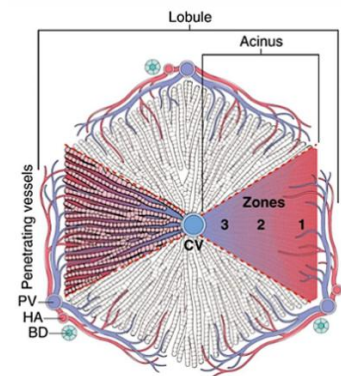
I. INTRODUCCIÓN Y ANATOMÍA HEPÁTICA

A. Objetivos de Aprendizaje

1. Comprender los mecanismos de **lesión hepática**.
2. Reconocer los **patrones histológicos básicos** de hepatopatía.
3. Identificar las principales **neoplasias hepáticas**.
4. Integrar hallazgos histológicos y clínicos.

B. Anatomía Hepática

- La **división del parénquima lobular hepático en zonas** es un concepto fundamental.
- Cada zona presenta diferencias en su **actividad metabólica** y **susceptibilidad a ciertas formas de daño**.
- Estructuras anatómicas importantes incluyen:
 - Hepatocitos (dispuestos en trabéculas).
 - Sinusoides (convergen en la vena central = vena hepática) y Espacio de Disse.
 - Células de Kupffer y Células estrelladas (**OJO**).
 - Canalículos biliares y Canales de Hering.
 - Conductos biliares.



II. MECANISMOS DE LESIÓN HEPÁTICA

La lesión hepática puede ser causada por varios procesos fundamentales.

A. Estrés Oxidativo (ROS)

- Se define como el desequilibrio entre la producción de radicales libres y su desactivación.
- **Mecanismos de daño:**
 - **Peroxidación lipídica:** Daño a las membranas celulares y de orgánulos, incluyendo las mitocondrias.
 - **Daño al ADN y proteínas:** Interfiere con la función celular normal y puede desencadenar la muerte celular (apoptosis o necrosis).
- **Relevancia:** Es un mecanismo **fundamental** en diversas hepatopatías crónicas, como la hepatopatía alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica.

B. Muerte Celular

1. Necrosis (Muerte Celular Accidental):

- Muerte celular no programada, consecuencia de daño agudo e irreversible (ej., isquemia o toxinas).
- Mecanismos: **Oncosis** (aumento de volumen), pérdida de la integridad de membrana, y liberación del contenido intracelular con una **respuesta inflamatoria intensa**.

2. Apoptosis (Muerte Celular Programada):

- Proceso ordenado para eliminar células dañadas o no deseadas, **sin causar inflamación**.
- Mecanismos: Activación de Caspasas (fragmentan componentes celulares), condensación de cromatina y retracción celular (la célula se encoje), y formación de **cuerpos apoptóticos** (fragmentos rodeados de membrana fagocitados por macrófagos/células de Kupffer).
- **Relevancia:** Es común en hepatitis virales y enfermedades colestásicas.

C. Activación de Células Estrelladas Hepáticas (CEH)

Las CEH son **cruciales en la patogénesis de la fibrosis hepática y la cirrosis**.

- **Estado Quiescente (Normal):** Se encuentran en el espacio de Disse, almacenan **vitamina A** en gotas lipídicas y cumplen una función de soporte.
- **Activación:** Tras una lesión hepática crónica (inflamación, estrés oxidativo), las CEH se **transdiferencian** o activan.
 - **Estímulo:** Reciben señales (citoquinas, mediadores lipídicos) de hepatocitos lesionados, células de Kupffer y otros tipos celulares.
 - **Transdiferenciación:** Pierden sus gotas de vitamina A y adquieren un **fenotipo similar al de los miofibroblastos**.
- **Consecuencias de la Activación (Fenómeno Miofibroblastoide):**
 - **Fibrogénesis:** Se convierten en las principales células productoras de **colágeno de tipo I** y otros componentes de la matriz extracelular (MEC). Esto lleva a la fibrosis y, si persiste, a la cirrosis.

- **Contractilidad:** Adquieren propiedades contráctiles, regulando el flujo sanguíneo sinusoidal y contribuyendo a la **hipertensión portal**.

III. ZONAS DE DAÑO HEPÁTICO

El lobulillo hepático clásico se divide en zonas que reflejan diferencias en oxigenación y actividad metabólica, influyendo en su susceptibilidad al daño.

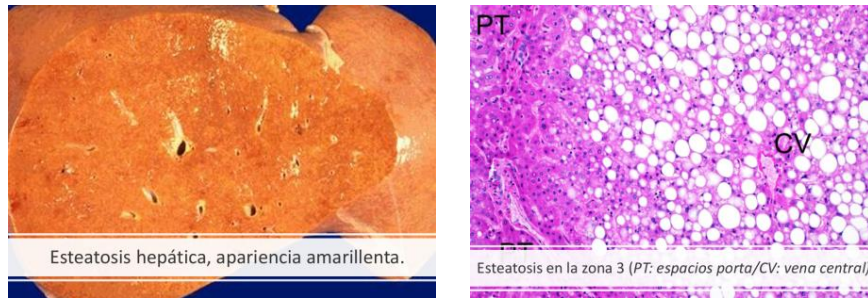
Zona	Ubicación	Características	Más Vulnerable a Daño por...
Centrolobulillar (Zona 3 o Perivenular)	Alrededor de la vena central.	Menor concentración de oxígeno. Mayor actividad de enzimas de biotransformación (Citocromo P450).	Hipoxia/Isquemia (baja oxigenación). Toxinas (metabolismo de toxinas con depósito de metabolitos tóxicos).
Periportal (Zona 1)	Próxima a la triada portal.	Mayor concentración de oxígeno y nutrientes. Primera en recibir sangre.	Toxinas o agentes infecciosos que acceden directamente desde la sangre portal (sin metabolismo previo). Enfermedades autoinmunes y colestásicas crónicas.

IV. ESTEATOSIS Y ESTEATOHEPATITIS (MASH)

A. Esteatosis Hepática (Hígado Graso)

- **Definición:** Acumulación excesiva de triglicéridos (grasa) dentro de los hepatocitos.
- **Relevancia:** Es el primer paso en la Enfermedad Hepática por Disfunción Metabólica (MASH), anteriormente conocida como hígado graso no alcohólico (NAFLD).
- **Tipos Histológicos:**

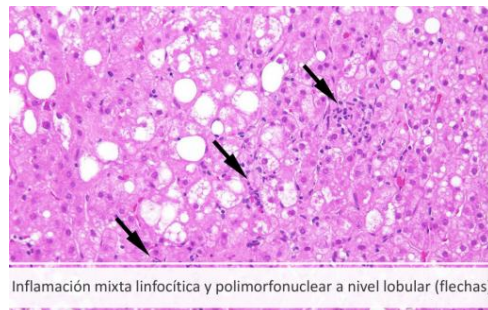
Tipo	Descripción Histológica	Relevancia Clínica
Macrovesicular	Gran gota de lípido que desplaza el núcleo del hepatocito hacia la periferia.	Forma más común en la enfermedad hepática por disfunción metabólica (MASLD/NAFLD) y alcohólica.
Microvesicular	Citoplasma lleno de múltiples y pequeñas gotitas de lípidos, con el núcleo central.	Indica daño mitocondrial más grave (inhibición de la beta-oxidación). Vista en síndrome de Reye o hígado graso agudo del embarazo.



Zona 3 – donde pone CV. Zona 2 – límite donde cambia el patrón. Zona 1 – donde pone PT

B. Esteatohepatitis (MASH)

- **Definición:** Ocurre cuando la acumulación de grasa se complica con **inflamación y daño hepatocelular**. Es conocida como MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*).
- **Relevancia:** Es la fase con un **riesgo real de progresión a enfermedad avanzada**.

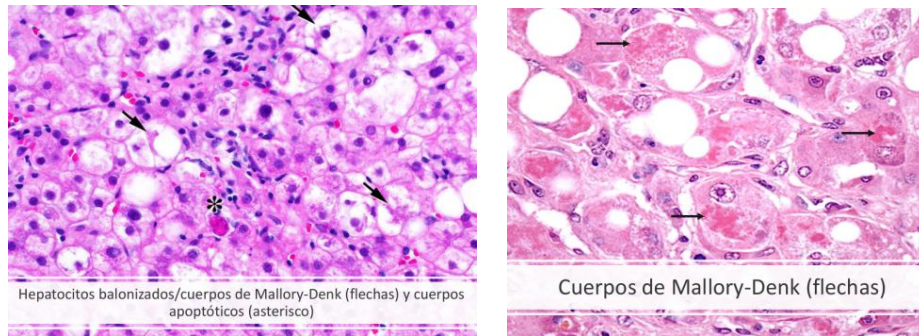


• Mecanismos de Lesión en MASH:

- **Lipotoxicidad:** El exceso de AGL, especialmente saturados, y sus metabolitos tóxicos dañan directamente orgánulos como la mitocondria y el retículo endoplásmico.
- **Estrés Oxidativo:** Generado por disfunción mitocondrial y sobrecarga metabólica, afectando lípidos, proteínas y ADN, causando apoptosis y necrosis.
- **Inflamación:** El daño atrae y activa células inmunitarias (macrófagos y Células de Kupffer) que liberan citoquinas proinflamatorias (como TNF- α), perpetuando el ciclo de lesión.

• Hallazgos Histopatológicos Clave (Esenciales para la identificación):

- **Degeneración Baloniforme ("Ballooning"):** Hepatocitos se hinchan significativamente por acumulación de agua y material dañado. Es un signo de lesión hepatocelular **irreversible** que precede a la necrosis.
- **Cuerpos de Mallory-Denk:** Inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas, amorfas y densas, formadas por la agregación de filamentos intermedios del citoesqueleto. Indican daño grave y crónico. Se observan tanto en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica.
- Inflamación mixta linfocítica y polimorfonuclear a nivel lobular.



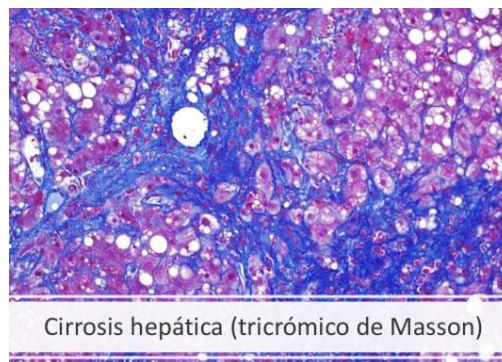
Riesgo de fibrosis y cirrosis: la esteatohepatitis es la etapa donde se inicia la fibrogénesis, el proceso de cicatrización que lleva a la enfermedad hepática terminal.

– Mecanismos: la inflamación crónica, la liberación de citoquinas proinflamatorias y la muerte celular activan las CEH.

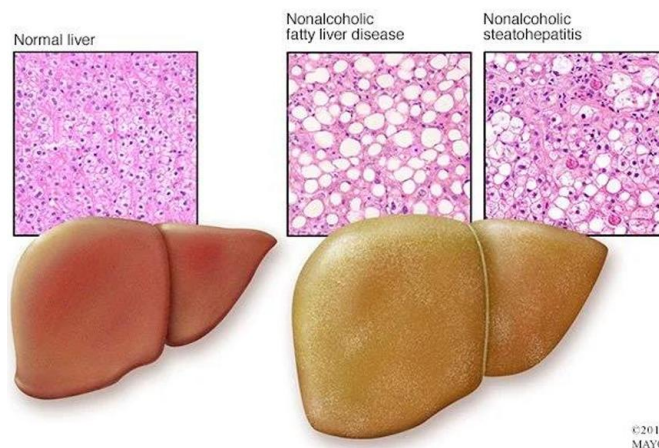
– Fibrosis: las CEH activadas se transforman en miofibroblastos, depósito excesivo de colágeno y componentes de la MEC en el espacio de Disse (compartimiento ubicado entre las células endoteliales de los sinusoides y los hepatocitos).

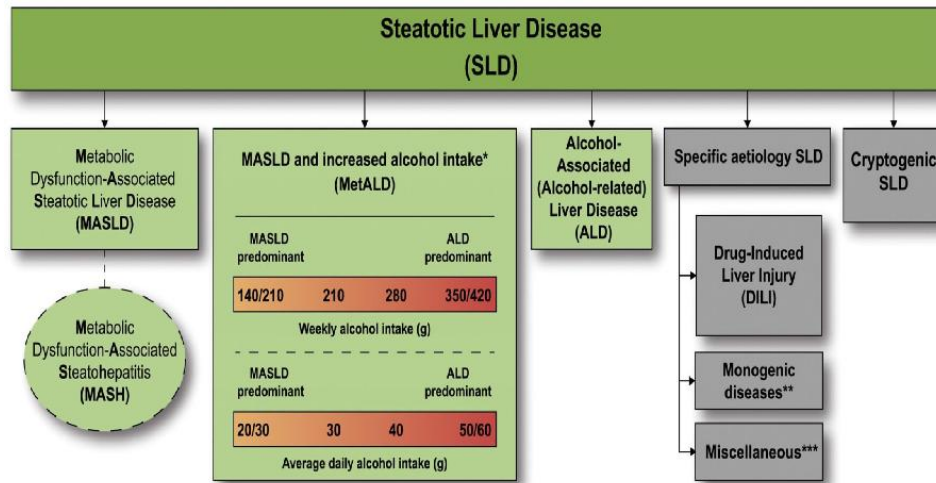
– Cirrosis: si el estímulo lesivo persiste, este depósito se vuelve desorganizado, distorsionando la arquitectura normal del hígado y forma nódulos de regeneración rodeados por bandas fibrosas, lo que se conoce como cirrosis hepática.

RELEVANCIA HEPATICA: la cirrosis es la etapa final de la enfermedad hepática crónica.



Tiñe de color azul las fibras de colágeno





Factores que el anatomopatólogo debe tener en cuenta para orientarse en el diagnóstico

V. HEPATITIS AGUDA Y CRÓNICA

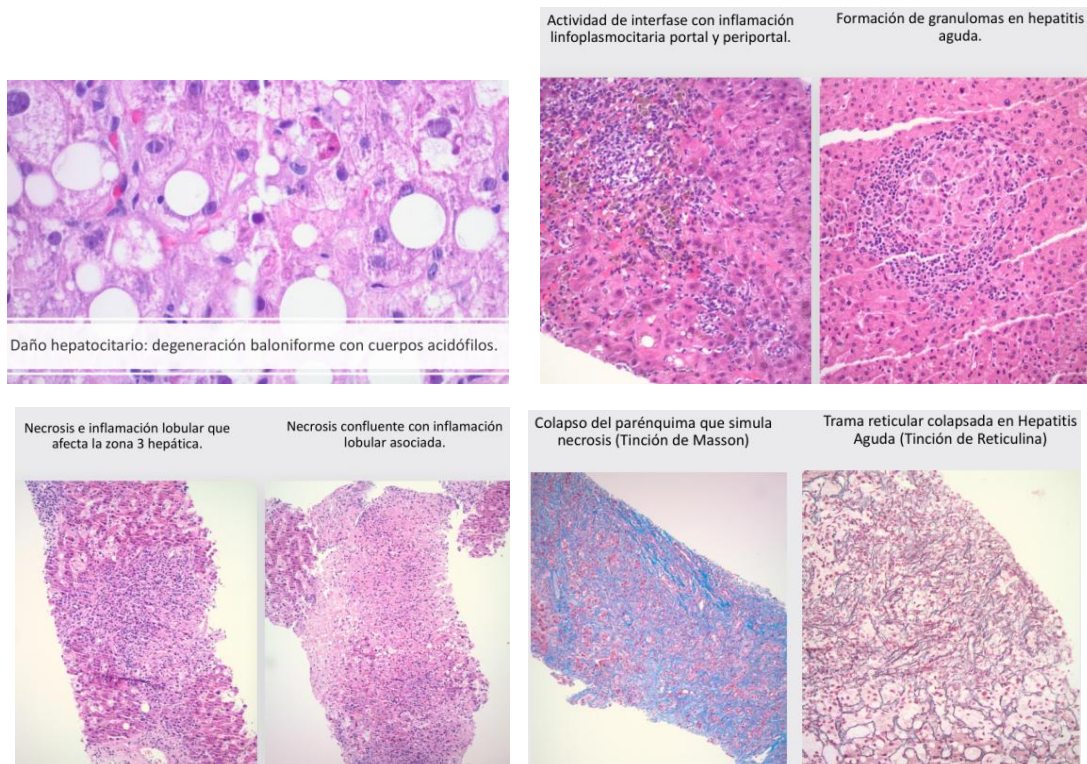
La hepatitis es la inflamación del parénquima hepático, generalmente acompañada de daño hepatocelular. Las causas más relevantes son virales y tóxicas.

Característica	Hepatitis Aguda	Hepatitis Crónica
Duración	Curso clínico menor a 6 meses.	Persistencia de inflamación, necrosis o alteración bioquímica mayor a 6 meses.
Clínica/Enzimas	Fatiga, anorexia, ictericia (coluria). Elevación marcada de transaminasas (ALT/AST > 1000 U/L).	Puede ser asintomática hasta fases finales (cirrosis). Elevación moderada persistente de enzimas.
Etiologías Comunes	Virus hepatotropos (A, B, C, D, E). Otras infecciones (CMV, EBV, HSV). Tóxicos y fármacos (paracetamol, halotano).	Virus B, C y D. Autoinmunitaria. Fármacos crónicos (metotrexato). Trastornos metabólicos.
Morfología Macroscópica	Hígado aumentado de tamaño, blando, amarillento.	Hígado firme, color marrón. Superficie finamente nodular (si hay fibrosis avanzada).
Histología (Lesión)	Necrosis lobulillar y apoptosis. Necrosis focal (<i>Spotty necrosis</i>), confluyente, y en puentes (<i>Bridging necrosis</i>). Cuerpos de Councilman (apoptosis aislada).	Inflamación portal y de interface. Actividad en zona de interface / necrosis parcelar (<i>piecemeal necrosis</i>). Fibrosis portal y septal.
Fibrosis	Ausente o mínima.	Variable y progresiva.
Evolución	Curación, o fulminante (necrosis masiva = insuficiencia hepática aguda).	Puede progresar a cirrosis. Riesgo de Carcinoma Hepatocelular (HCC) , especialmente en B y C.



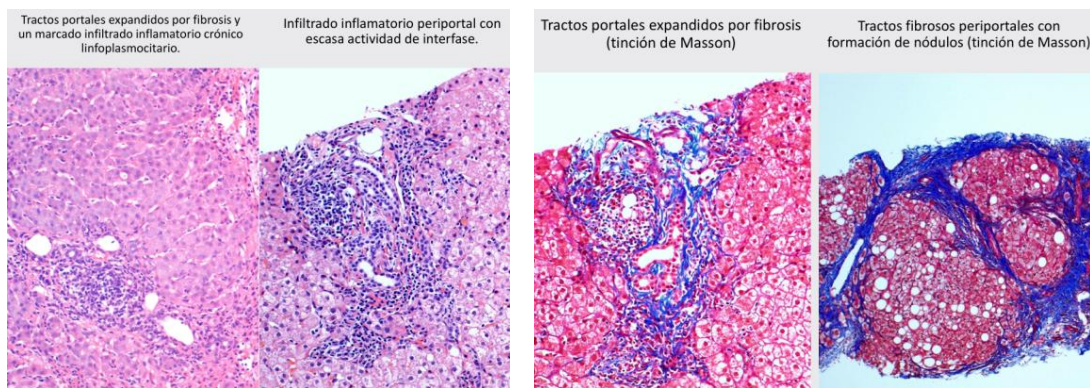
A. Patrones Histológicos en Hepatitis Aguda

Lesión	Descripción	Término en inglés
Necrosis hepatocelular focal	hepatocitos aislados o grupos de células necróticas	<i>Spotty necrosis</i>
Necrosis confluyente	necrosis de grupos amplios de hepatocitos contiguos	<i>Confluent necrosis</i>
Necrosis en puentes	conecta espacios porta–centrolobulillares	<i>Bridging necrosis</i>
Apoptosis aislada	cuerpos acidófilos, restos eosinófilos densos	<i>Councilman bodies</i>
Inflamación lobulillar	linfocitos, macrófagos y células plasmáticas	<i>Lobular inflammation</i>
Regeneración hepatocelular	mitosis, binucleación	<i>Regenerative activity</i>



B. Patrones Histológicos en Hepatitis Crónica

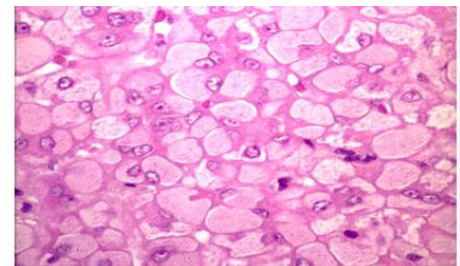
Lesión	Descripción	Término en inglés
Infiltrado inflamatorio portal	linfocitos, plasmocitos	<i>Portal inflammation</i>
Actividad en zona de interface	necrosis y regeneración en el borde portal	<i>Interface hepatitis / piecemeal necrosis</i>
Lesión lobulillar leve	necrosis focal dispersa	<i>Lobular necroinflammatory activity</i>
Fibrosis portal y septal	extensión de colágeno desde las triadas	<i>Portal and bridging fibrosis</i>
Regeneración nodular (en fases avanzadas)	remodelado parenquimatoso	<i>Regenerative nodules</i>



- **Hepatitis B:** Hepatocitos en “vidrio esmerilado”.
- **Hepatitis C:** Infiltrado linfocitario y esteatosis leve.
- **Autoinmune:** Plasmocitos abundantes, hepatitis de interfase intensa.
- **Fármaco-inducida:** Eosinofilia, colestasis canalicular.

→ **Grado / estadio de Scheuer**

Grado ESTADIO	Actividad Portal/Periportal	Actividad Lobulillar	FIBROSIS
0	Ninguna o mínima	Ninguna	NINGUNA
1	Inflamación portal	Inflamación sin necrosis	AMPLIACIÓN FIBROSA PORTAL
2	Necrosis erosiva leve	Necrosis focal o Cuerpos acidófilos	SEPTOS PORTO-PORTALES ARQ. INTACTA
3	N. Erosiva moderada	Necrosis focal moderada-severa	DISTORSIÓN ARQUITEC. CON FIBROSIS
4	N. Erosiva severa	Necrosis en puentes	CIRROSIS PROBABLE O EVIDENTE



Hepatitis B con hepatocitos en vidrio esmerilado (gránulos de glucógeno y restos de organelos)

→ **Tabla comparativa resumen**

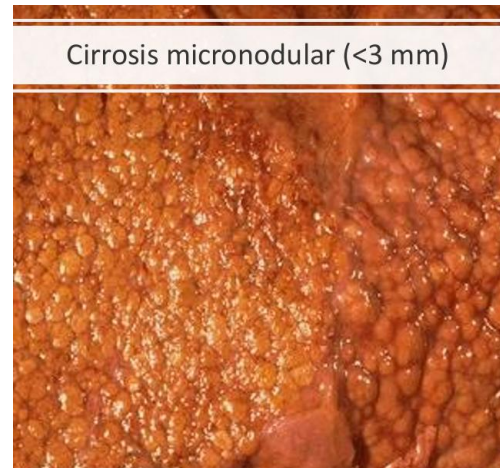
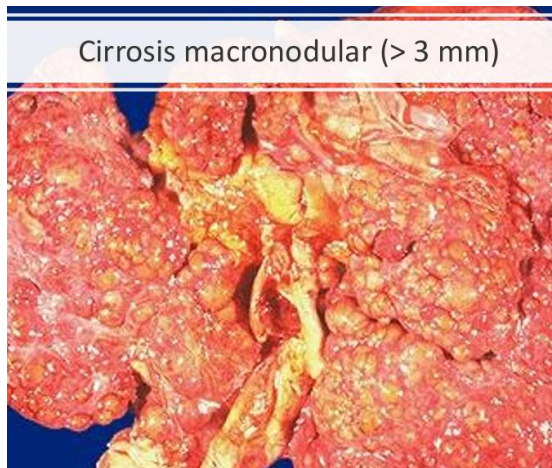
Aspecto	Hepatitis aguda	Hepatitis crónica
Duración	< 6 meses	> 6 meses
Enzimas	ALT/AST muy elevadas	elevación moderada persistente
Histología	necrosis lobulillar y apoptosis	inflamación portal y de interface.
Fibrosis	ausente o mínima	variable, progresiva
Evolución	curación o fulminante	cirrosis, HCC

VI. FIBROSIS Y CIRROSIS**A. Cirrosis Hepática**

- La cirrosis es la **etapa final** de muchas enfermedades hepáticas crónicas.
- **Etiologías comunes de cirrosis:** Hepatitis crónica vírica, Esteatohepatitis/MASH, Hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, déficit de α -1 antitripsina, Hepatitis autoinmune, Colangitis biliar primaria/esclerosante primaria, Obstrucción biliar crónica, y daño por fármacos.
- **Características esenciales:**
 1. **Fibrosis difusa** que altera la arquitectura normal.
 2. **Nódulos de regeneración** hepatocelular.
 3. Desorganización vascular (shunts intrahepáticos).

B. Tipos Morfológicos de Cirrosis

Tipo Morfológico	Características	Ejemplo Clínico
Micronodular (<3 mm)	Nódulos pequeños uniformes, fibrosis regular.	Alcoholismo, hemocromatosis.
Macronodular (>3 mm)	Nódulos grandes irregulares, fibrosis gruesa.	Hepatitis viral crónica.
Mixta	Coexistencia de ambos patrones (cirrosis postnecrosis).	
Biliar	Predominio de fibrosis portal y colestasis.	Colangitis biliar primaria o secundaria.



VII. CORRELACIÓN FUNCIONAL Y CLÍNICA (CONSECUENCIAS)

Las principales consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad hepática avanzada incluyen:

1. **Hipertensión portal:** Causada por el aumento de la resistencia vascular, lo que conduce a **esplenomegalia**, ascitis y várices.
2. **Insuficiencia hepatocelular:** Se manifiesta como **ictericia**, hipoalbuminemia y coagulopatía.
3. **Shunts porto-sistémicos:** Pueden causar **encefalopatía hepática**.
4. **Carcinogénesis:** El hígado cirrótico es un terreno abonado para el **Carcinoma Hepatocelular (HCC)**.



Las preguntas del examen las saca de lo subrayado en amarillo y de las tablas

CUESTIONARIO

1. Mecanismos de Lesión Hepática

¿Cuál es un mecanismo fundamental de lesión hepática implicado en hepatopatías crónicas, como la hepatopatía alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica, y que se define por el desequilibrio entre la producción de radicales libres y su desactivación?

A. Apoptosis mediante la activación de Caspasas. B. Oncosis y pérdida de la integridad de membrana. C. Formación de cuerpos apoptóticos fagocitados por células de Kupffer. D. Necrosis como consecuencia de daño agudo e irreversible. E. Estrés oxidativo (ROS).

2. Anatomía y Susceptibilidad al Daño

La división del parénquima lobular hepático en zonas influye en la susceptibilidad al daño. ¿Qué zona se describe como la de **menor concentración de oxígeno** y mayor actividad de enzimas de biotransformación (como el citocromo p450), haciéndola más vulnerable a la hipoxia/isquemia y las toxinas?

A. La Zona 1 (Periportal). B. El Espacio de Disse. C. Los Canales de Hering. D. La Zona 3 (Centrolobulillar o Perivenular). E. La triada portal.

3. Activación de Células Estrelladas Hepáticas (CEH)

En el hígado sano, las Células Estrelladas Hepáticas (CEH) se encuentran en estado quiescente y almacenan vitamina A. Tras una lesión hepática crónica, estas células se activan o transdiferencian, llevando a dos consecuencias principales. ¿Cuál de las siguientes es una consecuencia directa de la activación de las CEH, que además contribuye a la hipertensión portal?

A. Fagocitosis de cuerpos apoptóticos. B. Peroxidación lipídica de las membranas celulares. C. Contractibilidad, regulando el flujo sanguíneo sinusoidal. D. Degeneración baloniforme de los hepatocitos. E. Adquisición de gotitas de vitamina A.

4. Esteatosis Hepática

La esteatosis hepática se define como la acumulación excesiva de triglicéridos dentro de los hepatocitos. Histológicamente, ¿qué característica es distintiva de la **esteatosis macrovesicular**?

A. El núcleo permanece en posición central. B. Indica un daño mitocondrial más grave (ej. Síndrome de Reye). C. Es menos común, indicando inhibición de la beta-oxidación. D. El citoplasma está lleno de múltiples y pequeñas gotitas de lípidos. E. Se observa una gran gota de lípido que desplaza el núcleo del hepatocito hacia la periferia.

5. Esteatohepatitis (MASH)

La esteatohepatitis, también conocida como MASH, es la fase de la enfermedad hepática por disfunción metabólica (MASLD) con riesgo real de progresión a enfermedad avanzada. ¿Qué combinación de hallazgos histopatológicos es esencial para identificar la esteatohepatitis y evidencia daño celular activo?

A. Necrosis focal dispersa y fibrosis portal. B. Condensación de cromatina y retracción celular. C. Colapso del parénquima y shunts intrahepáticos. D. Hepatocitos en “vidrio esmerilado” e infiltrado linfocitario. E. Degeneración baloniforme (hinchazón celular) y Cuerpos de Mallory-Denk.

6. Cuerpos de Mallory-Denk

Los Cuerpos de Mallory-Denk indican un daño grave y crónico al citoesqueleto de los hepatocitos y se observan típicamente en la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. ¿Cuál es su composición principal?

A. Activación de Caspasas. B. Gotas lipídicas macrovesiculares. C. Material resultante de la peroxidación lipídica. D. Inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas formadas por la acumulación y agregación de filamentos intermedios del citoesqueleto. E. Fragmentos celulares rodeados de membrana (cuerpos apoptóticos).

7. Fibrosis y Cirrosis

La cirrosis hepática es la etapa final de la enfermedad hepática crónica. Una de las principales consecuencias fisiopatológicas es la hipertensión portal. ¿Cuál de los siguientes no es un resultado clínico de la hipertensión portal?

A. Ascitis. B. Varices. C. Esplenomegalia. D. Ictericia o Hipoalbuminemia (estas son consecuencias de la Insuficiencia Hepatocelular). E. Desorganización vascular (shunts intrahepáticos).

8. Hepatitis Aguda vs. Crónica

Según los criterios de duración y enzimas, ¿cuál es el criterio clave para clasificar una inflamación del parénquima hepático como crónica?

A. Curso clínico autolimitado en la mayoría de los casos. B. Elevación de las transaminasas (TGO/TGP) típicamente > 1000 U/L. C. Persistencia de la inflamación, necrosis o alteración bioquímica > 6 meses. D. Presencia de cuerpos acidófilos (Councilman bodies). E. Ausencia o mínima fibrosis.

9. Morfología de la Cirrosis

La cirrosis se caracteriza por fibrosis difusa y nódulos de regeneración hepatocelular. Respecto a los tipos morfológicos, ¿qué tipo de cirrosis se describe con **nódulos pequeños uniformes (menores de 3 mm)** y se observa comúnmente en el alcoholismo y la hemocromatosis?

A. Cirrosis Macronodular. B. Cirrosis Mixta. C. Cirrosis Postnecrosis. D. Cirrosis Biliar. E. Cirrosis Micronodular.

10. Hepatitis Crónica: Hallazgos Histológicos Específicos

La hepatitis crónica, dependiendo de su etiología, puede presentar patrones histológicos distintivos. ¿Qué hallazgo histológico es característico de la **Hepatitis B**?

A. Eosinofilia y colestasis canalicular. B. Infiltrado linfocitario y esteatosis leve. C. Plasmocitos abundantes y hepatitis de interfase intensa. D. Hepatocitos en “vidrio esmerilado”. E. Nódulos grandes irregulares (>3 mm).