LEVERBIOPSIEN

TS-KURSUS FOR PATOLOGER
RIGSHOSPITALET – 22. MARTS 2021

OVERLÆGE MIKKEL ELD,
AALBORG UNIVERSITETSHOSPITAL

LEVERBIOPSIEN

- Det vigtigste ved leverbiopsien?

LEVERBIOPSIEN

- Klinisk information/oplæg

LEVERBIOPSIEN

- Systematik

LEVERBIOPSIEN

- Forhøjede levertal
- Leverpåvirkning
- Gul patient
- Obs. levercirrose
- Medikamentelt betinget leversygdom obs.

LEVERBIOPSIEN – OPLÆG 1

- 32-årig, multimorbid kvinde med overvægt, kolektomi grundet ulcerøs kolit og multifarmaci grundet psyk. sygdom (borderline).
- Pt. har siden maj måned 2019 haft stigende levertal med uspecifik, men dog overvejende kolestatisk præget mønster. Der er taget kronisk leverdiagnostik-profil uden forklaring, og der er i september lavet forsøg på MRCP, som ikke kunne gennemføres grundet uro hos pt. Umiddelbart var der ikke PSC-lignende forandringer.
- Der er i november lavet 3-faset CT-skanning, der viser hepatosplenomegali og fokal fatty sparing.
- UL fra september uden tegn på galdestenssygdom.

LEVERBIOPSIEN – OPLÆG 2

- 70 årig kvinde udredes for påvirkede levertal i et blandet kolestatisk/paremkymatøst mønster. Der ses stigende tendens og stigende bilirubin.
- Medicin: Alendronat.
- Markører for metabolisk og viral sygdom er negative. Autoimmunemarkører med stærkt forhøjet IgM og IgG, 3+SMA, 1+ANA, normal AMA. Tyder på AIH/PBC overlap. Fibroscanning rejser mistanke om fibrose/cirrose. Behov for hurtig biopsi forud for opstart af nødvendig behandling.

LEVERBIOPSIEN – OPLÆG 3

- Patienten får snart laver leverbiopsi obs kronisk autoimmun hepatit.
- I 1985 i forb. med en kur med P-piller forud for en ferie, hvor hun ikke ønskede menstruation, blev tiltagende dårlig og ikterisk. Året efter påvises der i leverbipsi tegn på kronisk hepatit, men pt sættes ikke i behandling idet levertallene retter sig.
- Efterflg. er hendes ALAT ligget lettere forhøjet, typisk mellem 70 og 170. På Labka kan dette bekræftes 10 år tilbage
- Kommer nu henvist fra Diagn.Center, hvor hun har haft en nyligt forløb med baggrund i utilsigtet vægttab, nedsat appetit og mavesmerter det sidste halve års tid. Ved CT-TAB findes en noget uregelmæssig overflade på leveren.

LEVERBIOPSIEN – OPLÆG 3 (FORTSAT)

- Som noget nyt i okt. tilkommet lettere forhøjet BASP og GGT.
- Aktuelt er dette dog igen normaliseret, og ALAT viser igen faldende tendens. Der bemærkes dog lettere forhøjet INR til 1,3. Dertil forhøjet immunglobulin-G på 38,3 samt en immunoglobulin-M på 3,4, neg. mitochondrian-antistof, men pos. glatmuskelcelle-antistof, dog med den bemærkning, at det er mindre specifik overfor AIH.
- Pt. er ligeledes henvist til reumatologisk vurdering med baggrund i tørre slimhinder og høje Sjøgren's antistoffer.
- Har fornyligt haft en kløende udslæt i håndflader og håndryg og på armene, der forsvandt på antihistamin.
- Bruger esomeprazol, panodil, ibumetin pn. Nyligt afsluttet pencillin kur obs borrelia. Havde erythema migrans.

LEVERBIOPSIEN – OPLÆG 4

- Patienten er kendt med let forhøjede levertal siden 2011, dengang viste leverbiopsi uspecifik inflammation og let fibrose - ingen påvirkning af galdeveje beskrevet. Nu indlagt med icterus og svær kolestatisk leverpåvirkning. MRCP rejser mistanke om PSC men er ikke helt karakteristisk, slanke ekstarhepatiske galdeveje. Al autoimmun og viral serologi/markører negative. Der mangler dog IgG4 som vi får taget. Ingen medicin.
- Ligner det: PSC? IgG4 kolangiopati?

LEVERBIOPSIEN – OPLÆG 5

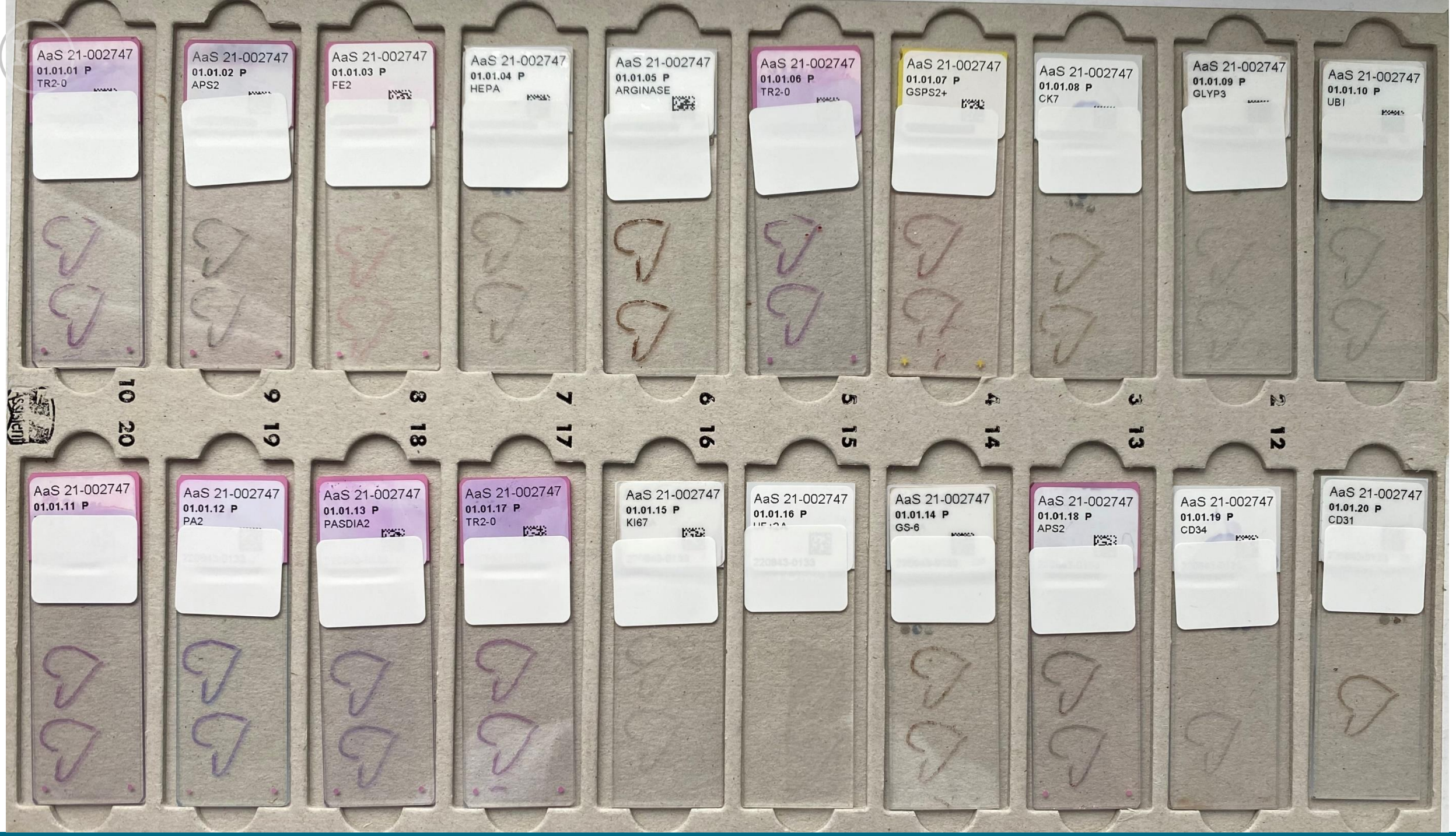
- Patienten fik konstateret cirrose her i starten af januar ved CT og MRCP samt høj stiffnes på elastometri. Der blev iøvrigt også påvist en cancersuspekt tumor på nyre. Er tilbudt CT om 6 mdr. Ingen operation eller kemo/stråler.
- Genesen til cirrosen er uafklaret.
- Der har aldrig været noget alkoholmisbrug. Hun har haft DM1 i >20 år, og har i perioder været dysreguleret. Aldrig adipøs. Kendt med rheumatoid artrit og fået metotrexat i mange år.
- Ingen tegn til viral hepatit. Af autoimmune markører er IgM og IgA let forhøjet, normal IgG. ANA normal. SMA 1 (af typen der er mindre specifik for autoimmun hepatit). Aktuelt har hun INR 1,3, ALAT 50, normal bilirubin og albumin på 30. Vi må se om biopsien hjælper på diagnostikken og evt behandlingsmulighederne.

STANDARDLEVERFARVNINGER – MEDICINSK LBX

FARVNING	STRUKTUR
HE	Elementer, inflammation
PA	Glykogen
PA+diastase	Kupfferceller (aktiverede makrofager), α-1-antitrypsin
APS (Astra-Pikrinsyre-Siriusrød)/MT/van Gieson	Kollagen
GSPS (Gordon&Sweet-Pikrinsyre-Siriusrød)	Retikulin/kollagen
CK7	Galdeepitel
FE	Jern
Orcein/Rhodanin	Kobberassocieret protein/kobber

ØVRIGE LEVERFARVNINGER

IMMUNFARVNING	STRUKTUR
HEPA (hepatocyt antigen)	Hepatocytter
CEA	Biliært glykoprotein (canaliculi)
CD10/CD66a	Galdecanaliculi
CD34	Kapillarisering
HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	
α-1-ANTITRYPSIN	
UBIQUITIN/P62	Mallorylegemer
α-FØTOPROTEIN	Hepatocytter – overvejende ”blastære”
ARGINASE	Hepatocytter
GLYPICAN-3	Neoplastiske hepatocytter – HCC
GLUTAMIN SYNTETASE-6	FNH/adenom/normal


AaS 21-002747
01.01.01 P
TR2-0
AaS 21-002747
01.01.02 P
APS2
AaS 21-002747
01.01.03 P
FE2
AaS 21-002747
01.01.04 P
HEPA
AaS 21-002747
01.01.05 P
ARGINASE
AaS 21-002747
01.01.06 P
TR2-0
AaS 21-002747
01.01.07 P
GSPS2+
AaS 21-002747
01.01.08 P
CK7
AaS 21-002747
01.01.09 P
GLYP3
AaS 21-002747
01.01.10 P
UBI
10 20
9 19
8 18
7 17
6 16
5 15
4 14
3 13
2 12
AaS 21-002747
01.01.11 P
AaS 21-002747
01.01.12 P
PA2
AaS 21-002747
01.01.13 P
PASDIA2
AaS 21-002747
01.01.17 P
TR2-0
AaS 21-002747
01.01.15 P
KI67
AaS 21-002747
01.01.16 P
AaS 21-002747
01.01.14 P
GS-6
AaS 21-002747
01.01.18 P
APS2
AaS 21-002747
01.01.19 P
CD34
AaS 21-002747
01.01.20 P
CD31

LEVERBIOPSIENS VIGTIGSTE ELEMENTER

- ARKITEKTUR
- PORTALRUM
- PERIPORTALE OMRÅDE
- LOBULI
- PARENKYM

ARKITEKTUR

Bevaret lobulær arkitektur

Lobulær fibrøs opsplitning (let, moderat, svær)

Lobulært kollaps

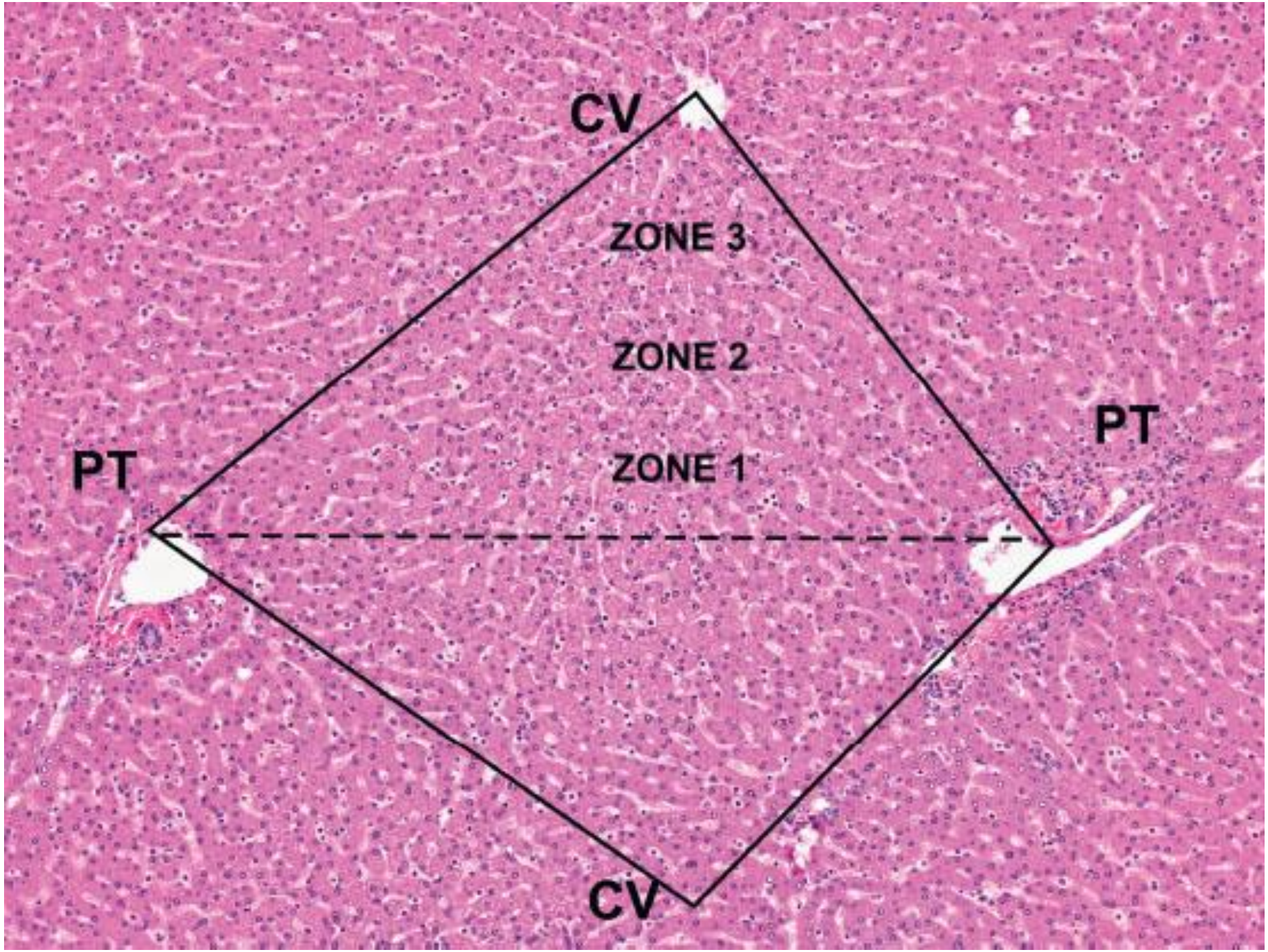
Nodulær konfiguration (delvis/helt)

ARKITEKTUR

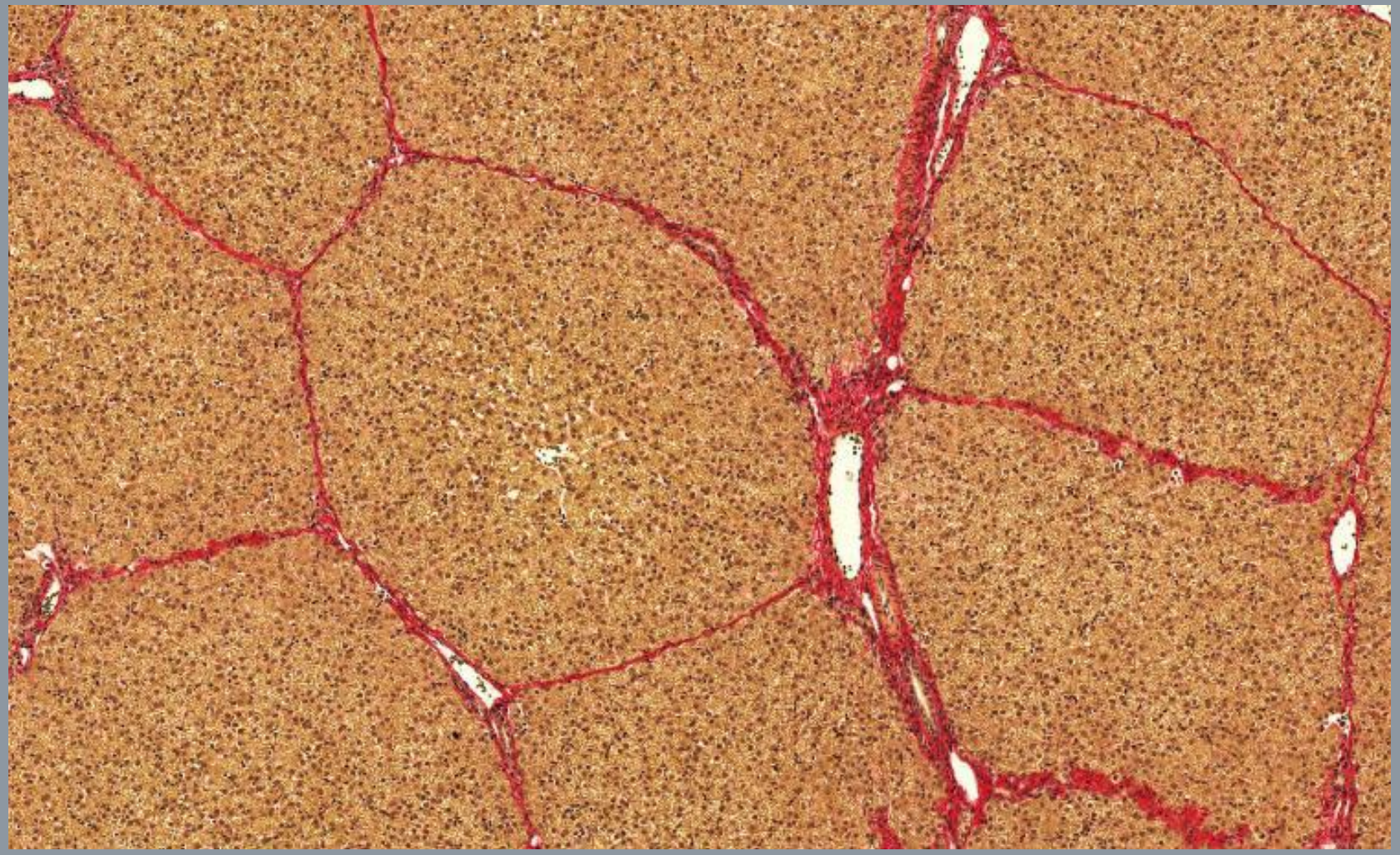
- Identificer portalrum: Maturt bindevæv med arteriole, portalvenegren og (oftest) interlobulær galdegang. Skal differentieres fra fibrøse områder med galdegangsmetaplasi.
- Identificer centralvener: Ca. 0,3-0,5 mm fra portalrum, veldefineret afrundet lumen omgivet af adventitielt bindevæv. Skal differentieres fra nydannede efferente vener i noduli.
- 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 adenom/karcinom.

ARKITEKTUR

- FIBROSE
  - Portal/periprtal
  - Septae
  - Cirrose
  - Pericellulær
  - Perisinusoidal

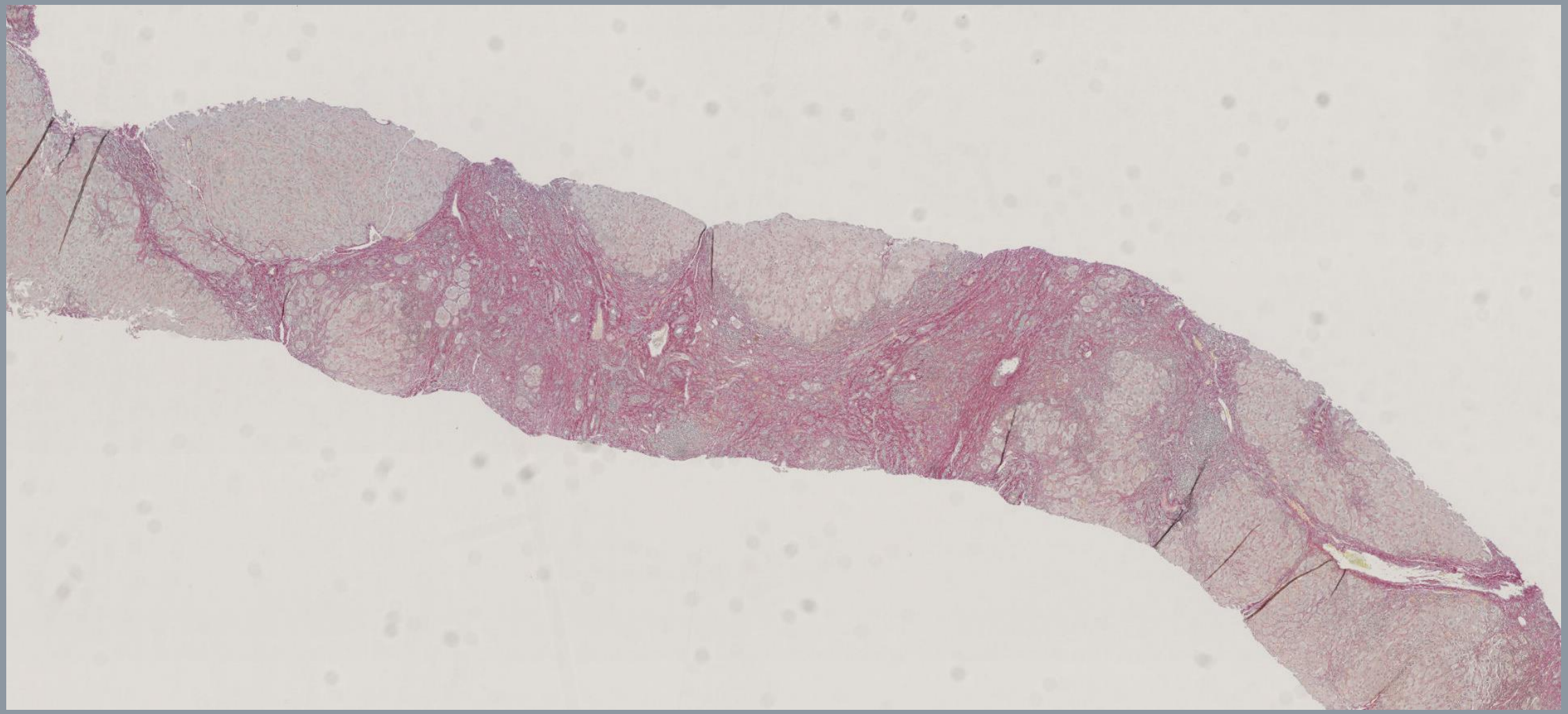

CV
ZONE 3
ZONE 2
ZONE 1
PT
PT
CV

ARKITEKTUR

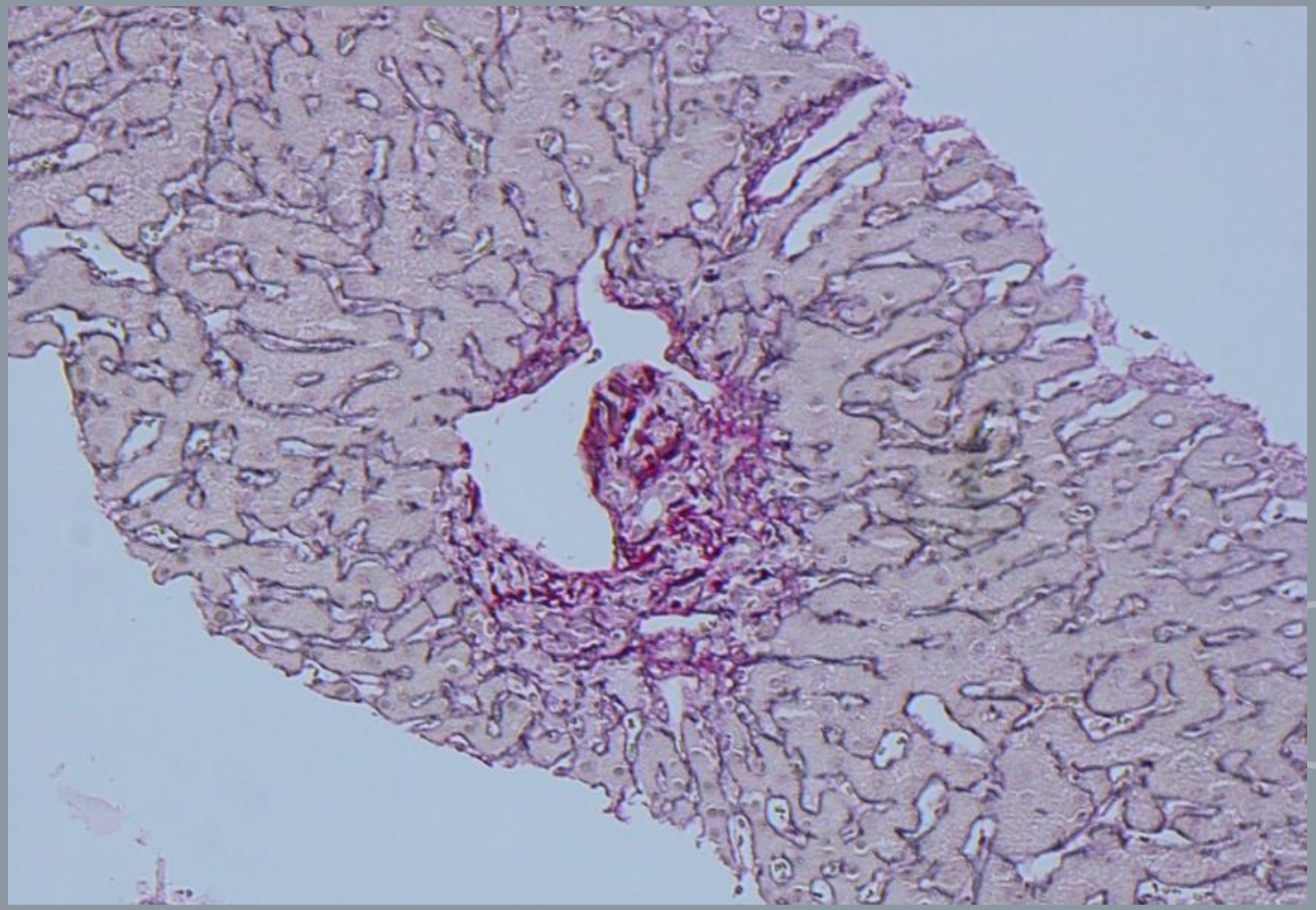


ARKITEKTUR

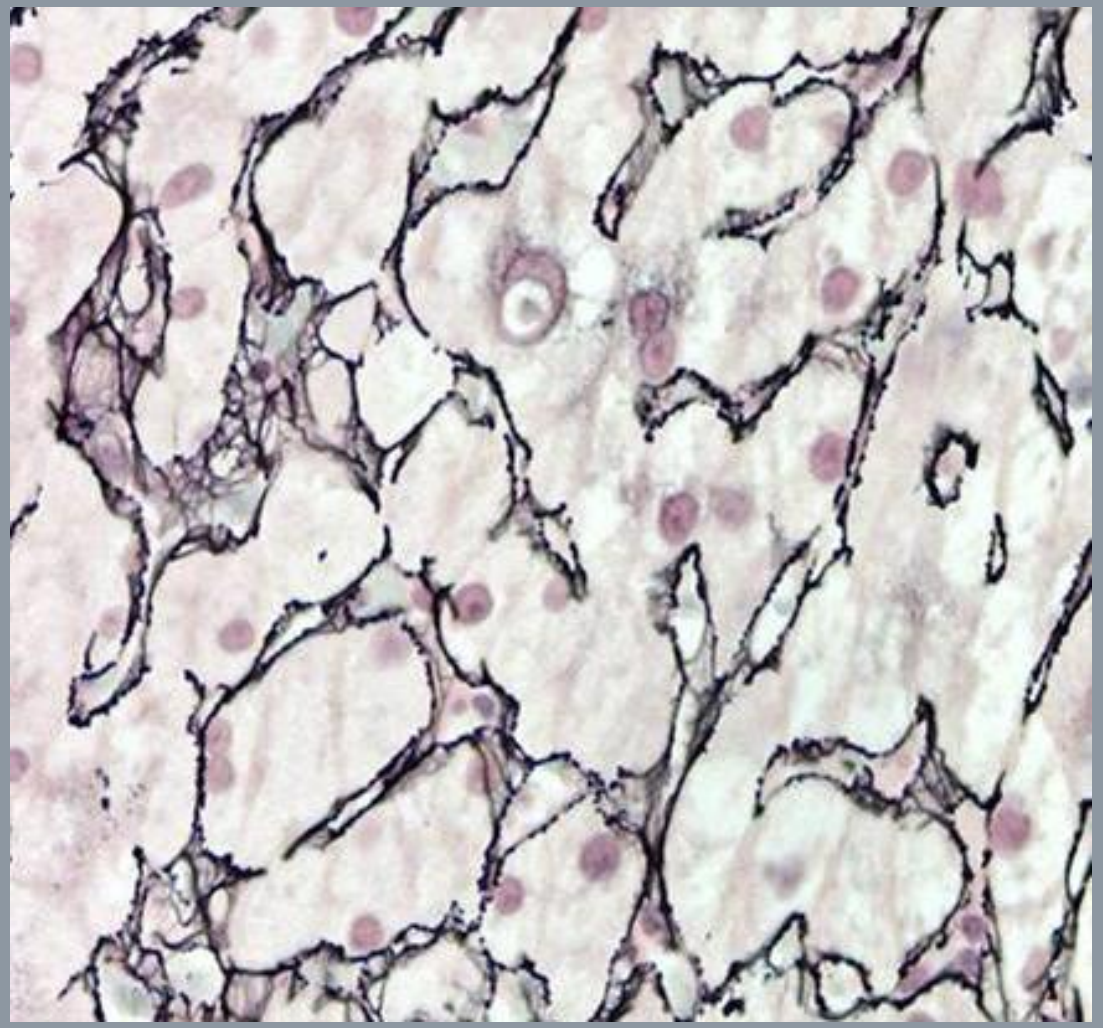
ARKITEKTUR

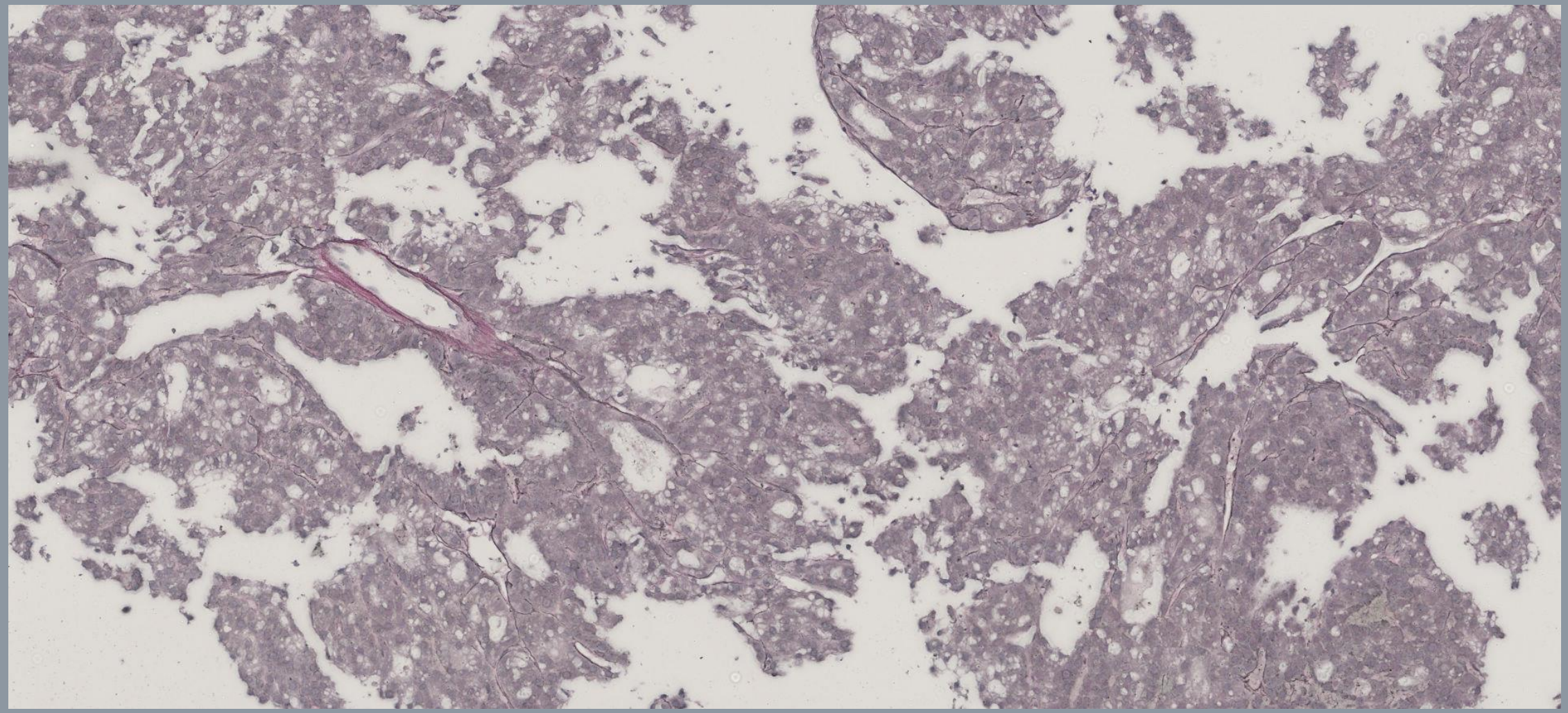


ARKITEKTUR



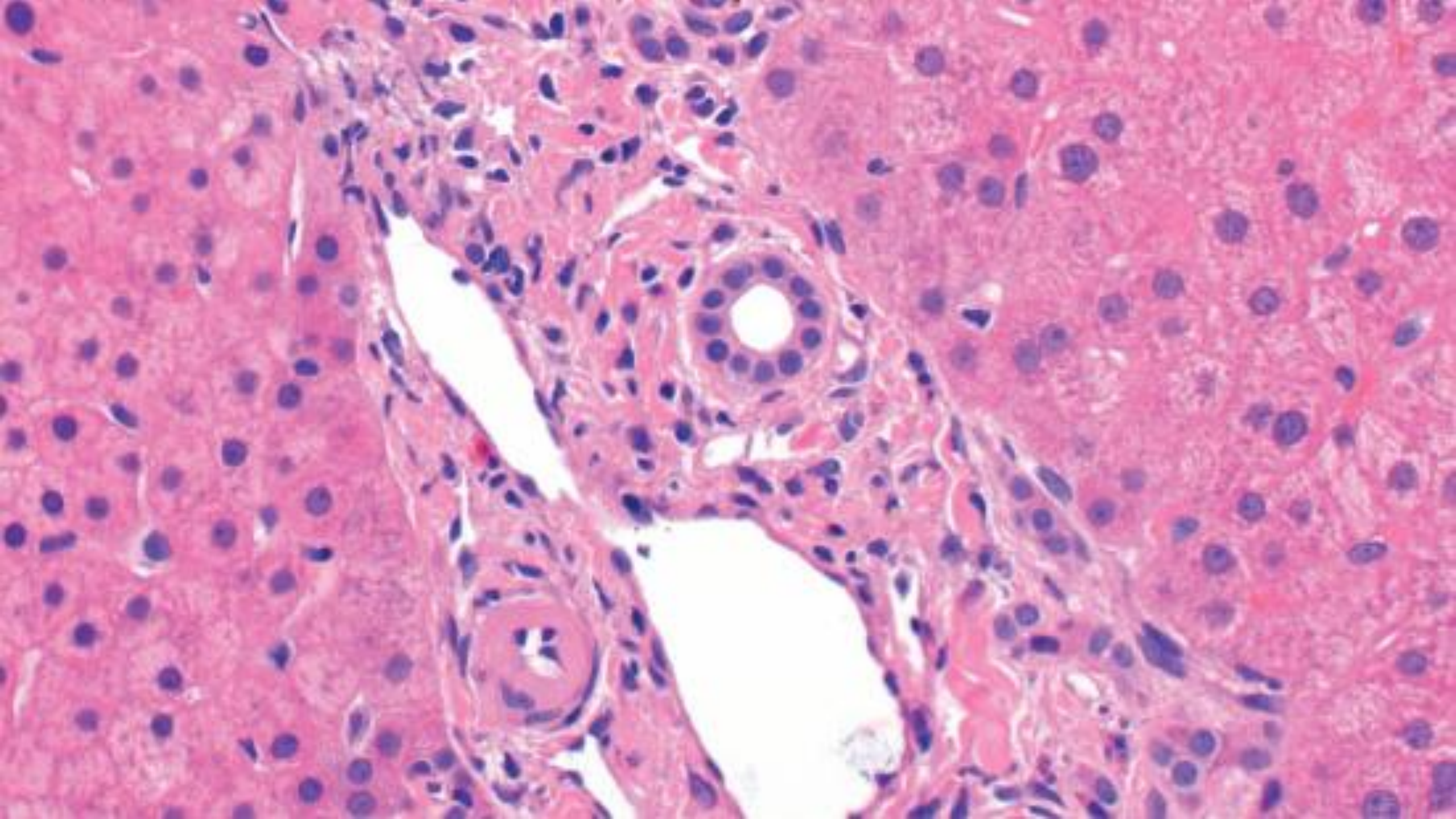
ARKITEKTUR





PORTALRUM

- Antal
- Størrelse og form
- Ødem
- Inflammation
- Galdegange
- Fibrose
- Aflejring i bindevæv

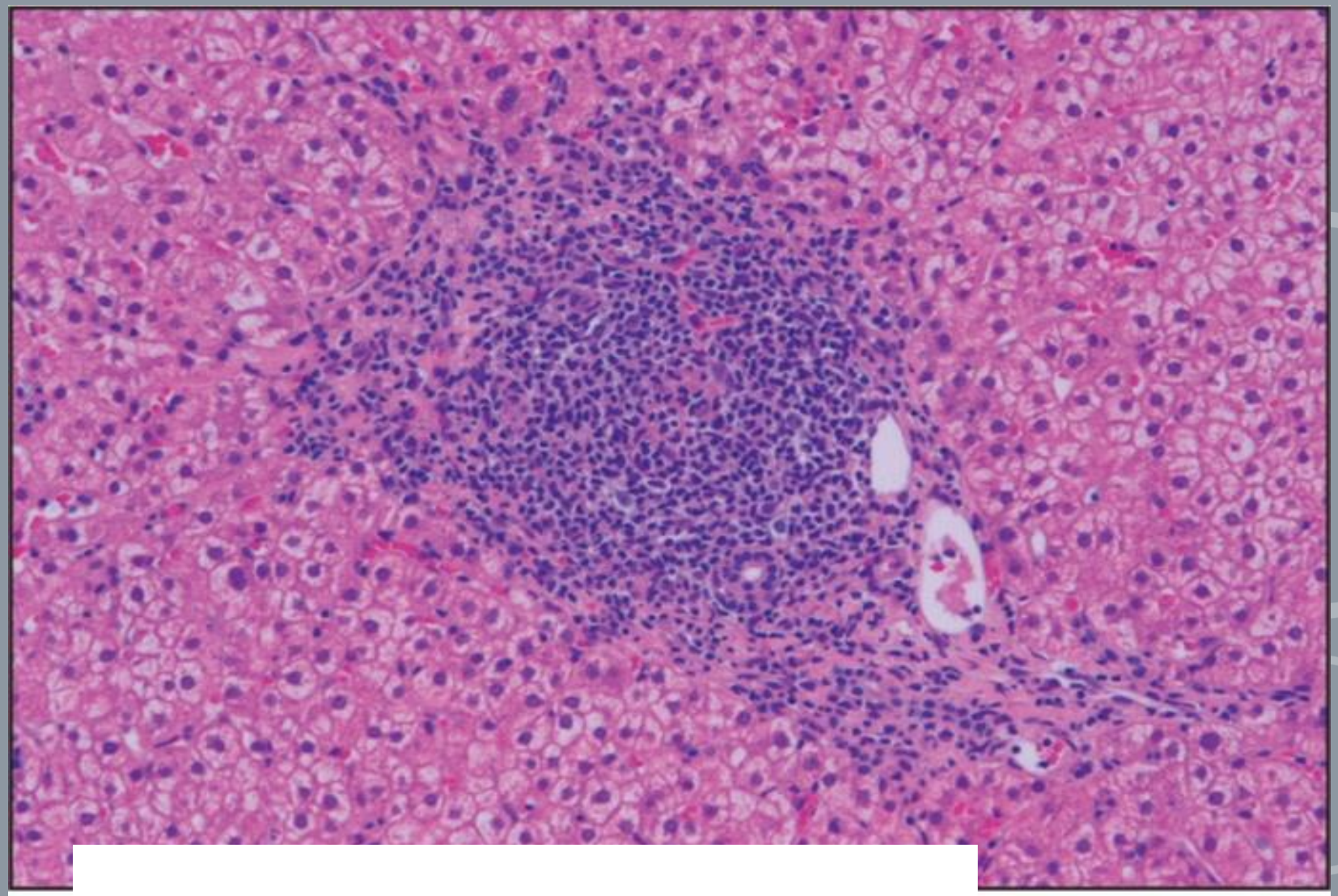


PORTALRUM

- ANTAL
  - Et godt mål for repæsentativiteten
  - 9 – definition

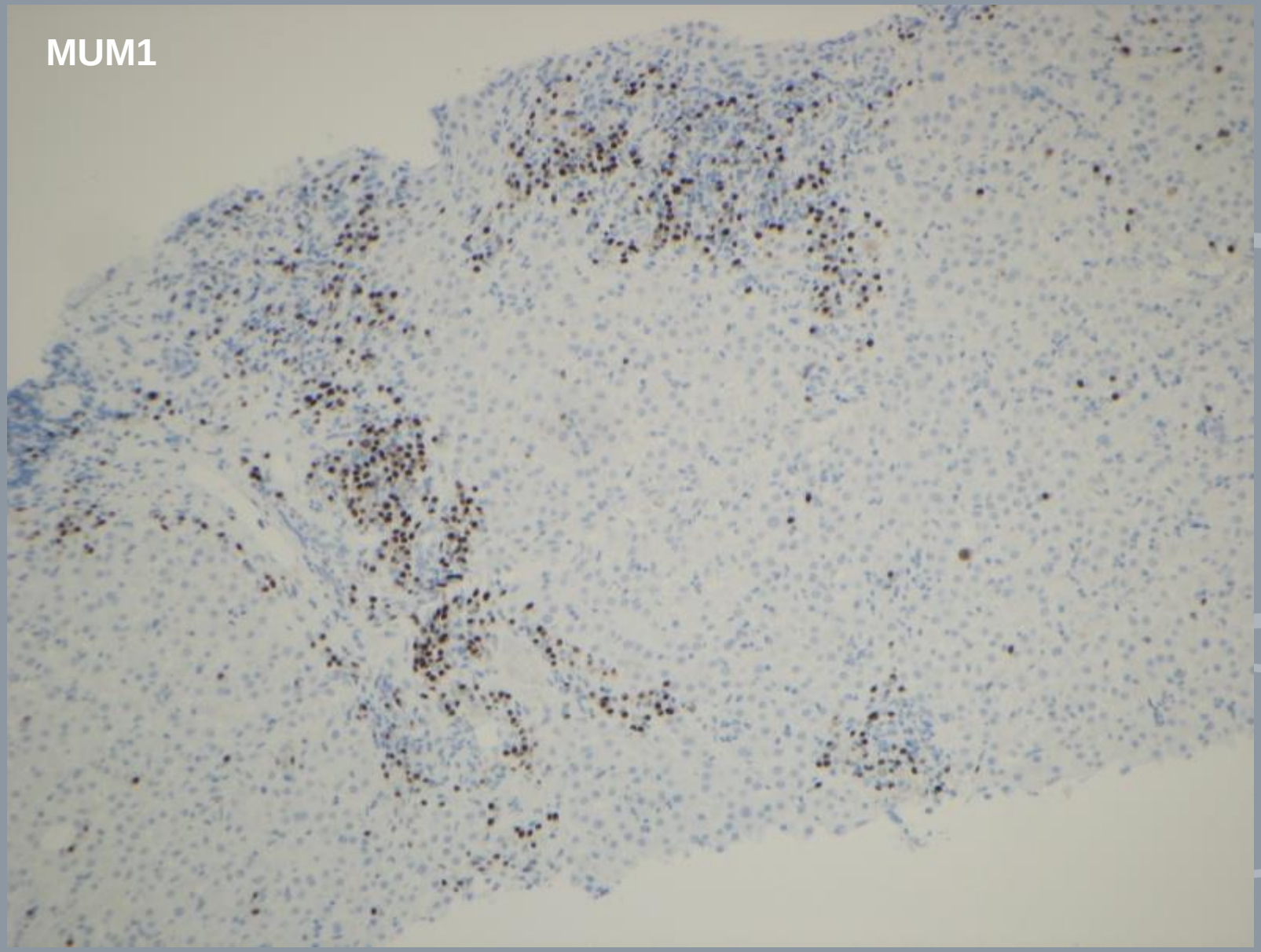
PORTALRUM

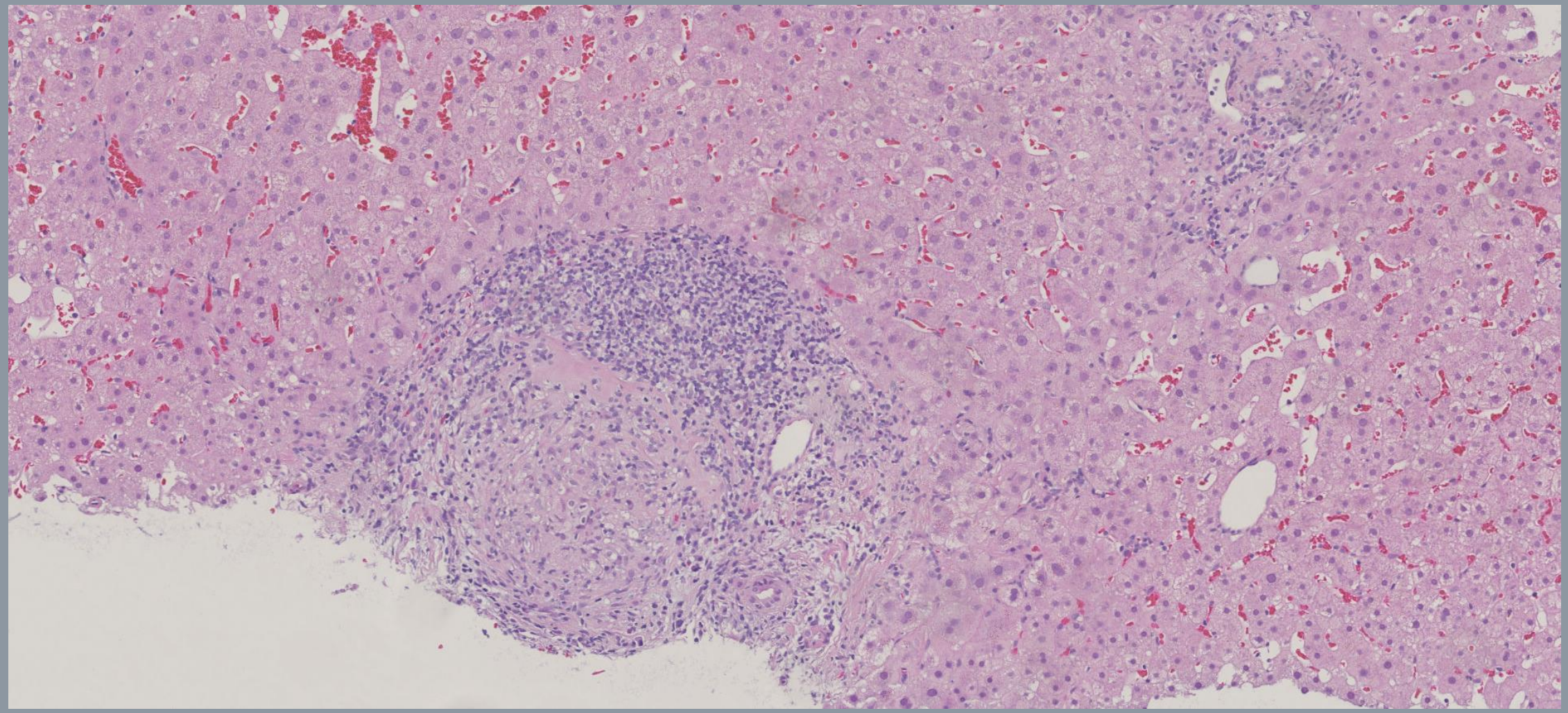
- STØRRELSE OG FORM
  - Ekspanderet
    - 1) Ødem
    - 2) Inflammation
    - Lymfocytter
    - Plasmaceller
    - Histiocytter
    - Neutrofile granulocytter
    - Eosinofile granulocytter



B

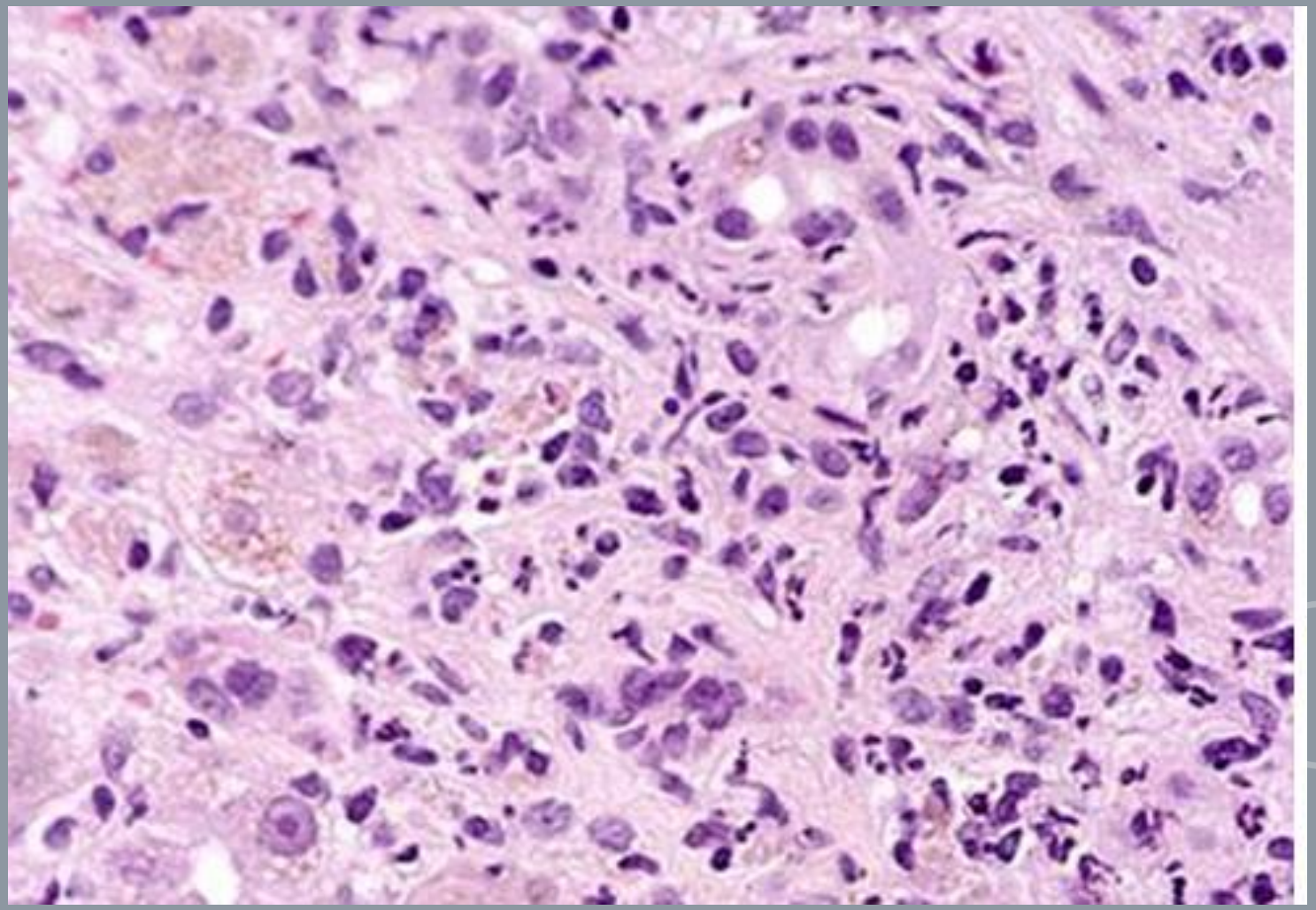
© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.


MUM1



PORTALRUM

- 3) Galdegange – interlobulære
  - Inflammation, epitellæsion
- 4) Fibrose

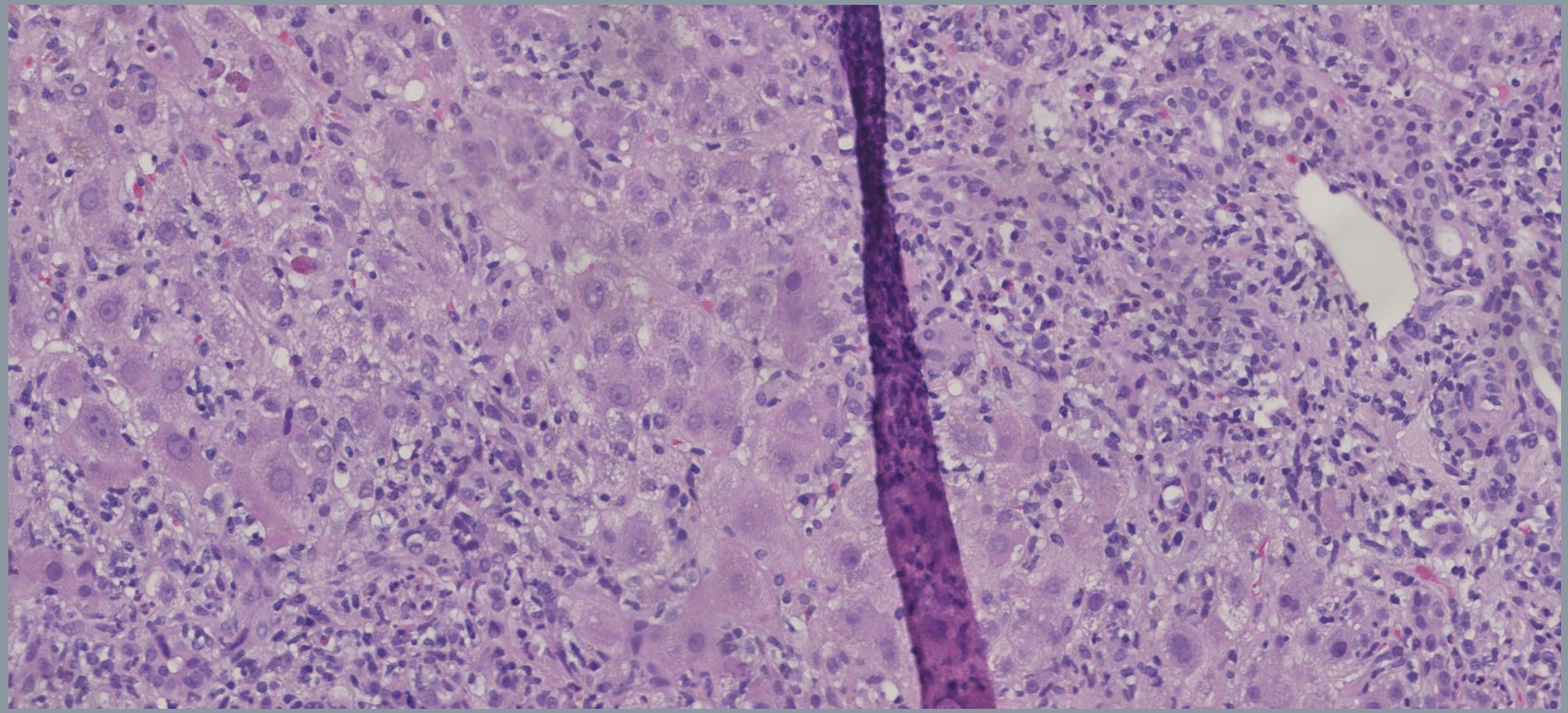


PERIPORTALE OMRÅDE

- Grænsefladeinflammation/piecemealnekroser
- Periportal fibrose
- Galdegangsproliferation
- Aflejring

PERIPORTALE OMRÅDE

- GRÆNSEFLADEINFLAMMATION
  - Levercellenekroser i grænsefalden associeret med lymfoplamacytær inflammation
  - Identificeres ved hjælp af 1) tab af leverceller, 2) infiltration af lymfocytter og plasmaceller, 3) tæt kontakt mellem lymfocytter og hydrope leverceller (peripolese), 4) periportal fibrose (dog % akut hepatitis).

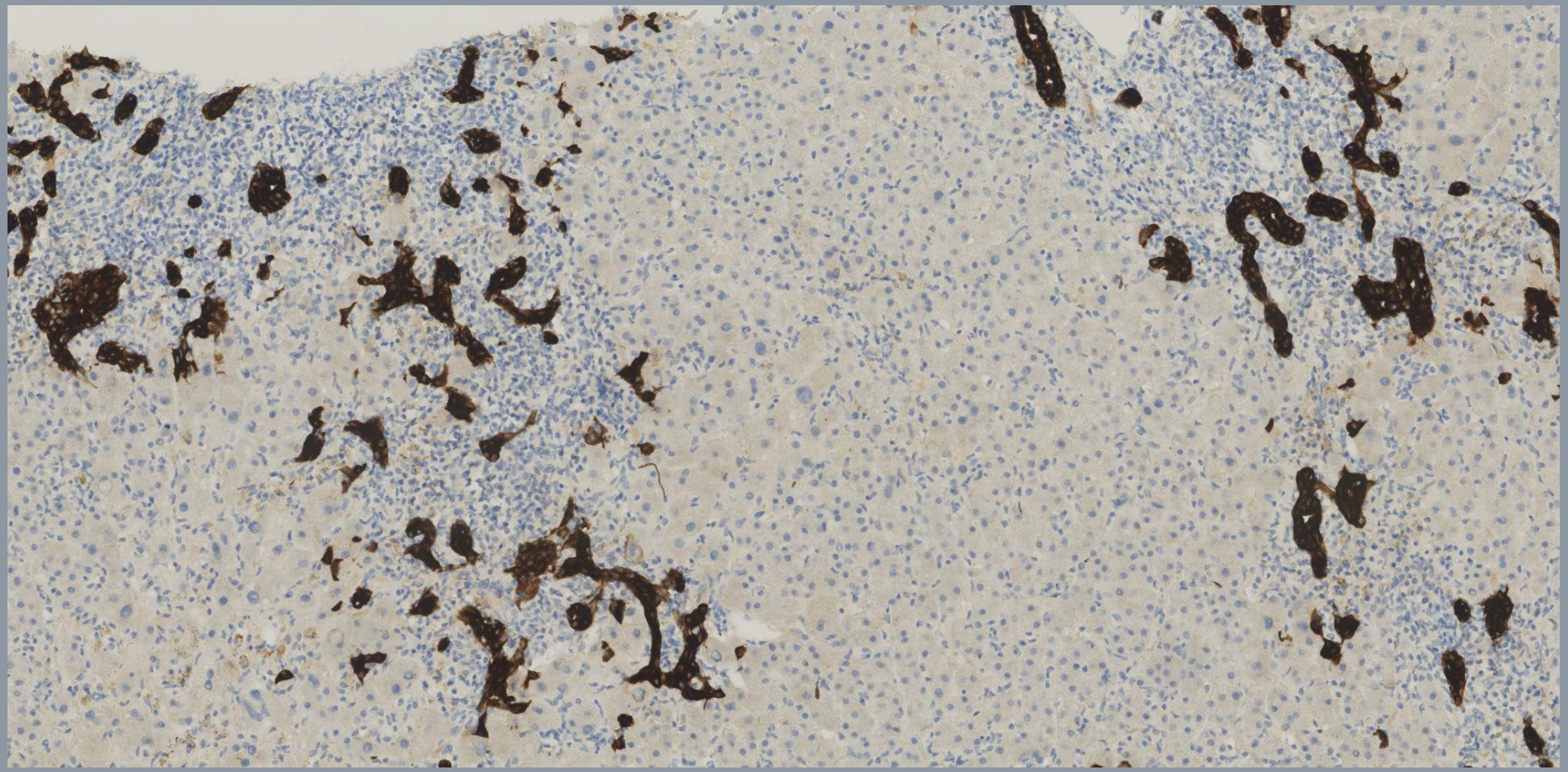


PERIPORTALE OMRÅDE

- FIBROSE
  - Ses ved enhver længerevarende inflammation uanset ætiologi
  - Kan brede sig som septal fibrose og/eller som brofibrose

PERIPORTALE OMRÅDE

- GALDEGANGSPROLIFERATION
  - Marginal galdegangsproliferation
  - Metaplastisk galdegangsproliferation



LOBULI

- Trabekelopbygning
- Inflammation
- Fibrose
- Sinusoider
- Centralvener
- Kuppferceller

LOBULI

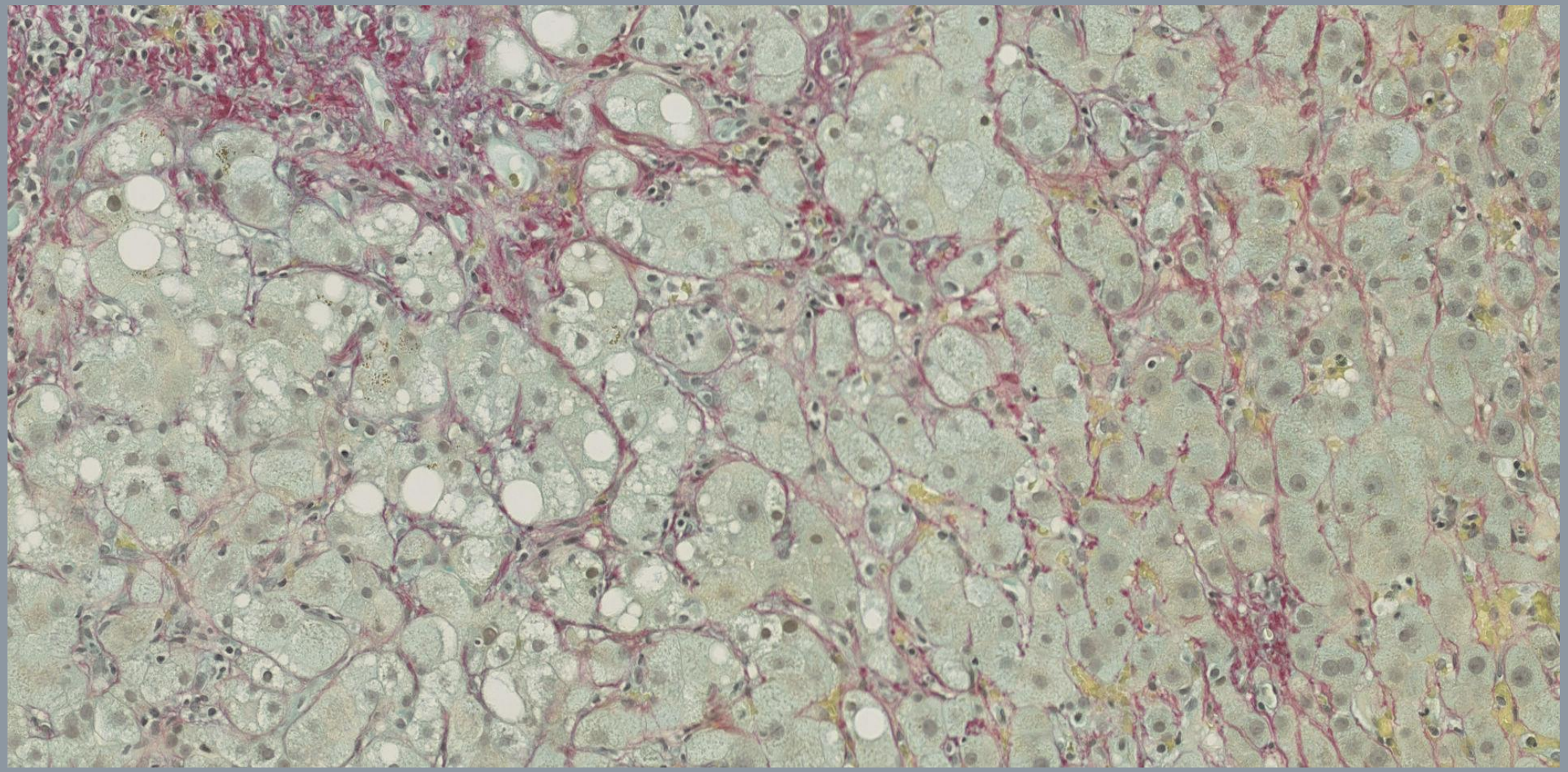
- TRABEKELOPBYGNING
  - Fortykkede (regeneration)
  - Atrofiske

LOBULI

- INFLAMMATION
  - Lymfocytter
  - Plasmaceller
  - Neutrofile granulocytter
  - Epiteloidcellegranulomer

LOBULI

- FIBROSE
  - Perisinusoidal
  - Pericellulær
  - Perivenøs
  - Septal
  - Brofibrose



LOBULI

- CENTRALVENER
  - Inflammation
  - Obliteration

LOBULI

- KUPPFERCELLER
  - Diffus hyperplasi
  - Fokal hyperplasi

PARENKYM

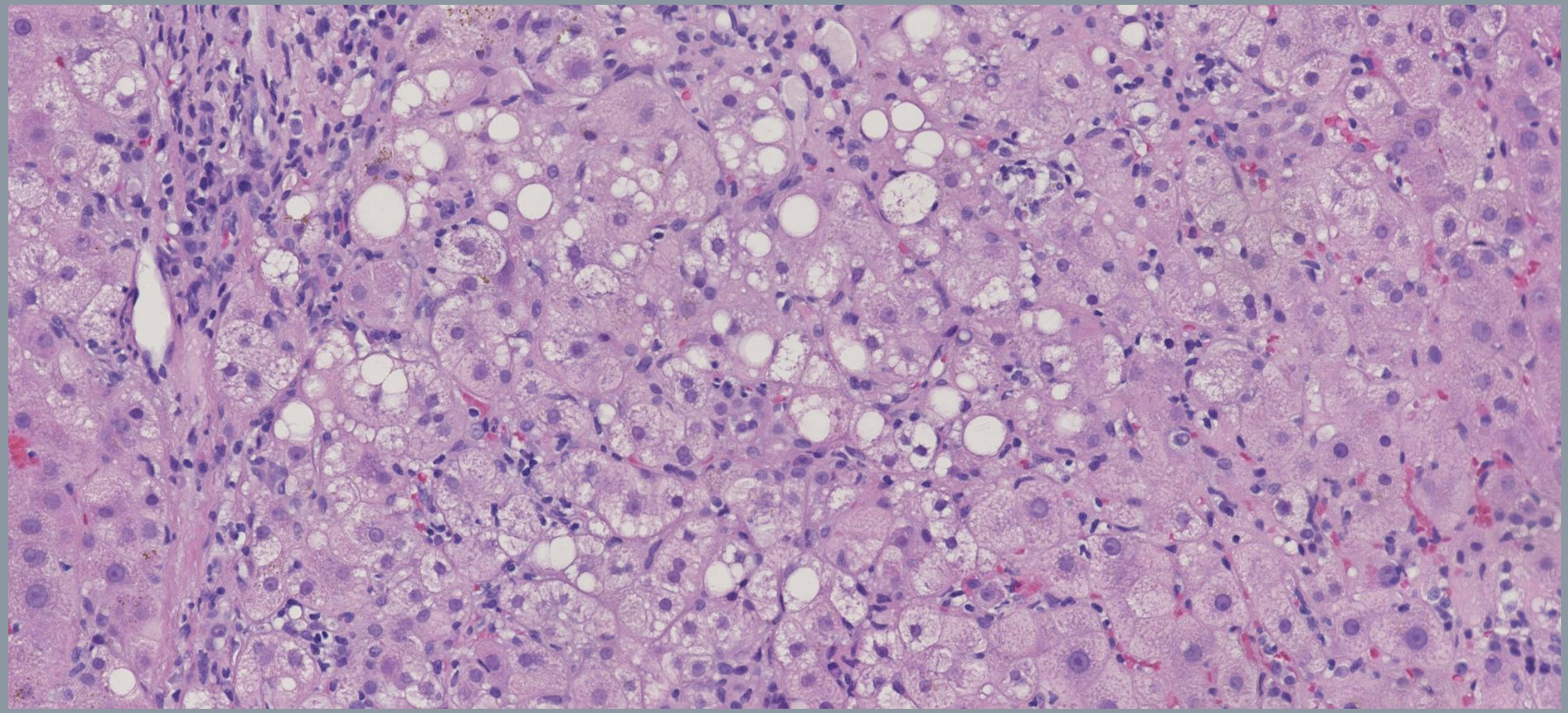
- Steatose
- Hydropi
- Mallorylegemer
- Aflejring
- Induktion
- Nekrose
- Apoptose

PARENKYM

- STEATOSE
  - Makrovesikulær steatose
  - Mikrovesikulær steatose
  - Steatohepatitis

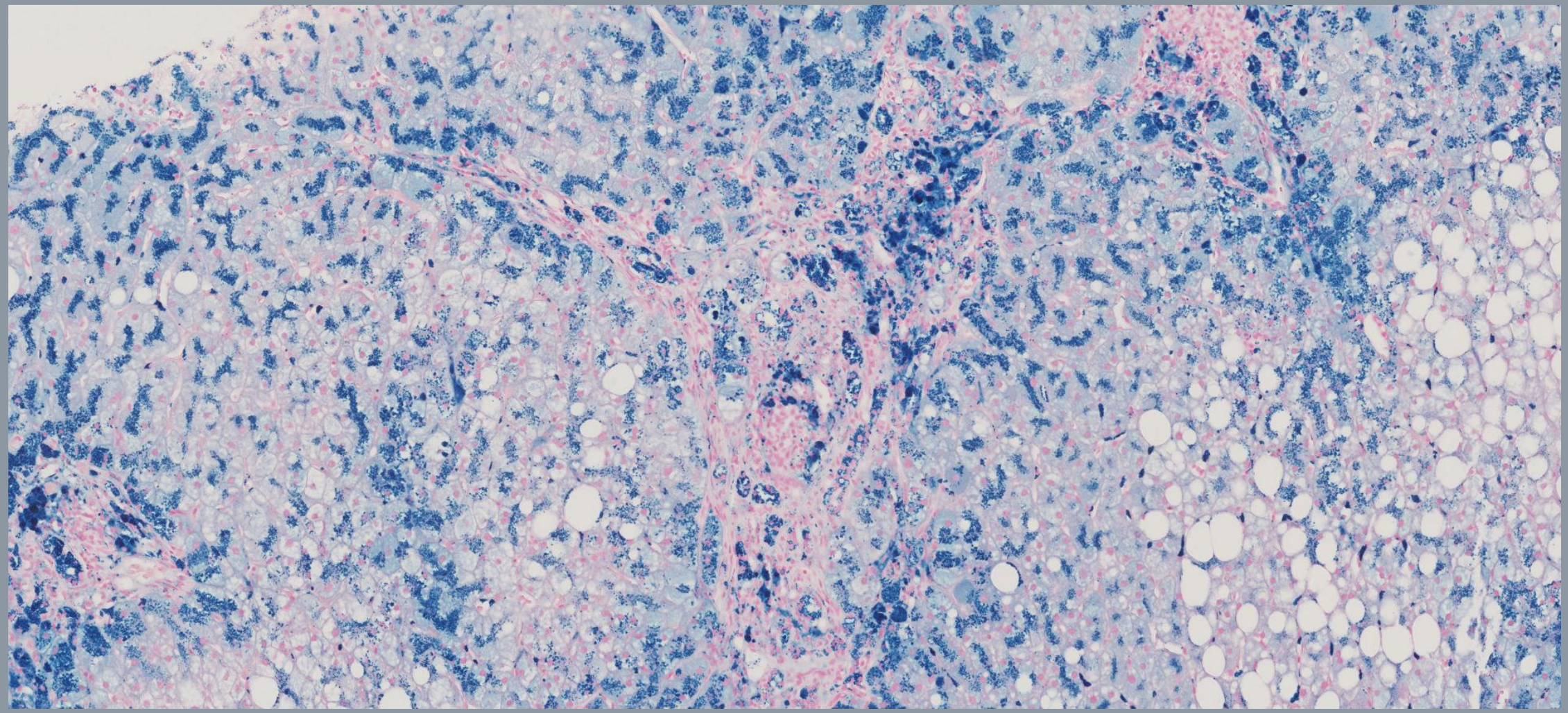
PARENKYM

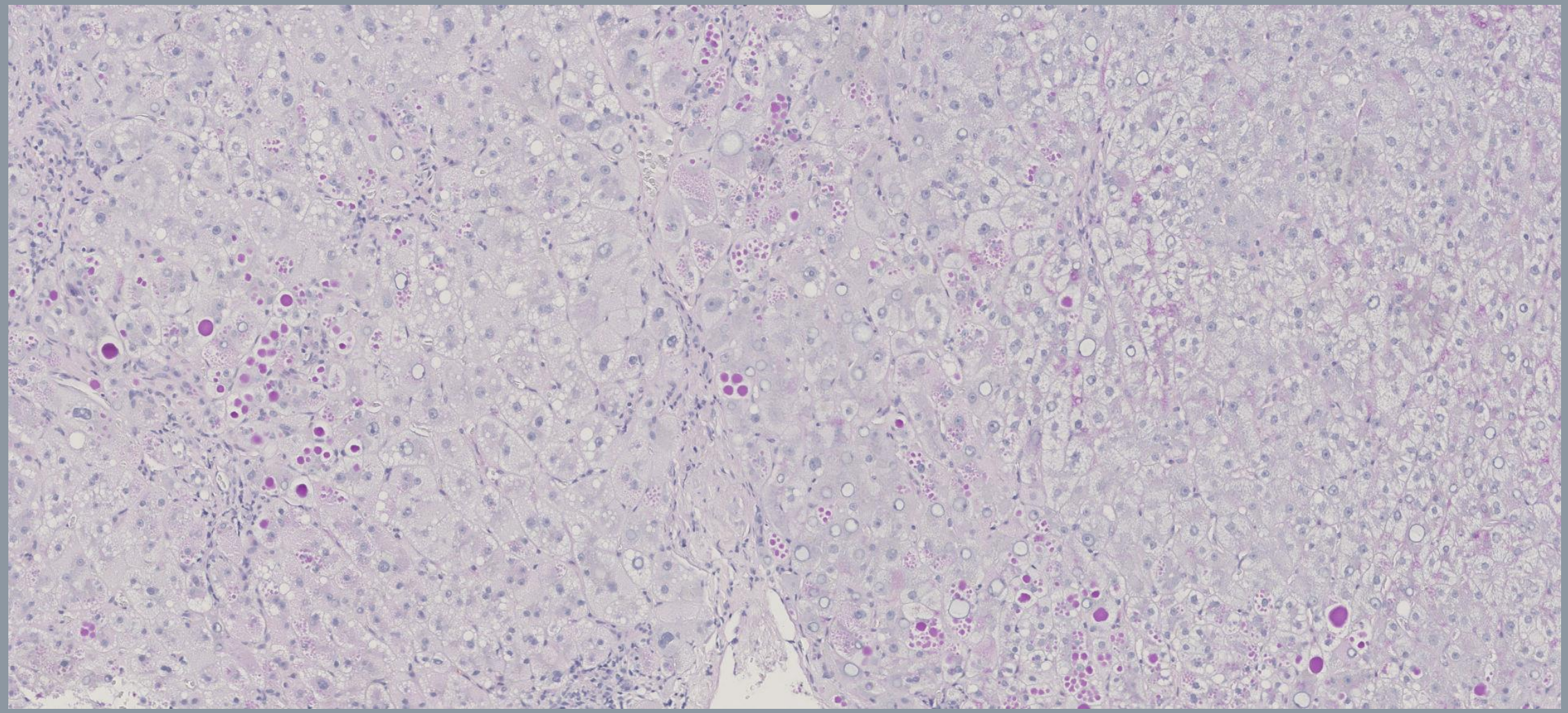
- HYDROPI
- MALLORYLEGEMER



PARENKYM

- AFLEJRING
  - Jern
  - Kobber
  - Galde
  - α-1-antitrypsin
  - Hepatits B associeret antigen





PARENKYM

- NEKROSE
  - Fokale, lytiske nekroser
  - Konfluerende, lytiske nekroser
  - Zonale nekroser
  - Apoptose

BESKRIVELSE

- Klinisk oplæg:
- Obs. primær biliær kolangit, obs. autoimmun hepatit.
- Hudkløe gennem et år. Blodprøver med primært kolestatisk mønster. Forhøjet IgG, IgM og mitokondrieantistof.
- Medicin: Hormonspiral, lansoprazol. Ingen naturmedicin eller kosttilskud.

BESKRIVELSE

- Nålebiopsi fra lever med repræsentation af ca. 12 portalrum og mellemliggende parenkym samt fibrøst væv. I portalrummene findes periportal fibrose samt vekslende inflammation overvejende med dominans af lymfocytter og plasmaceller, og i et enkelt af portalrummene findes et ikke-nekrotiserende granulom. Derudover enkelte eosinofile granulocytter og neutrofile granulocytter. Epiteloidcellegranulomet er beliggende omkring en galdegang, hvilket giver denne ret udtalt reaktive forandringer med delvis flerradet anordning af epitelet og med penetrerende lymfocytter.

BESKRIVELSE

- I øvrigt findes normalt antal interlobulære galdegange, og den parenkymale grænseflade er flere steder arroderet af lymfoide piecemeal nekroser, der flere steder strækker sig et godt stykke ud i parenkymet. Der findes galdegangsproliferation af metaplastisk type. Lobuli ses med bevaret trabekulær opbygning og er med ganske beskedne forandringer med spredte lytiske nekroser ledsaget af lymfocytinfiltration samt Kupffer-celle hyperplasi. Der findes ingen sikker kobberophobning. Ingen ophobning af galde eller jern. Ingen cytoplasmatiske globuli og intet malignt.

BESKRIVELSE

- Konklusion:
- Der foreligger granulomatøs kolangit, der i kombination med de hepatitis-lignende forandringer svarer til primær biliær cholangitis, jf. de kliniske oplysninger.

BESKRIVELSE

- Klinisk information:
- Mistanke om autoimmun hepatitis. Positiv ANA, mitochondire antistof. Forhøjet IgG.

BESKRIVELSE

- Nålebiopsier fra lever omfattende ca. 19 portalrum og mellemliggende parenkym. Den lobulære arkitektur er bevaret. Portalrummene er forstørrede pga. inflammation og let periportal fibrose. Det inflammatoriske infiltrat udgøres af lymfocytter og talrige plasmaceller, men der forekommer også relativt mange neutrofile granulocytter og ceroidholdige makrofager. Der er spredte eosinofile granulocytter. Der er ikke påvist granulomer. Galdegangene forekommer i normalt antal. Galdegangsepitelet er reaktivt præget og med spredt penetration af neutrofile granulocytter. Der er ikke påvist periduktal fibrose. Der er svær grænsefladeaktivitet med talrige piecemeal-nekroser.

BESKRIVELSE

- Lobuli er opbyggede af trabekler af 1-2 cellers tykkelse. Der er ingen perisinusoidal eller pericellulær fibrose. Der er ret udtalt lobulær inflammation, og flere steder ses centrilobulære piecemeal nekroser, som stedvist er konfluerende med kollaps af retikulinskelettet. I de pågældende områder er der let galdestase. Parenkymet er uden steatose. Ingen ophobning af jern eller PAS-positive globuli. Intet malignt.

BESKRIVELSE

- Konklusion:
- Leverbiopsi med udtalt lymfoplasmacytær inflammation i både portalrum og lobuli, velforeneligt med autoimmun hepatitis. Inflammationen har et akut element med en del neutrofile granulocytter, samt stedvis kollaps af retikulinskelettet. Der er svær aktivitet, men kun let fibrose.

The Indications for Liver Biopsy

Andrea Tannapfel, Hans-Peter Dienes, and Ansgar W. Lohse

TABLE

Liver biopsy: degrees of indication for establishing the diagnosis, for staging and/or prognostication, and for treatment planning

	Diagnosis	Staging/Prognosis	Treatment
Hepatitis B	—	+++	++
Hepatitis C	—	+++	+++
Autoimmune hepatitis	+++	+++	+++
Primary sclerosing cholangitis	+++	+++	—
Primary biliary cirrhosis	++	+++	+
Overlap syndrome	+++	+++	++
Nutritional-toxic/alcoholic steatohepatitis	+	+++	+
NAFLD/NASH	+++	+++	+
Iatrogenic-toxic	+++	+	+
Hemochromatosis	+++	+++	+++
Wilson's disease	+++	+++	—
A1AT deficiency	+	++	—
Acute liver failure	+++	+++	—
S/p liver transplantation (rejection, re-infection)	+++	++	+++
Tumor:			
HCC	++	—	—
LCA	+++	—	+++
Metastases	+++	—	—

The relevance of biopsy to diagnosis, staging/prognostication, and treatment decisions is rated as follows: —, irrelevant; +, occasionally relevant; ++, usually relevant; +++, highly relevant; NAFLD,non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; A1AT, alpha-1-antitrypsin; HCC, hepatocellular carcinoma; LCA, liver-cell adenoma