

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Medicinska leversjukdomar			Dok. nr. 1 i serien leversjukdomar
Framtagen av KVASt-gruppen	Utgåva Version 3	Fastställt 2019-04-02	Sida 1-28

Medicinska leversjukdomar

Rekommendationer från KVASt-studiegruppen

Mikael Björnstedt <mikael.bjornstedt@sll.se> Liselotte Stén <lise-lotte.sten@vgregion.se>, "agata.sasor@skane.se" <agata.sasor@skane.se>, "alexei.terman@akademiska.se" <alexei.terman@akademiska.se>, Carlos Fernández Moro <carlos.fernandez.moro@ki.se>, "glaumann@telia.com" <glaumann@telia.com>, Olof Danielsson <olof.danielsson@sll.se>, Sam Ghazi <sam.ghazi@sll.se>

Lennart Franzen har tidigare ingått i gruppen och har tillsammans med Hans Glaumann varit huvudansvariga för tidigare versioner av denna del av dokumentet. Hans Glaumann har varit huvudansvarig för författandet av föreliggande uppdaterande version.

Ett kommande dokument omfattande benigna och maligna tumörer är under utarbetande.

Mikael Björnstedt är sammankallande i gruppen.

Kompendiet inleds med provtagningsanvisningar och allmänna rekommendationer för omhändertagande av leverbiopsier vid laboratoriet samt förslag till rutin-immunfärgningar. Därefter följer en genomgång av de vanligast förekommande leversjukdomarna och de frågeställningar som kan förekomma i samband med dessa. Rekommendationerna bygger på den samlade erfarenhet som gruppen har och de vanligast förekommande eller senaste klassifikationssystemen. Ett bildmaterial som illustrerar en del förändringar finns på adressen <http://svfp.se/node/231>.

Innehållsförteckning

- I ANVISNINGAR FÖR PROVTAGARENS HANTERING AV PROVET
- II OFTA ANVÄNDA BIOKEMISKA OCH IMMUNOLOGISKA MARKÖRER VID LEVERSJUKDOM
- III ANVISNINGAR FÖR OMHÄNDERTAGANDE VID LABORATORIET
- IV UTLÅTANDET - ALLMÄNT OM BEDÖMNING AV LEVERBIOPSIER
- V UTLÅTANDET - SPECIFIKA SJUKDOMAR/FRÅGESTÄLLNINGAR
 - 1. Hepatiter
 - Akut hepatit
 - Kronisk hepatit
 - Autoimmun hepatit
 - 2. Steatos och relaterade tillstånd NAFLD, NASH och ASH
 - 3. Läkemedelsinducerad leverskada
 - 4. Primär gallvägssjukdom inkluderande primär biliär (cirrhos) kolangit och primär skleroserande kolangit
 - 5. Fibros/Cirrhos
 - 6. Granulomatös reaktion
 - 7. Metabola sjukdomar
 - Hemokromatos
 - Wilson's sjukdom
 - Alfa-1-antitrypsinbrist
 - 8. Amyloidos
- VI ADMINISTRATIVT
 - Litteraturrekommendationer
 - SNOMED-koder (sammanställning)

I. ANVISNINGAR FÖR PROVTAGARENS HANTERING AV PROVET

Insändaren av provet bör ange indikationen för provtagningen (klinisk frågeställning och förmodad diagnos) samt resultat av ”leverprover” (ASAT, ALAT, gamma-GT, ALP, virusserologi, autoantikroppar mm). Vidare bör anges alkoholkonsumtion, läkemedelsintag, diabetes och andra sjukdomar samt ev. övervikt i förekommande fall.

Mestadels utgörs prover från levern av nålbiopsier. Tre typer av nålbiopsier förekommer: finnål (0.4-0.6 mm) för cytologi, mellannål (0.8-1.2 mm) och grovnål (1.4-1.8 mm). Nålbiopsierna bör vara minst 2 cm långa (stor försiktighet bör iakttas vid bedömningen om biopsin är för liten och för ytlig). Hos vuxna bör grovnål användas. Hos barn anpassas storleken i varje enskilt fall.

Vid frågeställningen tumör bör minst två biopsier tas, en från misstänkt tumör och en från förväntat tumörfri del av levern.

Provet/proverna fixeras i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).

II. BIOKEMISKA OCH IMMUNOLOGISKA MARKÖRER VID LEVERSJUKDOM

Bilirubin

Kan vara förhöjt vid såväl levercellsskada som avflödeshinder i gallvägar, vanligen tillsammans med ALP stegring (se nedan).

Aminotransferaser (”transaminaser”)

ASAT och ALAT är intracellulära enzymer som läcker ut från leverceller vid membranskador och cellundergång. ALAT förekommer huvudsakligen i cytosol medan ASAT förekommer i såväl cytosol som mitokondrier.

Vid ”akut” leversjukdom är det oftast god överensstämmelse mellan graden av aminotransferasstegring och omfattningen av levercellsnekroser och inflammation. Vid kronisk leversjukdom avspeglar stegrade aminotransferaser graden av inflammatorisk aktivitet i levern i 70-80% av fallen.

LD (laktatdehydrogenas) är mindre betydelsefull vid leverskada.

ALP (alkaliskt fosfatas)

Alkaliska fosfataser är membranbundna enzymer som finns i flera olika organ. Stegring av ALP i blod kan ha många orsaker. Vid leveraffektion ses det fr.a. vid gallavflödeshinder inklusive maligniteter, ökad cellnybildning efter t.ex leverresektion samt enzyminduktion efter tillförsel av bl.a. fenemal och fenytoin. Väckande barn har normalt högt ALP.

GT (gammaglutamyl-transpeptidas)

Företer likheter med ALP, ökar i blod vid gallvägsobstruktion, ökad cellnybildning och enzyminduktion inkl. alkoholorsakad induktion.

PEth (Phosphatidylethanol). Används som markör för högt alkoholintag.

Albumin

Minskad albuminnivå i serum kan orsakas av minskad syntes eller ökad förlust. Ökad förlust gäller främst vid njurskador med albuminuri. Låg albuminnivå vid kroniska leversjukdomar är ett dåligt prognostiskt tecken. I huvudsak beror det på minskad syntes t.ex. vid cirrhos med färre leverceller. Den långa halveringstiden för albumin i blod (20 dagar) gör att albumin inte är en bra markör för akuta skador, då nedsatt albuminsyntes i början av förloppet inte leder till påtaglig nedsatt nivå i blod.

PK/INR

Det är bättre att använda PK/INR som markör för akuta skador. Här mäts de leversyntetiserade koagulationsfaktorerna II, VII och X och dessa återspeglar leverfunktionen och INR värdet ger en aktuell bild av leverfunktionen. Med INR kan man följa leverfunktionen nästan timme för timme.

Immunglobuliner

I typfallen ses IgG stegring vid kronisk autoimmun hepatit (AiH), IgA-stegring vid alkoholrelaterad sjukdom och IgM stegring vid PBC. Dock förekommer ett betydande överlap och mönstret är inte alltid typiskt. (Titervärdena varierar mellan olika laboratorier och insändaren bör ange om värdet är patologiskt förhöjt). IgG stegring kan också ses vid hypoalbuminämi som osmotisk kompensation.

Autoantikroppar

Antinukleära antikroppar (ANA)/Antinukleär faktor (ANF) och glattmuskelantikroppar (SMA) – ses fr.a. vid kronisk autoimmun hepatit.

Antimitokondrieantikroppar (AMA) – är karakteristiskt vid primär biliär kolangit (cirrhos). ANCA (antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar) – förekommer i hög frekvens hos individer med ulcerös colit och primär skleroserande kolangit.

Antikropparna överlappar mellan sjukdomarna och kan också återspegla inflammatoriska sjukdomar i andra organsystem.

Det kan vara mycket klokt att kolla upp i lablistan hur förekomsten av antikroppar bedömts.

III ANVISNINGAR FÖR OMHÄNDERTAGANDE VID LABORATORIET

Längden på biopsin mäts och eventuell fragmentering och färg noteras som laboratorieanteckning. Rutinmässigt rekommenderas färgning med Hematoxylin-Eosin, Siriusrött och PAS±diastas samt järnfärgning (alternativt till Siriusrött görs van Gieson eller Masson-trichrome och retikelfärgning beroende på lokala traditioner). Ett alternativ är kombinationen Siriusrött och Hematoxylin. För visualisering av gallgångar kan CK7 eller CK19 användas. Lokalt kan förekomma andra färgningar, t.ex. vid transplantationsdiagnostik. Biopsier från transplanterad lever bör bedömas vid enheter där transplantationer görs. En del avdelningar gör orceinfärgning för att påvisa elastintrådar och kopparassocierat gallstas(kornig inlagring i cytoplasman). Det är dock en färgning som är svår att få att fungera och tolka och man bör ha med kontroller. Viss risk för övertolkning och inlurad på gallgångssjukdom. Därför utgått från rutin på flera håll.

Vid många frågeställningar krävs också kompletterande immunhistokemiska färgningar (se V p.9)

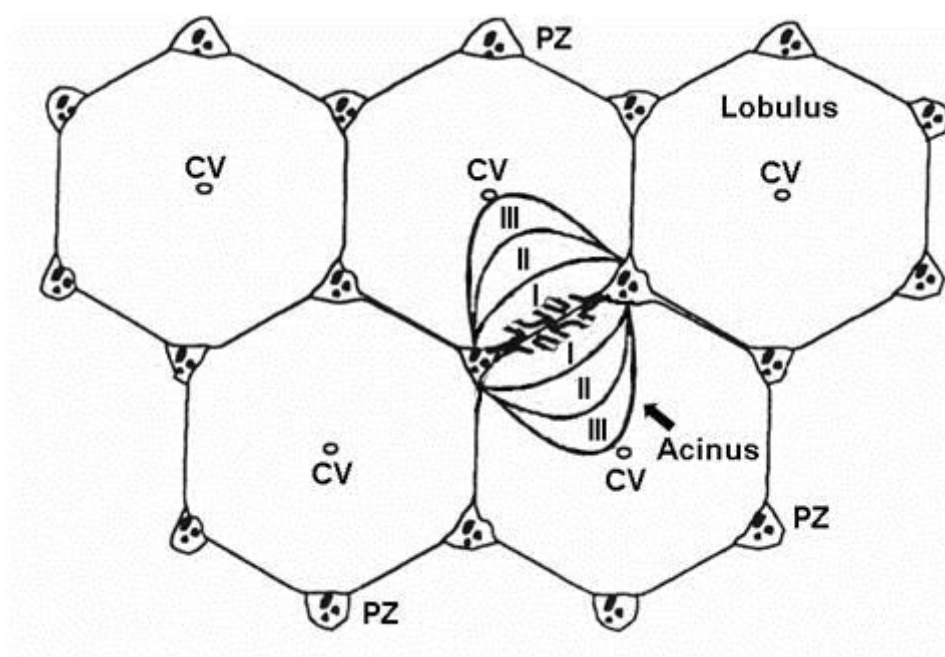
IV UTLÅTANDET - ALLMÄNT OM BEDÖMNING AV LEVERBIOPSIER

Makroskopisk beskrivning:

Längd av biopsin, färg och ev. fragmentering anges.

Mikroskopisk beskrivning: Endera av två system kan användas för indelning av leverns mikroskopiska arkitektur och angivelse av mikroskopisk lokalisation: lobulär indelning och acinär indelning enl. Rappaport (Figur 1).

Figur 1. Normal leverstruktur



Beskrivande termer

Lobulus	Acinus
Centralven (CV)	Terminal leverven
Portazon (PZ)	Portazon
Centrilobulär del	Zon III
Midzonal del	Zon II
Perifer del	Zon I

I utlåtandet beskrivs rutinmässigt:

Grundstrukturen	Relation mellan portazoner och centralvener samt Bedömning av fibros portalt/periporalt och intralobulärt (interstitiell fibros).
Portazoner	Storlek och ev. antal i biopsi Förekomst av gallgångar och ev. gallgångsproliferation Typ av inflammation
Lobuli:	Levercellsbalkar. Levercellsförlust. Sinusoider med innehåll (inkl. Kupfferceller) Typ av inflammation. Centralvener

Biopsin bör vara minst 15 mm och innehålla minst fem portazoner – men helst tio eller fler för tillförlitlig bedömning. Om inte betona detta i svaret.

V UTLÅTANDET - SPECIFIKA SJUKDOMAR/FRÅGESTÄLLNINGAR

1. Hepatiter

Vad gäller krav/önskemål om anamnestiska uppgifter på remissen - se punkt I

Akut hepatit (ex.vis virus- och läkemedelsgenes)

Bedömning/Diagnostik:

Akut hepatit kännetecknas av lobulär, mononukleär inflammation med hepatocellulär skada. Grad av lobulär/acinär inflammation och celldestruktion i form av apoptotiska leverceller (Councilmankroppar - <http://svfp.se/node/231>) och/eller extrem levercellssvullnad, (s.k. ballooning degeneration) samt lokalisation av cellskadan bör anges. Påverkan av gallgångsepitel kan också ses. Fibros förekommer vanligen inte och den portala inflammationen är jämförelsevis lindrig. Beträffande steatohepatit, se nedan. Kollaberat nätverk kan simulera fibros och tom ge intryck av cirrhos.

Kronisk hepatit (ex.vis virus- och autoimmun hepatit/AiH)

Bedömning/Diagnostik:

Den klassiska indelningen i kroniskt persisterande hepatit (CPH), kronisk aktiv hepatit (CAH) och kronisk lobulär hepatit har utgått. Begreppet "piecemeal necrosis", som alltmer blivit synonymt med inflammation i gränsplattan mellan portazonen och lobulus, ersätts därför av benämningarna **interfashepatit** eller periportal inflammation.

Kronisk hepatit ska uppfattas som en "sjukdom" med varierande etiologi, grad av nekroinflammatorisk aktivitet (gradering/grading) och utbredning/lokalisering av fibros (stadieindelning/staging).

Definitionsmässigt skall förhöjt ALAT ha förelegat minst 6 månader för denna diagnos. För bedömning rekommenderas i första hand klassifikationssystemet enl. **Batts och Ludwig (1995)**. Ett alternativ är klassifikationssystemet enl. **Ishak et al. (1995)**

Batts och Ludwigs klassifikation är mycket enkel och används i dag vid flertalet avdelningar i Sverige. Till skillnad från Ishaks mer omfattande klassifikation ger den dock ingen information om var aktiviteten är mest uttalad, i lobuli eller periportalt. Lokala överenskommelser får avgöra vilken klassifikation som skall användas.

Autoimmun hepatit (AIH) är en kronisk leverinflammation av oklar genes som histologiskt karaktäriseras av interfashepatit, förekomst av leverrelaterade autoantikroppar och hypergammaglobulinemi. Vanligast hos kvinnor över 50 år men kan även debutera i sena tonåren.

Diagnosen baseras på klinisk bild, transaminasstegring, ofta ikterus, autoantikroppar ANA och SMA samt IgG stegring. Leverbiopsi bör ingå för att bedöma inflammatorisk aktivitet (grad) och fibrosstadium. OBS! stadieindelning av fibros kan vara vanskelig vid debuterande autoimmun hepatit (överbärderas) pga. kollaps av retikelnätet.

Fibroscantekniken använts ofta för fibrosbedömning men ger inget mått på aktiviteten och kan ge felaktig bild vid svullen lever.

Det finns dock ingen för AiH specifik histologisk bild. Uttalad portal inflammation med interfasehepatit dvs lymfocyter invaderande mellan degenererade, uppblåsta leverceller, rikligt förekommande plasmaceller (Mum1-färgning rekommenderas och är till stor hjälp), hepatocyt förlust och degeneration, och ssk kallad rosetting av levercellerna talar starkt för AiH.

Tabell 1 Gradering av inflammatorisk aktivitet (från Batts o Ludwig 1995)

Grading terminology		Criteria	
Semiquantitative	Descriptive	Interface hepatitis	Lobular inflammation and necrosis
0	Portal inflammation only, no activity	None	None
1	Minimal	Minimal, patchy	Minimal; occasional spotty necrosis
2	Mild	Mild; involving some or all portal tracts	Mild; little hepatocellular damage
3	Moderate	Moderate; involving all portal tracts	Moderate; with noticeable hepatocellular damage
4	Severe	Severe; may have bridging necrosis	Severe; with prominent diffuse hepatocellular damage

When a discrepancy exists between criteria, the more severe lesion should determine the grade

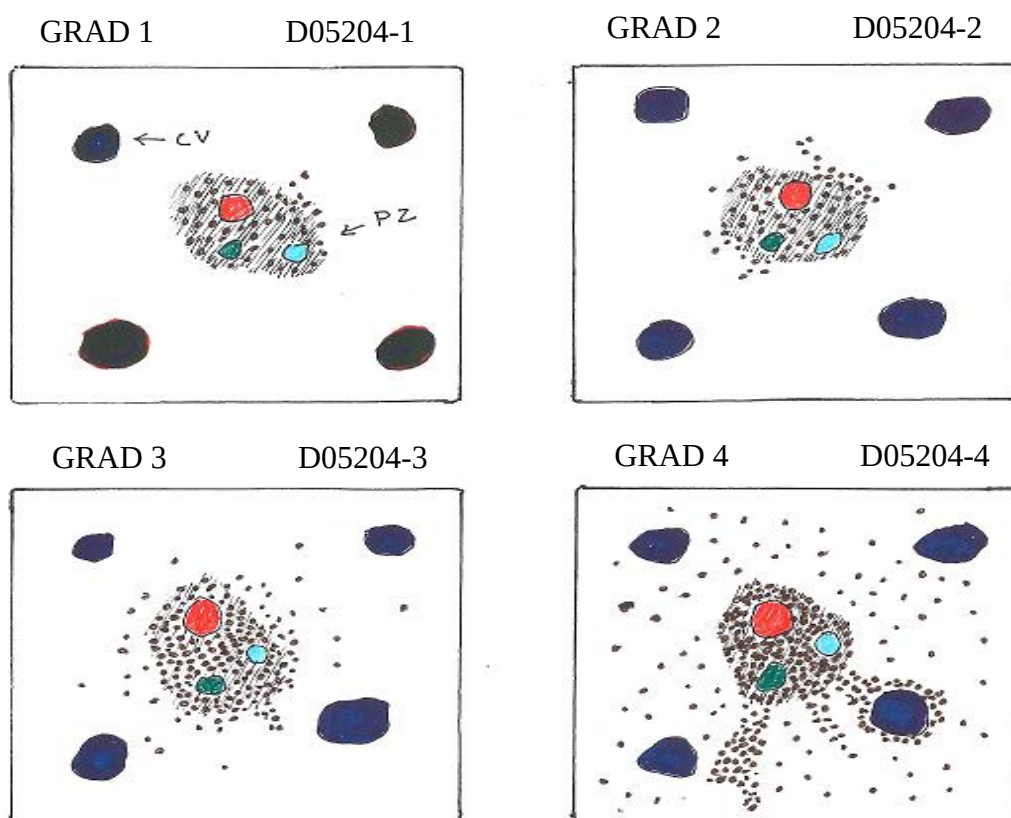
Stadieindelning av sjukdomen betingas av utbredning och anatomisk lokalisering av fibros (se bilder <http://svfp.se/node/231>).

Tabell 2. Stadieindelning av fibros vid kronisk hepatit (från Batts o Ludwig 1995)

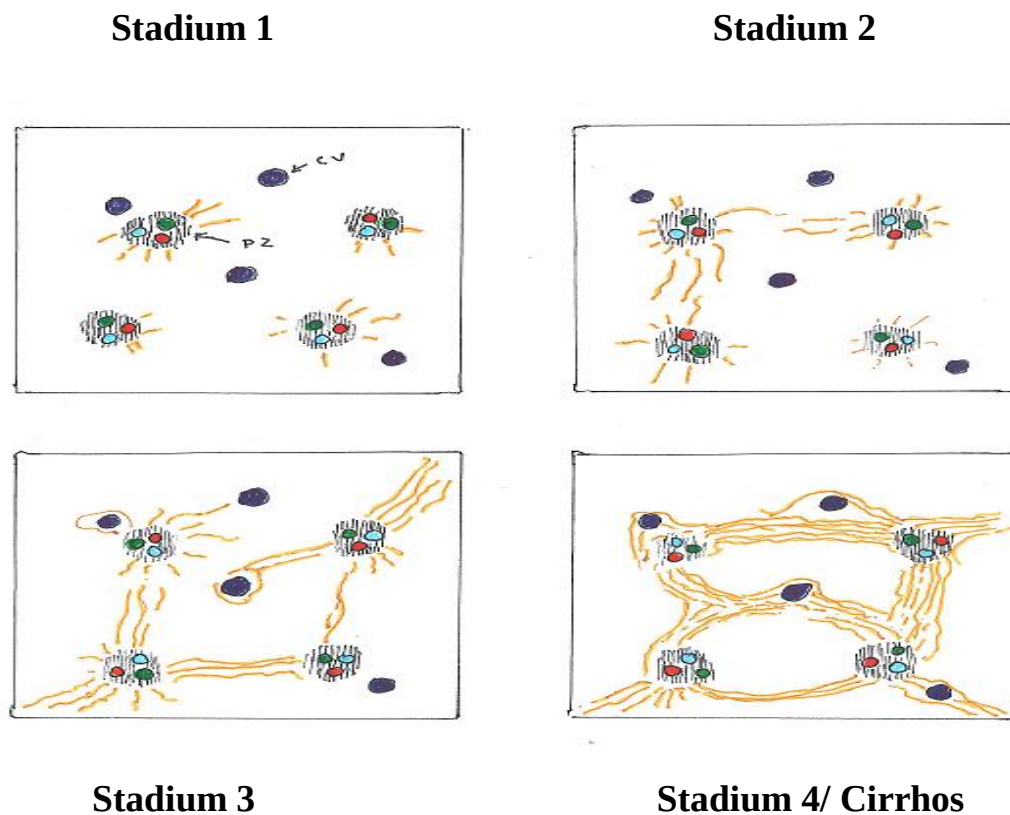
Staging terminology

Semiquantitative	Descriptive	Criteria
0	No fibrosis	Normal connective tissue
1	Portal fibrosis	Fibrous portal expansion
2	Periportal fibrosis	Periportal or rare portal-portal septa
3	Septal fibrosis	Fibrous septa with architectural distortion; no obvious cirrhosis
4	Cirrhosis	Cirrhosis

Figur 2. Schematisk gradering av inflammatorisk aktivitet vid kronisk hepatit



Figur 3. Schematisk stadiindelning av fibros vid kronisk hepatit



Ett komplett utlåtande om ska innehålla inflammationsgradering/ inflammatorisk aktivitet och stadiindelning av fibros och bör om möjligt även innehålla information om etiologi (om etiologin klart framgår eller om sannolik etiologi framgår morfologiskt eller anamnestiskt). Svaret kan formuleras som nedan:

Svarsexempel:

Leverbiopsi XY mm med Z portazoner till bedömning. Allt material bäddas och snittas i nivåer. Bindvävsfärgning visar breddökade portazoner med septabildningar och fokal bridging svarande mot fibrosstadium 2. I portazonerna sparsamma rundcellsinfiltat men gränsen mot parenkymet är skarp. Ingen intralobulär inflammation. Bilden svarar mot inflammationsgrad 0. Lätt gallgångs- och duktuliproliferation/reaktion.. Ingen kolangit eller kolestas. Lätt findroppig förfettning. Ingen inlagring av järn.

PAD: Enligt remiss kronisk hepatit C med fibrosstadium 2, inflammationsgrad 0. Lätt gallgångs- och duktuliproliferation . Lätt steatos.

Klassifikation enl. Ishak et al.:

Denna klassifikation är en vidareutveckling av Knodells ”HAI-score” (Histology Activity Index). Aktiviteten graderas (maximalt 18 poäng) avseende portal, periportal och acinär inflammation liksom av acinär nekros, apoptos och konfluerande nekros. Stadieindelning avseende fibros/cirrhos sker i en 6-gradig skala (se nedan Table 1 - 3). Denna klassifikation kan användas om kliniker så önskar men Batts och Ludwigs system rekommenderas i första hand för rutindiagnostik (se ovan).

TABLE 1
Modified HA1 grading: necroinflammatory scores

Score	
A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	
Absent	0
Mild (focal, few portal areas)	1
Mild/moderate (focal, most portal areas)	2
Moderate (continuous around <50% of tracts or septa)	3
Severe (continuous around >50% of tracts or septa)	4
B. Confluent necrosis	
Absent	0
Focal confluent necrosis	1
Zone 3 necrosis in some areas	2
Zone 3 necrosis in most areas	3
Zone 3 necrosis + occasional portal-central (P-C) bridging	4
Zone 3 necrosis + multiple P-C bridging	5
Panacinar or multiacinar necrosis	6
C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation*	
Absent	0
One focus or less per 10 x objective	1
Two to four foci per 10 x objective	2
Five to ten foci per 10 x objective	3
More than ten foci per 10 x objective	4
D. Portal inflammation	
None	0
Mild, some or all portal areas	1
Moderate, some or all portal areas	2
Moderate/marked, all portal areas	3
Marked, all portal areas	4
*Does not include diffuse sinusoidal infiltration by inflammatory cells.	
Maximum possible score for grading	18

Additional features which should be noted but not scored:

Bile-duct inflammation and damage

Lymphoid follicles

Steatosis, mild, moderate or marked

Hepatocellular dysplasia, large- or small-cell

Adenomatous hyperplasia

Iron or copper overload

Intracellular inclusions (e.g: PAS-positive globules, Mallory bodies)

Immunohistochemical findings:

Information on viral antigens, lymphocyte subsets or other features

when available, should be recorded and may be semi-quantitatively expressed

TABLE 2

Modified staging: architectural changes, fibrosis and cirrhosis

Change	Score
No fibrosis	0
Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa	1
Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa	2
Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3
Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C))	4
Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
Cirrhosis, probable or definite	6
Maximum possible score	6

TABLE 3

Example of conventional verbal and semi-numerical liver biopsy report

“This liver biopsy shows preserved acinar architecture but portal tracts appear enlarged and short septa extend from them without forming bridges between vascular structures. Portal tracts are infiltrated by lymphocytes, and lymphoid follicles with germinal centres have formed. Interface hepatitis (piecemeal necrosis) is minimal. There is mild bile-duct damage as shown by epithelial swelling and the presence of occasional intra-epithelial lymphocytes. Within the acini there are a few small foci of liver cell drop-out and infiltration by lymphoid cells and macrophages. A few acidophil bodies are seen. Confluent and portal-central bridging necrosis are not seen. Fatty change is mild. There is no haemosiderosis. Alpha-I-antitrypsin globules are absent.

Summary: Mild chronic hepatitis with a lobular component but no bridging necrosis, compatible with but not diagnostic of hepatitis C virus infection.

The scores appropriate for this report (Tables 1 & 2) would be:

Grading (A) + (B) + (C)2 + (D)3: Total = 6

Staging = 2

I de flesta länder i Europa och ssk Frankrike, Italien och Spanien (som alla ligger i fronten av hepatitforskningen) användes ett tredje scoringsystem som visat sig vara reproducerbart och är validerat, METAVIR scoring (se Bedossa et al 1996). Systemet graderar interfashepatit från 1 till 3 och lobulär nekros från 1 till 2. Sedan vägs dessa ihop enligt ett schema och det hela landar i fyra grader av aktivitet: A=0; A=1; A=2 och A=3. Metavir behåller Batts och Ludwigs fyrgradiga skala för fibros/cirrhos.

Kvastgruppens kommentarer till histologisk gradering och stadieindelning av kronisk hepatit

Interfashepatit uppfattas som en expansiv lymfoplasmatisk inflammation av portazonen i omgivande leverparenkym resulterande i levercellspåverkan och levercellsförlust främst genom apoptos.

För den diagnostiker som hellre lämnar ett beskrivande PAD än ett numeriskt svar gällande gradering av inflammation och av fibrosstadium kan följande tumregler vara av hjälp för bedömningen:

Gradering av interfashepatit

Mild motsvarar när man finner enstaka periportala foci med interfashepatit.

Måttlig när majoriteten av portazonerna visar interfashepatit dock genomsnittligt omfattande mindre än 50 % av cirkumferensen.

Uttalad när majoriteten av portazonerna visar interfashepatit omfattande mer än 50 % av cirkumferensen. Eftersom utbredningen av interfashepatiten kan variera från de ena portazonerna till den andra måste patologen presentera ett mentalt genomsnitt av alla portazoner i biopsin. Bedömningen görs lämpligen med 10X mikroskopobjektiv med 20X okularlins.

Är detta ogörligt att ange ett genomsnitt t.ex. om variationerna är för stora i biopsin kan en utväg vara ange t.ex. lätt till måttlig interfashepatit eller liknande.

Man bör även bedöma och väga in förekomst av **lobulär levercells förlust s.k. spotty necrosis** och detta kan göras enligt följande riktlinjer.

Mild lobulär inflammation motsvarar förekomst av ett fåtal skadade celler eller enstaka grupper av inflammatoriska celler per synfält,

Måttlig lobulär inflammation motsvarar mer än fem små foci skadade celler och

Uttalad lobulär inflammation motsvarar multipla nekroinflammatoriska foci. Bedömningarna görs per 20x synfält. Också här bör man basera bedömningen på ett genomsnitt i biopsin.

I det slutliga PAD sammanvägs **interfashepatit** och den **lobulära aktiviteten**/inflammationen enligt följande:

Mild interfashepatit med mild lobulär inflammation: **Mild inflammatorisk aktivitet** (motsvande grad 1 enl. Batts och Ludwig)).

Mild interfashepatit med måttlig eller uttalad lobulär inflammation: **Måttlig inflammatorisk aktivitet** (motsvarande grad 2)

Måttlig interfashepatit med mild/måttlig lobulär inflammation: **Måttlig inflammatorisk aktivitet** (motsvande grad 2).

Måttlig interfashepatit med uttalad lobulär inflammation: **Uttalad inflammatorisk aktivitet** (motsvarande grad 3).

Uttalad interfashepatit blir alltid uttalad **inflammatorisk aktivitet**.

Enkelt kan man uttrycka det som att man höjer den inflammatoriska aktiviteten baserad på interfashepatit ett steg vid påtaglig lobulär inflammation/spotty necrosis.

Stadieindelning av fibros

Även fibrosutbredningen kan beskrivas i löpande text om man föredrar det. Bedömningen av fibros är i allmänhet lättare med större överensstämmelser mellan olika leverpatologer än är fallet vad gäller inflammatorisk aktivitet. Enligt Kvastgruppens erfarenhet finns dock risk för överdiagnostik av fibrosen. En del patologer lägger enl. vår åsikt för stort avseende vid det område med mest uttalad fibros i biopsin och följaktligen får det styra PAD (i analogi med t.ex. tumördiagnostik).

Bedömningen av fibros blir säkrare med Sirius- eller Massontrikrom färgning. Det sker en progression i sjukdomens stadium allteftersom fibrosen avancerar från ingen, till portal fibros, till septal fibros med varierande grad av fibrösa septa, till inkomplett cirrhos och slutligen etablerad cirrhos. Fördelen med beskrivande PAD är att intermediära stadier kan tydliggöras i ord t.ex. tidig fibros med enstaka septabildningar, uttalad fibros med kompletta septabildningar, tidig cirrhos och avancerad cirros.

Man kan förstås även med siffergradering ange att fibrosen varierar i biopsin t.ex. enl. följandefibrosstadium från 1 till 2, 2 till 3 osv. för att på sätt markera att det är ojämnt utvecklad.

Litteraturreferenser:

Batts, KP, Ludwig, J: Chronic Hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Path 19(12):1409-1417, 1995

Bedossa, P, Poynard, T: An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. Hepatology 24(2):289-293, 1996(METAVIR)

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J et al: Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696-699, 1995

SNOMED-koder	Kronisk hepatit, aktivitetsgrad 1	D05204-1
	Kronisk hepatit, aktivitetsgrad 2	D05204-2
	Kronisk hepatit, aktivitetsgrad 3	D05204-3
	Kronisk hepatit, aktivitetsgrad 4	D05204-4
	Kronisk hepatit, stadium 1	M49000-1
	Kronisk hepatit, stadium 2	M49000-2
	Kronisk hepatit, stadium 3	M49000-3
	Kronisk hepatit, stadium 4 (cirrhos)	M49500
	HBV	D05220
	HCV	D05240

2. Steatos/steatohepatit och relaterade tillstånd NAFLD, NASH och ASH

Kliniskt talar man om begreppet ”Non Alcoholic Fatty Liver Disease” (NAFLD) som inbegriper ett brett spektrum från steatos till steatohepatit med fibros och cirrhosutveckling. Prevalensen av leversteatos har beräknats till 10-25 % i den allmänna befolkningen men är hela 75 % hos överviktiga. Inom patologin bör man särskilja steatos från steatohepatit, då steatohepatiten enligt flera studier kan leda till cirrhos i upp till 20 % under 15 års uppföljning, medan enbart steatos har ett betydligt mildare förlopp och leder sällan till cirrhos.

Patologins **steatohepatit** motsvarar inom hepatologin av två entiteter nämligen ”Non Alcoholic Steatohepatitis” eller **NASH** och av Alcoholic Steatohepatit eller **ASH**. Bägge dessa diagnoser förutsätter leverbiopsi medan steatos kan fångas med UL/CT eller MR, åtminstone om den är uttalad. Ett allt större antal biopsier görs nu med frågeställning NASH/ASH p.g.a. den ökande incidensen av det metabola syndromet. Alkohol är den vanligaste orsaken till steatohepatit (**ASH**). Liknande histologiska förändringar ses dock vid **NASH** som kan drabba personer som inte överkonsumerar alkohol (fr.a. medelålders kvinnor med övervikt och/eller diabetes, hyperlipidemi, och efter bantningsoperationer). Oftast är dock NASH som den framträder i mikroskopet mildare ssk vad gäller inflammation och fibros än ASH.

Anamnes avseende läkemedel och alkohol är viktig information till patologen liksom kroppsvikt (övervikt), diabetes, metabolt syndrom förutom leverprover.

Det är inte osannolikt att en viss procent av dem med metabolt syndrom och som utvecklat uttalad steatohepatit har en betydande alkoholanamnes dessutom.

Bedömning av förfettning/ steatos

Steatos brukar graderas 0, 1, 2 och 3. **Grad 1** motsvarar lätt förfettning (<1/3 eller 5-33% av hepatocyterna innehåller fett), måttlig eller **grad 2** (33-66%) och uttalad förfettning eller **grad 3** (>67%). Såväl [grovdroppig](#) steatos som [findroppig](#) kan förekomma blandat. Huvudvikt läggs på den grovdroppiga. Om den findroppiga steatosen är framträdande bör detta anges då denna form oftare ses vid t.ex. behandling med kortison, tetracykliner, metotrexat m.fl. läkemedel.

SNOMED-kod för steatos är M 50080

Diagnostik av steatohepatit och de kliniska diagnoserna NASH och ASH

Den typiska [morfologiska bilden](#) av steatohepatit innefattar centrilobulära förändringar med *grovdroppig steatos, ballooning av levercellerna, enstaka levercellsnekroser med infiltration av inflammatoriska celler med inslag av polymorfkärniga neutrofila leukocyter lobulärt, portal inflammation* och ibland Mallorykroppar. Därtill ses olika grader av fibros, dels kring centralvener, dels pericellulärt/interstitiellt och portalt.

Immunhistokemi kan användas för att lättare visualisera [Mallorykroppar](#) med hjälp av CK 18 eller ubiquitin.

Vid akut **alkoholhepatit**, ett livshotande tillstånd med hög mortalitet, är dessa förändringar mycket uttalade med utbredda levercellsnekroser och granulocyter. Pga. betydande koagulopati med $INR > 1.6$ är perkutan leverbiopsi ofta kontraindicerat vid akut alkoholhepatit.

Mikroskopiskt kan man sällan skilja mellan NASH och ASH utan får nöja sig med att svara ”steatohepatit motsvarande de kliniska entiteterna ASH eller NASH.” Om anamnesen anger betydande alkoholöverkonsumtion kan man tex ange att bilden är förenlig med etylanamnes.

Det är mycket viktigt att patologen särskiljer ren fettlever från NASH då NASH- till skillnad från ren fettlever progredierar med fibrosutveckling sannolikt som en funktion av inflammationens intensitet (grad, se nedan).

Algoritmer och scoringsystem för steatohepatit/ NASH och ASH

Histologiska scoringsystem har framgångsrikt utvecklats för kroniska leversjukdomar och tillhör idag klinisk praxis för t.ex. kroniska hepatiter. Svenska patologer har snabbt adopterat detta, vilket uppskattas av våra kliniker.

Det finns flera histologiska scoringsystem publicerade för gradering av förändringarna vid steatohepatit, men alla har inte vunnit allmän acceptans. **Om man inte vill använda något scoringsystem kan man subjektivt gradera förändringarna i t.ex. mild, måttlig och uttalad steatohepatit eller steatohepatit grad 1, grad 2 eller grad 3. Tonvikten vid graderingen ska läggas på lobulär inflammation och ballooning.**

Här följer en kort redovisning för två system för gradering av steatohepatit som bedöms komma att användas internationellt.

Scoringsystem eller “NAS systemet” enl. Kleiner et al., 2005. Nio

leverpatologer deltog och graderade olika histologiska tecken, dessa data kördes med regressionsanalyser, man räknade på kappavärden avseende inter- och intraobserver variation. Fyra föll ut nämligen **fibros, förfettning, lobulär inflammation och ballooning av hepatocyterna.**

Vid summering av NAS-scoren för att ställa diagnosen NASH eller icke NASH ingår dock inte fibrosgradering.

Förfettningen graderas: 0, 1, 2 och 3. Lobulär inflammation likaledes: 0, 1, 2 och 3, ballooning: 0, 1 och 2. Se tabell nedan. Scoren adderas sedan oviktat. Summan kan alltså bli från 0 till 8. Score 1-2 tolkas som icke NASH. Score 3 och 4 som intermediär/osäkert. Score 5-8 får alltid diagnosen NASH. Systemet är utarbetat för NASH men kan troligen användas även för ASH (alkoholsteatohepatit).

Några kommentarer till tolkning. Minimikravet för diagnosen steatohepatit/NASH är förekomsten av tre entiteter: **förfettnig, något inslag av ballooning och lobulär inflammation.** Härav följer logiskt att NAS- score 1 och 2 inte uppfyller kriterierna för steatohepatit och därmed ej heller NASH. Adderat NAS score 3 med 2 eller 3 för fett innebär diagnosen fettlever alltså icke NASH. Adderat NAS-score 3 eller 4 med 0 för fett blir icke NASH eftersom fett saknas. Adderat NAS- score 3 med 1 för fett, 1 för ballooning och 1 för lobulär inflammation ger stilsam steatohepatit eller grad 1 NASH. Adderat NAS 3 med 1 för fett, 0 ballooning och 2 för inflammation bör kvalificera för steatohepatit/ NASH trots avsaknad av ballooning eftersom det är svårvärderat. Man kan alltså diagnostisera steatohepatit utan att det är NAS enl. definitionen. Adderat NAS-score 4 eller mer torde till 90 % utgöras av NASH grad 1 eller 2. Adderat NAS score 5 till 8 motsvarar måttlig (grad 2) till uttalad (grad 3) steatohepatit/NASH.

Kvastgruppen anser att man inte ska nöja sig med att bara ställa diagnosen steatohepatit/NASH - eller ASH vid känt alkoholmissbruk - utan även ge aktivitetsbedömning i form av aktivitetsgrad 1, 2 eller 3 för steatohepatit, där graden anger ett indirekt mått på risken för progressionen av fibrotiseringen. Vid vetenskapliga studier eller läkemedelsprövningar kan ngt av systemen ovananvändas.

Slutligen, även om den perisinusoidala fibrosen inte påverkar NAS scoringen är den dock ett indirekt tecken på steatohepatit och därmed NASH/ASH och kan användas som ledning i diagnostiken av steatohepatit.

Sammanfattning av NASH Scoringssystem (NAS) enligt Kleiner et al, 2005

Steatosgrad	Lobulär inflammation	Ballooning
0: <5%	0: Ingen	0: Ingen
1: 5-33%	1: <2foci/x20synfält	1: Mild, få
2: 34-66%	2: 2-4 foci/x20 synfält	2: Måttlig-uttalad, många
3: >66%	3: >4 foci/x20 synfält	

NAFLD activity score (NAS): 0-8 bygger på addition:
Steatos (0-3) + Lobulär inflammation (0-3) + Ballooning (0-2)

Fibros:*

0	Ingen
1a	Lätt zon 3 perisinusoidal fibros, kräver trichrom färgning/sirius
1b	Lätt zon 3 perisinusoidal fibros, kan bedömas på H&E
1c	Portal fibros endast
2	Zon 3 perisinusoidal fibros och periportal fibros
3	Överbryggande fibros
4	Cirrhos

Det är knepigt med 1a,b och c enl ovan. Här kan man i praxis använda Batts och Ludwigs system med tillägget att om det finns uttalad perisinoidal fibros lyfter man stadium ett steg.

Scoringsystem "SAF" publicerades av Bedossa et al., 2012 som även står fadder till METAVIR systemet för kroniska hepatiter.

Detta scoringsystem bygger på NAS-systemet men skiljer sig främst genom att gradering av förfettningen inte ingår klassifikation till NASH. Argumentet är att man finner ingen skillnad i ALAT eller ASAT värdena vare sig det föreligger ringa eller mycket fett. Då ska fettet inte heller vägas in. Detta gör klassifikationen lite lättare att hantera.

Följande definitioner används:

Ballooning 0, 1 och 2. Grade 0: Normal hepatocytes with cuboidal shape and pink eosinophilic cytoplasm; Grade 1: presence of clusters of hepatocytes with rounded shape and pale cytoplasm ususally reticulated. Size similar to normal hepaticytes. Grade 2: same as grade 1 with some enlarged hepatocytes as least twofold that of normal".

Lobulär inflammation definierades som ett focus av två eller fler inflammatoriska celler i lobulus. Grad 1 vid ett focus och grad 2 vid 2 eller flera foci räknat per synfält vid 20 X

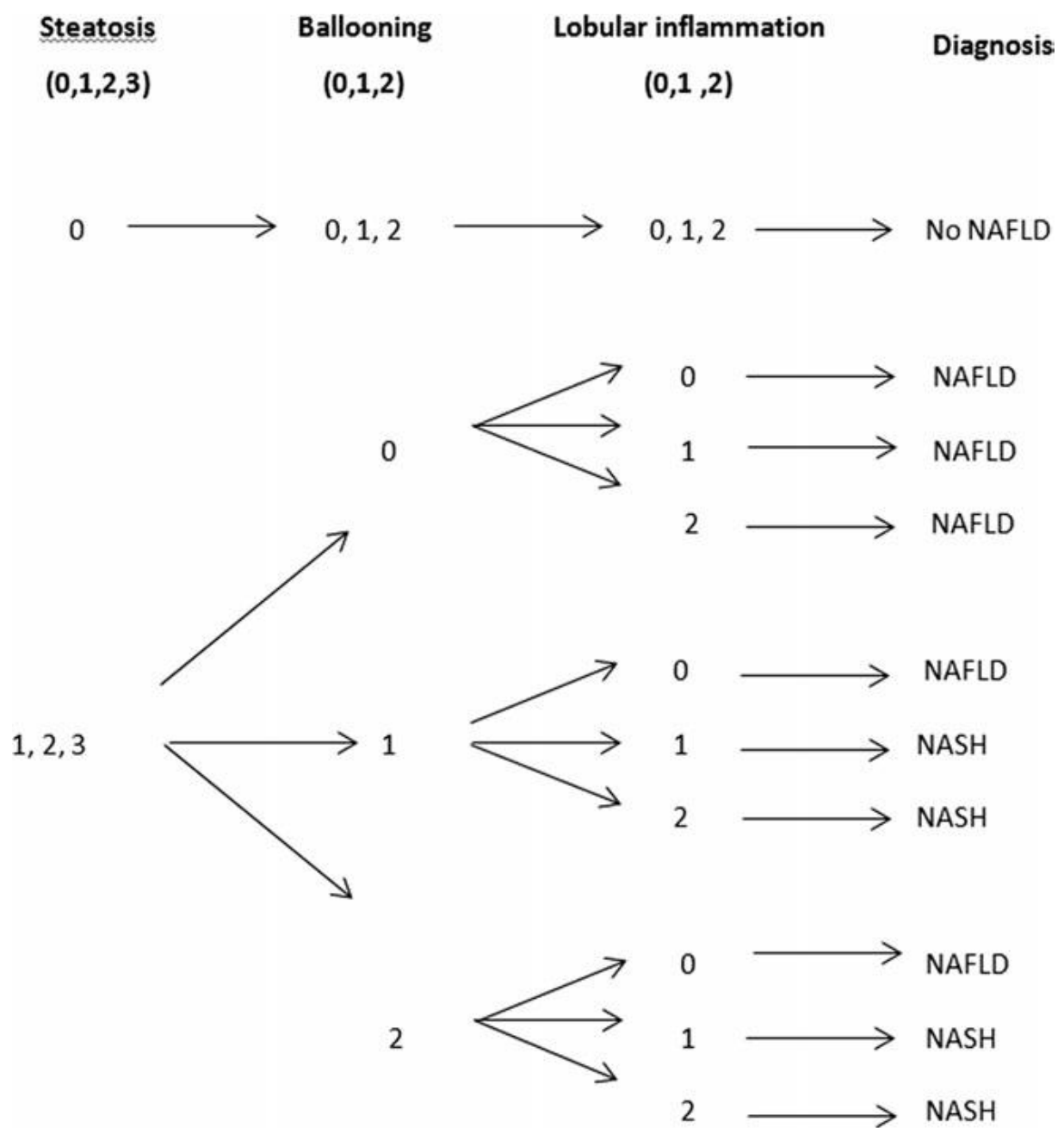
Lobulär inflammation (0 till 2) och ballooning (0 till 2) sammanslås till ett aktivitetsmått från 1 till högst 4.

Förfettningen graderas 0, 1, 2 och 3 enligt ovan d.v.s. 0-5 % fett blir grad 0; 5-33 % grad 1; 33-66 % grad 2 och >66 % grad 3.

Fibrosen har fyra stadier, som i de flesta system för kroniska hepatiter, men kan ge ½-1 "pluspoäng" vid uttalad pericellulär fibros som alltså även bidrar till fibrosstadium.

För att kvalificera för NASH krävs förfettning och minst 1 för ballooning och minst 1 för lobulär inflammation.

Parametrarna svaras ut separat **steatos med S** 1,2,3; **aktivitet med A** 1,2,3 och 4; **Fibros med F** 1,2, 3 och 4



Figuren ovan sammanfattar Bedossa et al.,-algorim och vad poängen resulterar i för slutdiagnos.

Så här blir då ett ex på PAD-svar i ord som Kvastgruppen rekommenderar i klinisk praxis.

Leverbiopsi från överviktig patient med uttalad förfettning, steatohepatit med måttlig aktivitet (grad 2) och fibrosstadium 1 motsvarande den kliniska entiteten NASH/ASH.

Ett mer utförligt svar tex i vetenskapliga studier:

Enligt SAF score S3A2F1 och enligt NASscore (3+2+1) =6 d.v.s. NASH.

SNOMED-koder NASH och ASH: T56000 M50080 (fett) och M54000 nekros (+ ev kod för inflammationstyp)

Kvastgruppens kommentarer till gradering av steatohepatit i beskrivande text i stället för att avge ett PAD i sifferform.

Som referens till bedömningen låg, måttlig eller hög aktivitetsgrad kan man snegla på NASHscoringssystem sammanfattad ovan (Kleiner et al 2005) Störst vikt anser gruppen ska läggas vid utbredningen av lobulär inflammation d.v.s. förekomsten av av inflammatoriska celler i spridda grupper ofta runt bortfall/apoptos av leverceller eller ibland bildande ett litet fettgranulom. Förekomsten av granulocyter stärker väsentligt diagnosen steatohepatit. Gruppen lägger mindre vikt vid förekomst av ballooning eller ej, när man inte behöver följa ett definierat scoringssystem.

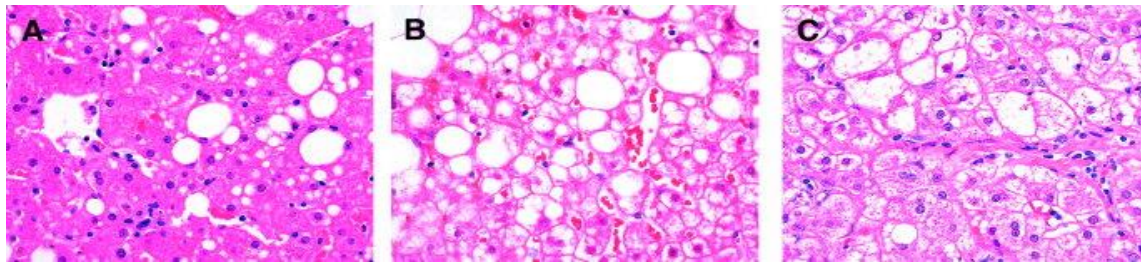
Anmärkning: Det kan diskuteras om det är korrekt att addera grad av olika de identiteterna förfettning, ballooning och inflammation till en summation.

Litteraturreferenser

Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. [Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients.](#) Hepatology. 2012 nov;56(5):1751-9.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005, 41(6):1313-21.

Kvastgruppen rekommenderar inte längre: Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterology 1999, 94(9): 2467-74.



- Scoring of ballooning injury.. All pathologists scored this case as “0” for ballooning injury. (B) In no study set case was there absolute concordance among the nine pathologists for a ballooning score of 1. During the second round of reviews, this case was scored as 1+ ballooning injury by 8 of the 9 pathologists. This field shows several scattered balloon cells that are not much larger than the surrounding steatotic hepatocytes but with the same cytoplasmic characteristics as more obvious balloon cells, such as those seen in panel C. (C) This field is taken from a case scored as 2+ ballooning injury by all pathologists. There is a contiguous patch of hepatocytes showing prominent ballooning injury, sharply contrasted against the more normal hepatocytes in the field. (All photomicrographs: Hematoxylin and eosin; original magnification $\times 600$).

Fig 2

Microvesicular steatosis and megamitochondria. (A) Contiguous patch of microvesicular steatosis from case of steatohepatitis. This case would be scored positively for this feature. (B) Photomicrograph of cells with easily identified megamitochondria (arrows). This case would be scored positively for this feature, although it is not necessary to see so many positive cells in a single field. (All photomicrographs: Hematoxylin and eosin; original magnification $\times 400$).

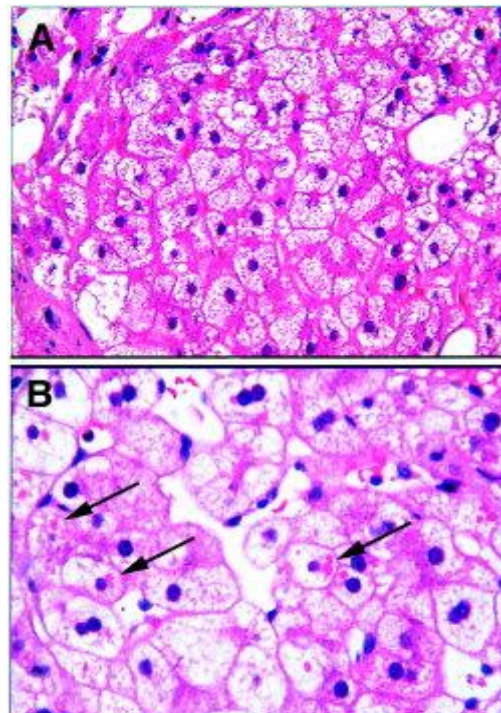
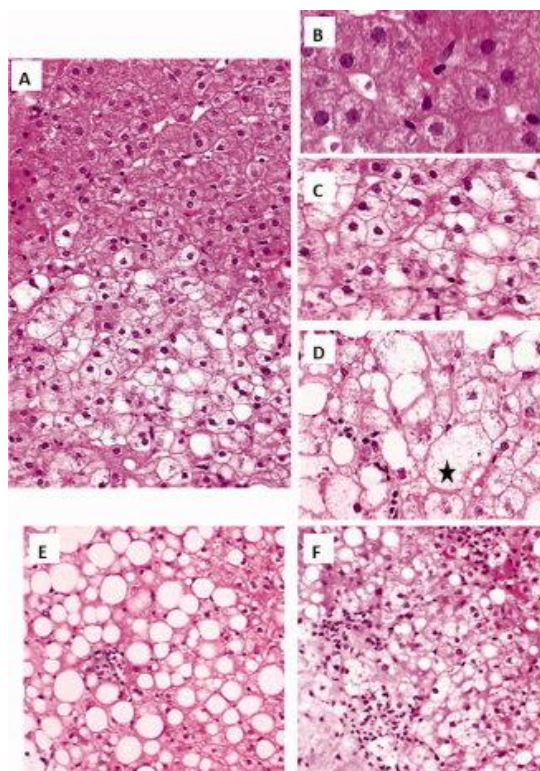


Figure 1

Ballooning and lobular inflammation grading. (A) Liver biopsy showing in the upper part, normal hepatocytes, and, in the lower part, ballooning, grade 1. H&E, $\times 20$. (B) Normal hepatocytes, ballooning, grade 0. Cytoplasm is pink and granular and liver cells have sharp angles. H&E, $\times 40$. (C) Ballooning, grade 1. Hepatocytes have rounded contours with clear reticular cytoplasm. Size is quite similar to that of normal hepatocytes, H&E, $\times 40$. (D) Ballooning, grade 2. Cells are rounded with clear cytoplasm and twice as large as normal hepatocytes (star), H&E, $\times 40$. (E) Lobular inflammation, grade 1. There is one focus of inflammatory cells in a background liver with steatosis. H&E, $\times 20$. (F) Lobular inflammation, grade 2. Several inflammatory foci within the lobule. H&E, $\times 20$.



Ovanstående figurer är tagna från originalartikeln av Bedossa et al. (2012)

3. Läkemedelsinducerad leverskada

Som tidigare nämnts är att det är av stor vikt att de anamnestiska uppgifterna omfattar aktuellt läkemedelsintag.

Läkemedel kan ge upphov till de mest skiftande förändringar i levern, t.ex. akut hepatit, kronisk hepatit, cholestas m.fl. (se tex Mac Sween et al, 2018). (se bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>)

Då det föreligger leverfibros kan stadieindelning som vid kronisk hepatit användas i texten (men inte i SNOMED-kod då den kodningen används som nyckeltal vid kronisk hepatit).

Det kommer regelbundet nya rapporter om läkemedelsskador under acronymen DILI drug-induced liver injury. Databaser finns nu bl a i USA, UK och Asien. The LiverTox.

Det kan vara svårt att skilja mellan akut debuterande AIH och akut toxisk skada av tex läkemedel. Grundprincipen är den att vid AiH dominerar den portala inflammationen med inslag av interfashepatit och mindre uttalad perivenulär skada medan det motsatta

oftast gäller för toxisk skada. Alla varianter finns och AiH kan debutera histologiskt och simulera toxisk skada. Läkedelsanamnes och antikroppar underlättar slutsatsen i PAD.

Litteraturreferenser:

Björnsson E: Läkemedel och leverskada. Gastrokuriren 13(1):5-13, 2008.

Ramachandran R, Kakar S: Histological patterns in drug-induced liver disease. J Clin Pathol 62:481-492, 2009

4. Primära gallvägssjukdomar inkluderande primär biliär kolangit (PBC) och primär skleroserande kolangit (PSC)

Stor försiktighet bör iakttas med dessa två diagnoser hos patienter med gallstenssjukdom eller som tidigare genomgått gallvägskirurgi, då sekundär biliär cirrhos kan ge liknande histologiska förändringar, särskilt då liknande PSC.

PBC benämns numer primär biliär kolangit och är en kolestatisk sjukdom som vanligtvis drabbar medelålders kvinnor. Etiologin är okänd. Botande behandling saknas.

Histologiskt karakteriseras PBC av fokala **destruktioner** av små och medelstora portala gallgångar med infiltration av lymfocyter. Fokala täta lymfocytansamlingar i portazoner ses. Duktulär proliferation/ reaktion förekommer alltid. Ofta är den inflammatoriska gränsen mot lobuli tämligen skarp. Se nedan overlapsyndrom när detta inte är fallet. Enstaka granulom eller s.k. pseudogranulom ses ibland.

Nu för tiden har patienterna mycket sällan cirrhos vid diagnostik och därför har terminologin ändrats till kolangit i stället för cirrhos.

Fibrosstadium bör anges (se ovan under kronisk hepatit). Ett flertal klassifikationssystem för PBC finns beskrivna men de har inte fått någon större användning, sannolikt beroende på att utbredningen av de sjukliga förändringarna i levern kan variera mycket. (bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>)

Sedvanliga färgningar kan kompletteras med orcein för påvisande av kopparassocierat protein som ökar i mängd i hepatocyter kring portazoner vid kronisk kolestas. CK7 och eller CK19 är till stor hjälp för att hitta rester av gallgångar.

Klåda och ikterus är klassiska symtom i lite senare stadier.

Kombinationen ALP- och transaminasstegring, AMApositivitet och stegring av IgM är klassiska avvikande labparametrar. Det är ovanligt att AMA förekommer vid något annat kliniskt tillstånd förutom AiH och då i låg titer.

PSC: Primär skleroserande kolangit är en kronisk kolestatisk leversjukdom av oklar genes och drabbar de extra- och större intrahepatiska gallgångarna. I de flesta fallen är PSC associerad till ulcerös kolit (70-80%) eller Crohns sjukdom (5-10 %)

Beroende var leverbiopsin tas i förhållande till förträngningarna i gallträdet kan varierande histopatologiska bilder uppträda. Det finns inga patognomona fynd vid PSC och den histopatologiska bilden är okarakteristisk, men fynden ger oftast en ganska säker histologisk diagnos. Finns association till ulcerös kolit är diagnosen i allmänhet lätt. Antikroppen p-ANCA är ofta positiv.

Koncentrisk fibros kring mellanstor och större gallgångar ”lökskalsfenomen” ("onion skinning") talar starkt för diagnosen. Ter sig som periduktal fibros och samtidig degeneration av gallgångsepitetet. Lymfocytär infiltration omger gallgångarna.

PSC progredierar alltid histologiskt (oberoende av behandling) med tilltagande fibros, förlust av gallgångar och utvecklig till cirrhos.

Stor risk för dysplasiutveckling av epitetet och gallgångscancer, något som endast undantagsvis kan fångas i en leverbiopsi. (Fleming KA, Boberg KM, Glaumann H et al. J Hepatol. 2001;34 (3):360-5).

De små interlobulära gallgångarna kan förete basalmembranförtjockning (PAS-diastas färgning) och/eller periduktal fibros och i avsaknad av engagemang av extrahepatiska gallgångar särskiljer man då denna form, benämnd small duct PSC . Leverpatologen kan inte ställa denna diagnos utan att ha tillgång till CT-utlåtande eller motsvarande.

Differentialdiagnoser är främst mekanisk gallgångsobstruktion och man skall undvika PSC diagnosen vid tidigare kirurgi i gallgångarna. PSC kan ha en påtaglig komponent av interfashepatit (se nedan överlapsyndrom) och bilden kan då påminna om den vid AiH men förekomst av uttalad periduktal fibros och förlust av gallgångar,

Det är inte helt ovanligt att AiH efter många år övergår i en blandform med inslag av såväl AiH som PSC, d.v.s. överlapsyndrom.

Överlappningssyndrom

AiH, PBC och PSC är inte alltid entydigt avgränsbara entiteter. Ibland påträffas patienter med inslag av olika autoimmuna leversjukdomar såväl kliniskt, laboratoriemässigt som histologiskt.

Med överlapsyndrom (overlap syndrome) avses kolestatiska tillstånd som uppvisar karakteristika för två olika autoimmuna sjukdomar samtidigt eller konsekutivt under sjukdomsförloppet. I litteraturen anges att 20 % av patienter med AiH uppvisar karakteristika även för en annan typ av autoimmun leversjukdom. Överlappningsformer mellan AiH och PBC och mellan AiH och PSC dominerar.

Överlappning AiH/PSC ses främst hos yngre. Oftast startar förloppet med AiH som med tiden visar biokemisk kolestas, svarar sämre på immunsuppressiv behandling och får p-ANCA.

Ofta har dessa även inflammatorisk tarmsjukdom. Övergångsformen kan misstänkas också hos patient med PSC som visar påtaglig stegring av ALAT eller ANA och/ eller SMA.

Histologisk ses hos dessa bägge grupper tecken till gallgångssjukdom med koncentrisk fibros kring gallgångar och **påtaglig interfashepatit**, mer än vad som är fallet vid ren PSC. Man skall vara lite återhållsam med PAD-diagnosen överlapp om det inte föreligger påtaglig interfashepatit, då PSC kan ha en mindre komponent av interfashepatit och bilden kan då påminna om den vid AiH men förekomst av uttalad periduktal fibros med fokal förlust av gallgångar. Lättast är det om man har en utgångsbiopsi som visat entydig bild av AiH eller PSC att jämföra med. Det lönar sig att eftergranska tidigare biopsi här. Det som är viktigt ur klinisk synpunkt är, att AiH komponenten svarar bra på steroider och minskar fortsatt fibrosutveckling.

Överlappning AiH/PBC är mer ovanligt- kanske 4 % av PBC och är svårare att upptäcka. Kräver upprepade biopsier för säker diagnos. Stegrade transaminaser bör leda till misstanke om överlappning. Här är nästan en utgångsbiopsi med bild av PBC obligat och överlappningsdiagnosen blir sannolik vid tillkomst av påtaglig inflammatorisk aktivitet kring och utanför portazonerna. Överlappning AiH/PBC svarar i 50 % på immunsuppression. En del kan råka ut för galopperande osteoporos vid steroidbehandling, vilket kan mana till viss återhållsamhet hos patologen med denna diagnos.

Under senare år har som alternativ till PBC/AiH respektive PSC/AiH överlap termerna PBC med autoimmuna drag respektive PSC med autoimmuna drag introducerats.

Autoimmun kolangiopati (AiC) eller **autoimmun kolangit och** anses vara en variant av autoimmun hepatit (typ1) med dess serologiska markörer, då främst ANA och/eller SMA med kliniska, biokemiska och histologiska tecken av PBC men avsaknad av AMA. Leverbiopsier från dessa patienter visar gallgångsförändringar karakteristiska för PBC och även granulom kan förekomma som vid PBC. Ibland ser man beteckningen AMA-negativ PBC. AiC är inte så vanlig. Att tänka på när klinikerna frågar efter AiH men vi ser bilden av PBC.

SNOMED-koder	M 49590 PBC	M 45000 PSC	D06337 PSC
--------------	-------------	-------------	------------

5. Fibros/cirrhos

Bedömning/Diagnostik: Graden av fibros d.v.s. fibrosstadium bör anges enligt något av ovan nämnda klassifikationssystem. Kriteriet för cirrhos (bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>) på nålbiopsi är två helt bindvävsomslutna regeneratorska noduli utan centralven. Försiktighet bör iakttas vid cirrhosdiagnos på nålbiopsi. Aktivitetsgrad i form av interfashepatit/periportal inflammation bör också anges. Bedömningen förutsätter att delar av biopsin kommer från djupare delar av levern (således ej subkapsulärt).

Etiologiskt bör man om möjligt försöka skilja på biliär och icke biliär cirrhos. Den biliära cirrhosen kännetecknas av gallgångsproliferation och i anslutning därtill infiltrat av polymorfkärniga leukocyter. Vidare ses ofta såväl intra- som extracellulär kolestas. För påvisande av kopparassocierat protein, som ökar periportalt vid kronisk kolestas, kan orceinfärgning utföras. Den kan dock vara svårtolkad.

SNOMED-koder	M 49000 fibros	M49500 cirrhos
--------------	----------------	----------------

6. Granulomatös reaktion

Granulom i lever kan ha de mest skiftande etiologier (bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>). I Sverige ses de vanligen vid PBC, läkemedelsreaktion, sarkoidos och Hodgkin's sjukdom.

Litteraturreferenser:

Denk H, Scheuer PJ, Baptista A, Bianchi L, Callea F et al: Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. Histopathology 25:209-218, 1994

Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. N Engl J Med 333:1118-1127, 1995

SNOMED-koder M 44000 granulomatös inflammation Om känd etiologi kan E-nummer läggas till.

8. Metabola sjukdomar

Hemokromatos

Begreppet hemosideros (inlagring av järn i fr.a. Kupfferceller - (bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>) överges alltmer internationellt och istället benämns all inlagring av järn i levern som primär (hereditär) eller sekundär hemokromatos

Bedömning/Diagnostik: Diagnostiken av primär/hereditär hemokromatos (bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>) baseras på biokemiska fynd och verifieras med genetisk analys. Biopsi tas i första hand för gradering av fibros och patologens svar bör innehålla information om grad av leverskada samt lokaliseringen och graden av järninlagring. Vid primär (hereditär) hemokromatos ses inlagringen av de positiva järnkornen framför allt i leverceller kring portazoner. Vid sekundär hemokromatos ses grovkornig järninlagring huvudsakligen i Kupfferceller och i andra hand i leverceller. Vid leverskada (fibros) kan stadiindelning som vid kronisk hepatit användas i texten (men inte i SNOMED-kod då den kodningen används som nyckeltal vid kronisk hepatit).

SNOMED-koder D 1192 Hemokromatos M 55800 Järninlagring

Wilsons sjukdom

Wilsons sjukdom orsakas av en avvikelse i kopparutsöndringen i sin tur beroende på ett muterat ATPas som gör att koppar ackumuleras i bl.a. i lever och hjärna. Man antar att ett 100 –tal individer har sjukdomen i Sverige.

Frågeställningen Wilsons sjukdom besvaras genom mätning S-ceruloplasmin. S-koppar, U-koppar och belastningstest. Diagnosen kan bekräftas med DNA analys. Den histopatologiska undersökningen kan huvudsakligen bidra med information av fibrosutvecklingen. Infärgning för kopparinlagring utfaller sällan positiv och är fokal.

Den histologiska bilden varierar stort. Leverförfettning är vanligt, fokal levercellsnekros och bild av kronisk hepatit. Mallorykroppar förekommer. Fulminant hepatit har också beskrivits.

SNOMED-koder D 8725

Alfa-1-antitrypsin-brist är en genetiskt nedärvd sjukdom som ger upphov till lungsjukdom hos vuxna och/eller leversjukdom hos barn. Alfa -1- antitrypsin är ett glykoprotein som bildas främst i levercellen. Olika mutationer av detta protein leder till att molekylerna binder sig till varandra i en irreversibel process och bilda en globulär polymer som levercellen inte kan utsöndra och komplexen ansamlas i levercellens endoplasmatiska nät. Inklusionerna är ungefär likstora med röda blodkroppar och ses främst periportalt.

Om PAS-positiva inklusionskroppar (bilder på adressen <http://svfp.se/node/231>) påträffas i hepatocyter bör sjukdomen övervägas. Inklusionskropparna ses med PAS-/diastafärgning. Immunhistokemik kan utföras med antikroppar mot alfa-1-antitrypsin. Observera att PAS-positiva inklusionskroppar också kan ses vid bl. a avancerad levercirrhos

Fibrosstadium anges lämpligen som vid kronisk hepatit.

SNOMED-koder D 1070

8. Amyloidos

I allmänhet är amyloidos ett bifynd. Om tillräckligt material finns kan det sändas för subklassificering. Om så ej är möjligt bör ”mest lämpligt material” sändas (ev. bukfettsbiopsi). Kontaktperson: Professor Per Westermark, Avd. För Patologi och Cytologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.

SNOMED-koder M 55100

Rekommendationer av lämpliga textböcker:

Dooley JS, Lok A, Burroughs A, Heathcote J: Sherlock's diseases of the liver and biliary system. (12th ed.) Oxford, Blackwell Scientific Publications, 2011.

Kanel CG and Korula J: Atlas of Liver Pathology. (3rd ed.) London, Elsevier, 2010

Lefkowitz JH: Scheuer's Liver Biopsy Interpretation. (9 th ed.) London, WB Saunders, 2016.

MacSweens Pathology of the Liver. (7th ed.) Elsevier, 2018. ISBN 978-0-7020-6697-9.
