

Leverbiopsiens vigtigste elementer

”Tjekliste” i diagnostik af ikkeneoplastiske leversygdomme

1. Arkitektur

- Bevaret lobulær opbygning
- Lobulær fibrøs opsplitting (let, mod., svær)
- Lobulært kollaps
- Nodulær opbygning (delvis eller helt)

2. Portalrum

Antal

Størrelse og form

- Ekspanderet/afrundet
- Stellat

Ødem

Inflammation

- Lymfocytter
- Plasmaceller
- Histiocytter
 - Granulomer
- Neutrofile granulocytter
- Eosinofile granulocytter

Galdegange

- Interlobulære gange
 - Inflammation
 - Epitellæsi
 - Destruktion/tab
- Galdeductuli
 - Proliferation
 - Ektasi
 - Galdetromber
 - Inflammation

Fibrose

- Periduktal

Aflejring i bindevæv

- Jern

3. Periportale område

Grænsefladeinflammation/

Piecemeal nekroser

Periportal fibrose

Galdegangsproliferation

- Elongeringstype
- Metaplastisk type

Aflejring (se punkt 5)

4. Lobuli (noduli)

Trabekelopbygning

- Fortykkelse
- Atrofi

Inflammation

- Lymfocytter
- Plasmaceller
- Neutrofile granulocytter
- Histiocytter
 - Granulomer

Fibrose

- Perisinusoidal
- Pericellulær
- Perivenøs
- Septal
 - Portoportal forbindelse
 - Portocentral brodannelse

Sinusoider

- Ektasi
- Celleophobning

Centralvener

- Inflammation
- Obliteration

Kupfferceller

- Hyperplasi
- Aflejring
 - Jern
 - Galde

5. Parenkym (leverceller)

Steatose

- Makrovesikulær
- Mikrovesikulær
- Lipogranulomer

Hydropi

Mallorylegemer

Aflejring

- Jern
- Kobber
- Galde
 - α_1 -antitrypsin

Hepatitis B associeret antigen

Induktion

Nekrose

- Fokal
- Konfluerende
- Zonal

Apoptose

Gennemgangen omfatter de almindelige inflammatoriske leversygdomme, incl. intrahepatiske galdegangslæsioner og galdevejsobstruktion.

Malformationer, metaboliske sygdomme, transplantationsreaktioner, tumorer etc. er **ikke** medtaget.

1. Arkitektur

Identificer portalrum:

Maturt bindevæv med arteriole, portalvenegren og (oftest) interlobulær galdegang. Skal differentieres fra fibrøse områder med galdegangsmetaplasti.

Identificer centralvener:

Ca. 0,3-0,5mm fra portalrum, veldefineret afrundet lumen omgivet af adventitielt bindevæv. Skal differentieres fra nydannede efferente vener i noduli.

Se på levercelletrabekler:

Normalt én celle tykke, radierende mod centralvene. To celler tykke trabekler er et regenerationstegn. Mere end to celler tykke: bør give mistanke om hepatocellulært karcinom.

Lobulær fibrøs opsplitning

Septal fibrose 6 brofibrose, septa kan udgå fra portalrum og/eller centralveneområde. Portocentral brofibrose er obligat for cirroseudvikling. Ætiologi: se punkt 3 og 4.

Porto-portal »fibrøs forbindelse er blot periportal fibrose og bør ikke betegnes brodannelse.

Lobulært kollaps

Følge af panlobulær nekrose, se afsnit 5.

Nodulær opbygning

Cirrose: diffus leversygdom med noduli omgivet af fibrose. Små noduli (# 1-2 mm) cirkumskript demarkeret af fibrøse septa: mikronodulær cirrose. Større noduli, delvist demarkeret af fibrøse septa: makronodulær cirrose. Svær lobulær opsplitning kan fejltolkes som cirrose. Makronoduli kan »reorganiseres», så cirrose fejltolkes som normal arkitektur. Kriterier for »begyndende cirrose« og »cirrose med delvis bevaret arkitektur« er flydende.

Nodulær regenerativ hyperplasi: noduli uden (eller med meget ringe) fibrose, ses især ved cirkulationsforstyrrelser i leveren, fx kronisk stase.

Fokal nodulær hyperplasi: kan i en biopsi immitere cirrose. Se efter »portalrum» med abnorme arterier uden ledsagende interlobulære galdegange. Se på de kliniske oplysninger (tumor?).

2. Portalrum

Antal

Godt mål for repræsentativiteten. Hvis svær fibrose, evt. cirrose: de originale portalrum kan ofte identificeres ved deres mere hyaline bindevæv og større indhold af elastiske fibre.

Størrelse og form

Portalrum kan være ekspanderet på grund af ødem, inflammation, galdegangsproliferation og/eller fibrose. Fibrosen langt oftest periportal (semantisk problem: fibrøst forstørret portalrum = periportal fibrose). Ødem får portalrummet til at fremtræde afrundet, periportal fibrose giver et stellat udseende.

Ødem

Oftest omkring prolifererende galdegange, oftest tegn på galdevejsobstruktion, evt. parenkymatøs kolestase, identificeres bedst i en god Astra-PicroSirius.

Inflammation

Få lymfocytter er næsten altid til stede. Let øget indhold næsten uanset ætiologien, tænk på uspecifik reaktiv hepatitis. Tætte ansamlinger af lymfocytter (aggregater, follikler): tænk især på kronisk hepatitis (C, autoimmun) og primær biliær cirrose (PBC).

Plasmaceller: tilstedeværelse »altid» patologisk, ses fx ved uspecifik reaktiv hepatitis, akut og kronisk hepatitis af viral type, PBC, PSC, galdevejsobstruktion (sent i forløbet), bakterielle infektioner etc.

Histiocytter, diffust lejrede, ceroidholdige, er et uspecifikt tegn på

øget levercelleomsætning. Granulomer kan have talrige årsager (se punkt 4. lobuli), men hvis intim relation til interlobulære galdegange: PBC, sjældnere sarkoidose og medikamentel læsion.

Neutrofile granulocytter, især i ødematøst

bindevæv omkring proliferende galdegange, tegn på obstruktiv *eller* parenkymatøs kolestase.

Eosinofile granulocytter: uspecifikt fund, men hvis relativt mange: tænk på immunologiske, medikamentelle og parasitære sygdomme.

Galdegange

Interlobulære galdegange skal kunne identificeres i næsten alle portalrum. Har samme diameter som de arterioler, de næsten altid ledsager (i en afstand <3x diameteren). Galdegang/arterioleratio < 0,7 er patologisk!

Inflammation i interlobulære galdegange: neutrofile granulocytter især ved bakteriel cholangitis, lymfocytter især ved hepatitis og PBC. Histiocytter: granulomatøs cholangitis (PBC, medikamenter).

Epitellæsion kan ses i relation til inflammation som irregularitet, degeneration, nekrose og ruptur, sjældnere hyperplasi. Atrofi af epitelet og svind af galdegange: overvejende PBC og PSC, sjældnere ved langvarig large duct obstruction og medikamentel skade.

Galdeductuli: galdegangsproliferation af elongeringstype (marginal galdegangsproliferation, se punkt 3) er karakteristisk for enhver galdevejsobstruktion, men kan også ses ved parenkymal kolestase (fx hepatitis, medikamenter). I få tilfælde findes ingen galdegangsproliferation trods ugers mekanisk obstruktion. Ektasi af prolifererende ductuli + evt. galdetromber ses sjældent ved obstruktion, bør give mistanke om ekstrahepatisk bakteriel infektion (cholangitis lenta).

Neutrofil granulocytinfiltration i

galdeductuli ledsager ofte obstruktion, er ikke udtryk for bakteriel cholangitis. Ses også ved fx cholangitis lenta.

Fibrose

Egentlig portal fibrose optræder især periduktalt («onion skin»), mest fremtrædende ved PSC og langvarig galdevejsobstruktion, mindre ved PBC, sjældent ved hepatitis. Periduktal fibrose er til stede, hvis bredden af de koncentriske bindevævsstrøg tydeligt overstiger galdegangens diameter.

Aflejring

Jern aflejret i portalt bindevæv og i galdeepitel: indicium for hæmokromatose (se endvidere afsnit 4. Lobuli).

3. Periportale område

(den parenkymale grænseflade . membrana limitans)

Grænsefladeinflammation / piecemeal nekrose

Levercellenekroser i grænsefladen associeret med lymfoplasmacytær inflammation. Kaldes også klassisk eller lymfocytær piecemeal nekrose (for at adskille fra såkaldte biliære, duktulære og fibrøse piecemealnekroser - disse udtryk kan ikke anbefales). Identificeres ved 1) tab af leverceller, 2) infiltration af lymfocytter og plasmaceller på stedet, 3) tæt kontakt mellem lymfocytter og hydrope leverceller (peripolese), 4) periportal fibrose (dog ikke ved akut hepatitis). Optræder ved immunologisk udløst celledød (apoptose snarere end nekrose) som led i akut og kronisk hepatitis (uanset ætiologi), PBC, i mindre omfang ved PSC. Obligat ved kronisk hepatitis med aktivitet.

Inflammation

Periportal inflammation, der ikke er led i piecemealnekrose, ses ved længerevarende galdevejsobstruktion (mekanisk, PBC, PSC), hvor der oftest er flere mononukleære celler end neutrofile

- hyppigt ledsagefænomen til fibrose.

Fibrose

Optræder i forløbet af enhver længerevarende inflammation, uanset om denne er udløst af fx immunologiske årsager (piece meal nekrose) eller galdevejsobstruktion. Kan også ses ved alkoholisk leversygdom (måske obstruktionsfølge). Kan brede sig i parenkymet som septal fibrose, evt. med brofibrose til centralvener. Bemærk, at septal fibrose og brofibrose også kan udvikles fra centrilobulær fibrose, se nedenfor.

Galdegangsproliferation

Ses evt. i kontinuitet med portal galdegangsproliferation. Proliferation af elongeringstype (marginal galdegangsproliferation) er især udtryk for hyperplasi af galdeductuli. Fremtræder oftest som slyngede, ektatiske gange i tæt relation til portalrummet. Ses ved »akut« galdevejsobstruktion.

Aflejring

Aflejring af kobber, jern og α_1 -antitrypsin optræder altid mest udtalt i periportale hepatocytter, se punkt 5. Parenkym.

4. Lobuli

(uden for det periportale område; gælder også noduli)

Trabekelopbygning

Fortykkede levercelletrabekler (dvs. mere end én levercelle tyk) er udtryk for regeneration: ses ved opheling efter større nekroser og ved fibroserende sygdomme (incl. cirrose), der giver parenkymtab. Endvidere ved fokal nodulær hyperplasi og nodulær regenerativ hyperplasi.

Atrofiske levercelletrabekler ses (sammen med sinusoidal dilatation) ved hæmodynamiske forstyrrelser (kronisk stase, fx hjerteinsufficiens eller Budd-Chiaris syndrom), indtagelse af kønshormoner og som et specifikt

fænomen ved kroniske sygdomme (kollagenoser, maligne sygdomme). Atrofien er typisk centrilobulær ved stase, mere ujævnt fordelt, evt. periportal ved de øvrige tilstande.

Inflammation

Inflammation og nekrose ses oftest sammen. Lymfocytter optræder ved de fleste tilstande med lytisk nekrose. Plasmaceller er især knyttet til hepatitis, specielt autoimmun. Neutrofile granulocytter ses ved svær steatohepatitis samt svær galdestase (galdeinfarkt, patognomonisk for galdevejsobstruktion), kirurgiske levercellenekroser og bakteræmi. Epite-loidcellegranulomer optræder ved talrige tilstande (bakterielle, virale, svampe- og parasitinfektioner, fremmedlegemereaktioner, immunsygdomme, medikamenter, maligne sygdomme - også ekstrahepatiske). Ætiologien er ukendt i $\frac{1}{3}$ af tilfældene. Ved tuberkulose findes kun syrefaste stave hos 10%.

Fibrose

Perisinusoidal centrilobulær fibrose ses ofte sammen med sinusoidal dilatation samt ved steatose og steatohepatitis. Pericellulær centrilobulær fibrose er et vigtigt fingerpeg om steatohepatitis, der næppe optræder uden pericellulær fibrose! Pericellulær fibrose kan også ses som følge af viral og autoimmun hepatitis, men har ikke den tydelige centrilobulære fordeling. Perivenøs fibrose kan være udviklet fra pericellulær fibrose eller opheling af centrilobulær, zonal nekrose (paracetamol, shock, se nedenfor).

Septal fibrose kan optræde i forløbet af de ovennævnte fibroseformer. Brofibrose betegner fibrøse septa, der forbinder portalrum og centralvener (udtrykket bør ikke bruges om tilsyneladende broer mellem to portalrum).

Sinusoider

Ektasi: se ovenfor under trabekelopbygning.

Celleophobning: fx hæmopoietiske celler (myeloid metaplasi), tumorceller.

Centralvener

Inflammation ses ved en række tilstande, der rammer parenkymet centrilobulært, fx akut hepatitis. Obliteration ses især ved venookklusiv sygdom, Budd-Chiaris sygdom og alkoholisk leversygdom.

Kupfferceller

Diffus hyperplasi ses ved mange parenkymaffektioner, ofte markant ved mononukleose og CMV-infektion. Fokal hyperplasi ses ved parenkymnekrose uanset årsag (lipogranulomer: se nedenfor). Jern ophobes i Kupfferceller ved især hepatitis, enteral jernmedicinering, hæmolyse og en række blodsygdomme. Galde kan pigmentere cytoplasma ved enhver galdestase.

5. Parenkym (leverceller)

Steatose

Makrovesikulær steatose (fedtvacuoler i alle størrelser, de største displacerer kernen) er et ret uspecifikt fænomen, ses især ved alkoholisk leveraffektion, adipositas, diabetes, kronisk stase og steroidbehandling. Mikrovesikulær steatose (ensartede små vacuoler) ses ved forskellige toksiske leverpåvirkninger (valproat, tetracyclin, alkohol [akut intoksikation]) graviditetstoksæmi og Reyes syndrom.

Lipogranulomer er en uspecifik reaktion på ruptur af fedtfyldte hepatocytter med fokal hyperplasi af Kupfferceller og let inflammation omkring fedtdråber.

Steatohepatitis er en ret karakteristisk parenkymaffektion bestående af steatose, ballooning, (se nedenfor), lytiske nekroser og inflammation (lymfocytter, i svære tilfælde også neutrofile granulocytter) sammen med pericellulær fibrose. Mallorylegemer ikke obligatorisk (men præ-Mallorylegemer bør kunne påvises, se nedenfor). Udtrykket foretrækkes frem for »alkoholisk hepatitis« Ikke-alkoholisk steatohepatitis ses især ved adipositas og diabetes, men

også uden kendt metabolisk/nutritionel forstyrrelse og med intet eller kun »legal« alkoholindtagelse, samt i sjældne tilfælde ved medikamentel leveraffektion, fx med diltiazem (calciumblokker).

Ballooning

Hydropisk degeneration af leverceller ses ved kolestase (centrilobulært, ofte sammen med induktion, se nedenfor), kolatstase (periportal hydropi og galdepigentering ved kronisk kolestatisk leversygdom), steatohepatitis og akut og kronisk hepatitis (viral, autoimmun). Leverceller i nærheden af piecemeal nekroser er ofte hydropiske.

Mallorylegemer

Hyaline granulære, globulære eller trådede cytoplasmatiske strukturer især bestående af (denaturerede) cytokeratinfilerter, ligger næsten altid i balloonerede leverceller med et tomt udseende cytoplasma. De mindste granulære strukturer, »præ-Mallorylegemer«, kan være vanskelige at skelne fra cytoplasmatiske granulering ved fx kolestase, kan identificeres specifikt ved immunhistokemisk undersøgelse for ubiquitin (et enzym, der deltager i nedbrydningen af degraderede filamenter). Mallorylegemer ses som led i steatohepatitis (se ovenfor) og ved tilstande med kobberophobning, fx PBC og PSC (hvor lokalisationen dog overvejende er periportal).

Jern

Jern (hæmosiderin) primært aflejret i leverceller ses især ved alkoholisk affektion og genetisk hæmokromatose (5-10% af befolkningen er heterozygot for hæmokromatose!). Ved tilstande med udtalt jernaflejring i Kupfferceller (se ovenfor) kommer der også mindre ophobning i leverceller. Omvendt vil jern i leverceller redistribueres til Kupfferceller ved levercellenekrose og fibroserende leversygdom. Hæmosiderin identificeret som granula ved x25 er nærdiagnostisk for homozygot hæmokromatose.

Kobber

Vigtig markør for kronisk kolestase (obstruktion af galdeveje, PBC, PSC), ses mere uspecifikt i afsnørede leverceller/små noduli ved enhver fibroserende/cirrotisk tilstand. Endvidere ved Wilsons sygdom.

Orceinfarvning til påvisning af kobber kan være upålidelig, supplér evt. med rhodaninfarvning. Kobbergranula er også PAS-positive, diastaseresistente (god screeningsundersøgelse)!

Galde

Galdepigment (bilirubin) kan ses aflejret i levercellecytoplasma og galdecanaliculi ved enhver kolestatisk tilstand, men både sensitivitet og specificitet er lav. Specielt i tidlige faser vaskes galden ud under præparationen, og galdens egenfarve »fader« i snittene. Se efter ektatiske galdecanaliculi, evt. afgrænset af leverceller i rosét, samt hydropi og induktion.

»Pure cholestasis« betegner galdestase uden eller med kun ringe inflammation, ses især ved hormonterapi, sjældnere ved medikamentel leveraffektion, systemiske infektioner og shock.

α_1 -antitrypsin

PAS+ diastaseresistente globuli ($\approx 3 \mu\text{m}$) i periportale leverceller er oftest udtryk for α_1 -antitrypsinmangel (patienter med PiZ allel). Få og små globuli er uden diagnostisk betydning (hyppigt ved kronisk leversygdom/alkoholisk cirrose). Globuli centrilobulært er et degenerativt fænomen, hvor leverceller optager serumproteiner.

Hepatitis B associeret antigen

Ground glass celler er markør for hepatitis B virus infektion (mange positive celler ved bærertilstand, færre ved kronisk hepatitis). Cellerne har en stor, homogen, fint granuleret cytoplasmatiske inklusion omgivet af en halo. Kan overses i HE-farvning, er

orcein-positive. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) kan påvises immunhistokemisk. Påvisning er et sikkert indicium for kronicitet ved hepatitis B infektion.

Homogene kerner (sanded nuclei) findes ved ophobning af hepatitis B core antigen (HbcAg), men kan let overses. Kan påvises immunhistokemisk, hvilket især har prognostisk og terapeutisk interesse, hvor patienten er serologisk HbeAg-negativ (som følge af virusmutation).

Induktion

Hyperplasi af det glatte endoplasmatiske reticulum kan give et ground glass-agtigt præg (orcein-negativ!) med displacering af basofile cytoplasmatiske bestanddele ind omkring galdecanaliculus, optræder ved medikamentel påvirkning (adaptation, ikke patologisk!) og kolestase.

Nekrose

Fokale, lytiske nekroser er tab af få leverceller, identificeres på defekter i levercelleplader opfyldt af PAS+ diastaseresistente Kuppferceller og lymfocytter; et uspecifikt fænomen, men obligat ved uspecifik reaktiv hepatitis, systemiske infektioner og akut hepatitis (uanset ætiologi).

Konfluerende lytiske nekroser er ansamlinger af fokale nekroser, kan vise kollaps af reticulinskelettet og udvikle sig til portocentrale bronekroser eller i sværeste fald panlobulær nekrose.

Zonale nekroser er knyttet til en af Rappaports tre zoner. Zone 3 nekrose (langt det hyppigste) er karakteristisk for cirkulationsvigt (shock) og paracetamol-forgiftning. Apoptose (»programmeret celledød«) ses som acidofile legemer. Få sådanne er et uspecifikt fænomen, mange ses typisk ved akut hepatitis (viral, medikamentel).