

Patología del trasplante hepático, aspectos más relevantes del período postrasplante tardío

Most Relevant Pathology Issues in the Late Post Liver Transplant Period

Rocío del Pilar López Panqueva, MD¹

¹ Patóloga. Universidad de Los Andes. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Fecha recibido: 10-07-16
Fecha aceptado: 25-07-16

Resumen

La sobrevida de los pacientes postrasplante hepático supera el 90% al año y el 75% a los 5 años. Entender las causas de pérdida del injerto, o inclusive la muerte del paciente, es esencial para mejorar aún más los resultados a largo plazo. La evaluación de las biopsias hepáticas tiene un papel importante en la explicación y manejo de la disfunción del injerto de hígado, que ocurre después del primer año del trasplante. La interpretación de estas biopsias puede ser muy difícil, en especial por la alta incidencia de enfermedades recurrentes que pueden mostrar un cuadro clínico y unas características histopatológicas que semejan varias condiciones, especialmente cuando el rechazo agudo o crónico pueden sobreponerse a una patología ya existente o presentarse de manera simultánea y contribuir a la disfunción tardía del injerto, por lo que el análisis de la biopsia puede ayudar a determinar el componente principal de la lesión. Es indispensable la correlación clínico patológica, teniendo en cuenta la enfermedad original, el tipo de inmunosupresión, las pruebas de función hepática, las serologías virales, los autoanticuerpos y los hallazgos radiológicos. En este artículo comentaré las patologías más frecuentes y las que causan más problemas en su diagnóstico durante el período postrasplante tardío.

Palabras clave

Biopsia hepática, postrasplante hepático, rechazo crónico, ductopenia, hepatitis viral C recurrente, hepatitis autoinmune recurrente, hepatitis autoinmune de novo, cirrosis biliar primaria recurrente, colangitis esclerosante primaria recurrente.

Abstract

One year survival rates of liver transplant patients exceed 90% while five year survival rates exceed 75%. Understanding the causes of graft losses and patient deaths is essential for further improvement of long-term results. Evaluation of liver biopsies has an important role in explaining liver graft dysfunction that occurs more than one year after transplantation, and thus is key for post-transplant patient management. The interpretation of these biopsies can be very difficult especially because of the high incidence of recurrent diseases that sometimes have clinical and histopathological features that resemble various other conditions. This is especially true for acute and chronic rejection which can overwhelm an existing condition and which can develop simultaneously with other conditions that contribute to late graft dysfunction. Analysis of the biopsy can help determine the main component of a lesion. Clinical findings must be correlated to pathological findings, and the correlation must take into account the original disease, the type of immunosuppression, liver function tests, viral serology, autoantibodies and radiological findings. In this article I will discuss the most common diseases and those that cause the most problems for diagnosis during the late post-transplant period.

Keywords

Liver biopsy, liver transplantation, chronic rejection, ductopenia, recurrent viral hepatitis C, recurrent autoimmune hepatitis, de novo autoimmune hepatitis, recurrent primary biliary cirrhosis, recurring primary sclerosing cholangitis.

INTRODUCCIÓN

Son numerosas las enfermedades no relacionadas con complicaciones quirúrgicas observadas en el postrasplante hepático, dentro de las que se encuentran la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la toxicidad medicamentosa, el síndrome de Budd-Chiari, los tumores o seudotumores, la sarcoidosis, la hepatitis granulomatosa idiopática o postinfantil gigantocelular, entre muchas otras. Usualmente no tienen mayor dificultad diagnóstica, dada su similitud (tanto en la histopatología como en la clínica), con las no relacionadas con la patología del trasplante. Las enfermedades recurrentes o de novo, especialmente las infecciosas virales B y C, las patologías que implican una disregulación de la autoinmunidad como son la hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, así como el rechazo crónico, son las que plantean los mayores retos y dificultades diagnósticas, tanto desde el punto de vista clínico como desde el morfológico, y serán estos los tópicos que se revisarán en este documento (1).

¿ES ÚTIL LA BIOPSIA HEPÁTICA?

La evaluación de las biopsias con aguja y la adecuada correlación clínica en el período postrasplante tardío juegan un papel importante en la determinación de la disfunción del injerto. Las biopsias por protocolo son controversiales, utilizadas por algunos grupos y realizadas en pacientes totalmente asintomáticos o con mínimos cambios en los test de función hepática. La interpretación de estas biopsias puede ser muy difícil, pues se dificulta su análisis al mostrar patrones morfológicos atípicos (complejos o mixtos), especialmente debido a que más de una agresión puede contribuir a la disfunción del injerto. Influyen en la severidad de los hallazgos histopatológicos los niveles de inmunosupresión, los procesos autoinmunes o la hepatotoxicidad, y también la alta incidencia de enfermedades recurrentes. Todos estos son algunos de los factores que pueden ocultar un rechazo agudo o crónico, o la verdadera patología de base que afecta el órgano, tanto desde el punto de vista clínico, serológico como histopatológico (1,2).

La biopsia hepática puede ser de utilidad para la detección precoz de una enfermedad clínicamente inaparente, identificar receptores que podrían ser utilizados para disminuir o retirar con éxito la inmunosupresión, reconocer la progresión rápida de la aparición de una hepatitis B o C recurrentes, realizar una terapia guiada según sea la respuesta al tratamiento o establecer el impacto del consumo de alcohol, confirmar la ductopenia y tratar de esclarecer si esta es parte de un rechazo crónico ductopénico o, por el contrario, ser una recurrencia de una enfermedad colestá-

sica crónica; de esa manera, estas son, entre muchas otras, las ventajas de las biopsias postrasplante (3,4).

Las anomalías histológicas presentes en la mayoría de los pacientes trasplantados no son identificables a partir de las pruebas de función hepática, las cuales usualmente son normales; esta falta de sensibilidad y especificidad justifica las biopsias de protocolo (5). La frecuencia de presentación y el verdadero significado de las anomalías morfológicas observadas en las biopsias de pacientes asintomáticos, o por protocolo, dependen de cuál es la enfermedad de base que presenta el receptor del órgano trasplantado. Las que más recurren son la hepatitis viral C, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune (5,6). En cerca del 75% de los pacientes que no presentan enfermedad recurrente ni anomalías en las pruebas de función hepática o síntomas, pueden hallarse alteraciones histopatológicas leves en la biopsia, especialmente atribuibles a efectos de la inmunosupresión como la hiperplasia nodular regenerativa o la hialinización de ramas de la arteria hepática, y la presencia de cambios inflamatorios portales o lobulares inespecíficos; estos hallazgos aún no son bien entendidos y requieren estudios futuros. En pacientes sintomáticos o con anomalías de las pruebas de función hepática se encuentran alteraciones histopatológicas, más atribuibles a rechazo crónico, a la recurrencia de enfermedad de base, o a los eventos secundarios a las complicaciones quirúrgicas como estrecheces de la vía biliar o lesiones en las anastomosis vasculares (7,8).

RECHAZO CRÓNICO

El rechazo crónico en el trasplante resulta de la lesión crónica de los ductos biliares pequeños y/o de la lesión del endotelio vascular en arterias de mediano calibre. Tiene una incidencia menor al 3%-5% y en la mayoría de los casos ocurren simultáneamente. En las biopsias usualmente es posible corroborar la ductopenia, no así la vasculopatía o la arteriopatía del trasplante, que prácticamente nunca pueden ser observadas en las biopsias debido a la ausencia de representación de vasos medianos y grandes, los más comprometidos a nivel del hilio hepático. Cabe agregar que muy ocasionalmente han sido descritos cambios a nivel de arteriolas medianas y venas portales y sinusoides en las biopsias. El diagnóstico plantea varias entidades inflamatorias, infecciosas o recurrentes, que afectan la vía biliar y particularmente son difíciles de identificar en los estadios tempranos (9). Los principales factores de riesgo son: el antecedente de episodios de rechazo agudo celular, un rechazo refractario a tratamiento, una inadecuada inmunosupresión, o el uso de activadores de la respuesta inmune como el interferón, que incrementan la posibilidad de

rechazo crónico y también han implicado en la patogénesis la infección persistente por citomegalovirus (10,11).

Los criterios establecidos para el diagnóstico del rechazo crónico son (1,9):

- Lesión ductal:
 - Cambios degenerativos del epitelio ductal presentes en más del 50% de los ductos biliares
 - Pérdida de ductos biliares en más del 50% de los ductos
- Lesión vascular:
 - Arteriopatía obliterativa con acúmulo de células espumosas en la pared

Rechazo crónico ductopénico o síndrome de disminución de ductos biliares

Se define como la pérdida de los ductos biliares que ocurre en el período postrasplante y es un hallazgo típico del rechazo crónico. Los ductos biliares son uno de los principales blancos de la respuesta inmune y el mecanismo de la pérdida de la vía biliar en el rechazo de aloinjerto es doble; en primer lugar la inflamación ductal produce una marcada citotoxicidad mediada por células T y por otra parte las secuelas isquémicas causadas por arteriopatía obliterante (10,11). Clínicamente se manifiesta como colestasis crónica, siendo sospechada en un paciente en el cual no hay evidencia de obstrucción o lesión de la vía biliar extrahepática, toxicidad medicamentosa o recurrencia de una enfermedad colestásica pretrasplante.

Hallazgos histopatológicos del rechazo crónico ductopénico (12)

Cambios tempranos: se centran en los ductos biliares de pequeño tamaño, con cambios distróficos ductales; se observa atrofia y aplanamiento del epitelio ductal, con presencia de solamente 2-3 células epiteliales, núcleos hiper cromáticos agrandados y eosinofilia citoplasmática. Generalmente se acompaña de una inflamación portal leve; las vénulas hepáticas terminales y el parénquima circundante se caracterizan por la inflamación mononuclear subendotelial y perivenular, acompañada de macrófagos cargados, pigmento biliar, colestasis centrilobulillar, balonización hepatocelular y necrosis aislada, con fibrosis perivenular leve (figuras 1A y B). Estos últimos cambios se describen como hepatitis transicional, durante la progresión a rechazo crónico tardío. Demostrar necrosis perivenular y fibrosis en biopsias repetidas se considera un signo de mal pronóstico. Todos estos hallazgos son potencialmente reversibles.

Cambios tardíos: corresponden a la pérdida o desaparición de ductos biliares o colangitis destructiva en al menos la

mitad (50%) de los espacios porta adecuadamente representados. Usualmente se acompaña de pérdida de las arteriolas hepáticas, poca o ausencia de inflamación portal o reacción ductular (figura 2). Estudios complementarios de citoqueratinas pueden ser contributivos para corroborar la ausencia de los ductos. También puede acompañarse de fibrosis perivenular, fibrosis en puentes central-portal, aislamiento de hepatocitos con colestasis canalicular, hiperplasia regenerativa y las agrupaciones de células de espumosas intrasinusoidales (figura 3).

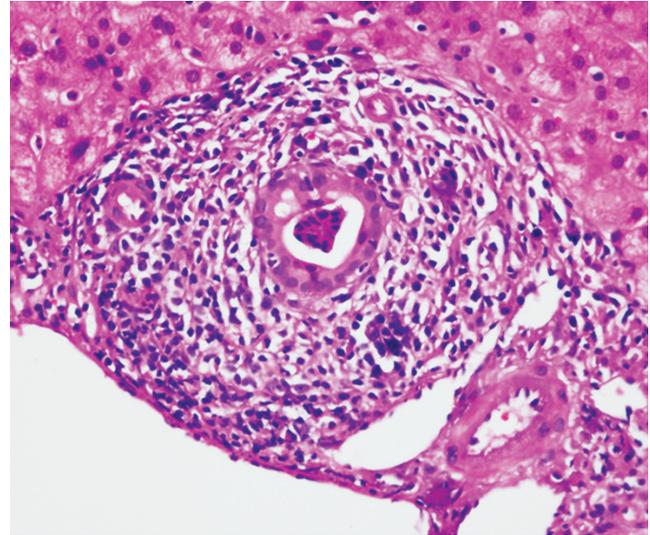


Figura 1A. H&E 20X. Rechazo crónico temprano; se muestra la inflamación leve mononuclear a nivel portal, subendotelial y perivenular.

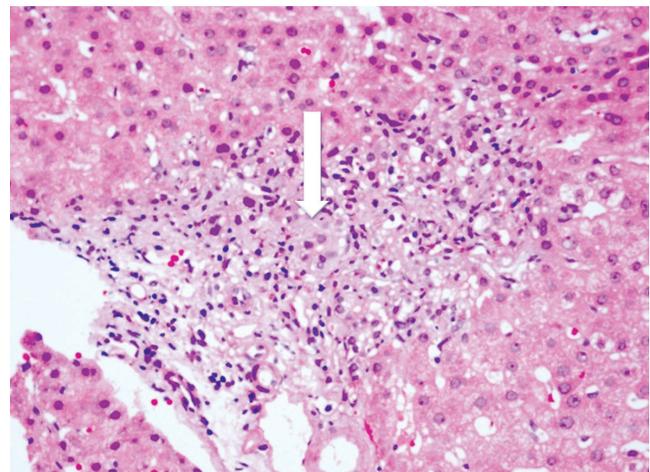


Figura 1B. H&E 20X. Rechazo crónico temprano; se observa inflamación portal mononuclear, con cambios a nivel del epitelio ductal que apenas alcanza a identificarse; se señala con la flecha.

Ahora bien, en la tabla 1 se resumen los hallazgos morfológicos del rechazo crónico, establecidos desde el año

1999, y vigentes hasta la fecha, según las recomendaciones del panel internacional en la 5ta Conferencia de Banff (12).

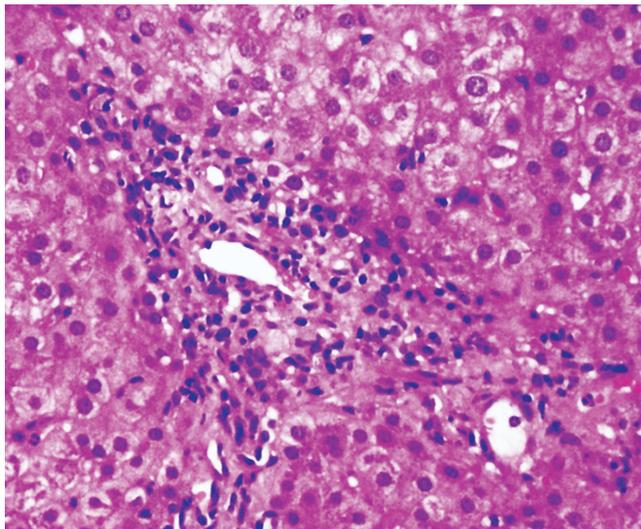


Figura 2. H&E 20X. Cambios de rechazo crónico tardío; en la imagen se observa mínima inflamación portal con pérdida o desaparición del ducto biliar y de la arteriola hepática.

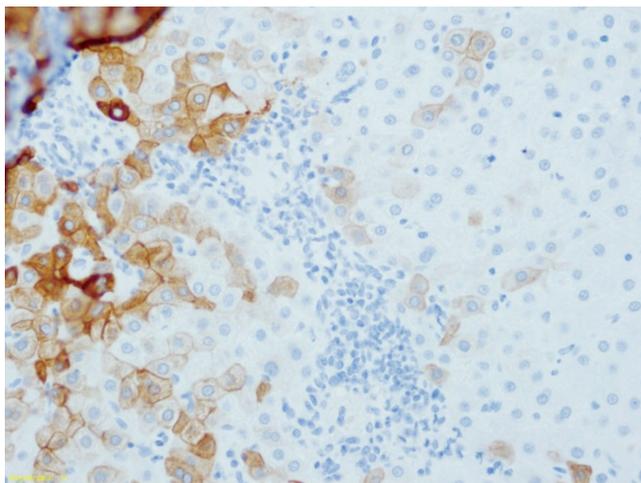


Figura 3. El estudio de inmunohistoquímica para citoqueratina 7 (CK7) confirma la ausencia de ductos biliares. Hay tinción citoplasmática débil en citoplasma de hepatocitos periportales.

El diagnóstico diferencial del patrón de daño ductal, descrito en el rechazo crónico, debe incluir otras complicaciones no relacionadas con rechazo, tales como la colangiopatía obstructiva, la estenosis de la arteria hepática, la trombosis arterial, reacciones adversas a drogas e infección por citomegalovirus. El diagnóstico final se basa en criterios clínicos, radiológicos, de laboratorio e histopatológicos (12).

ENFERMEDAD RECURRENTE

Anteriormente se enumeraron algunas de las enfermedades hepáticas potencialmente recurrentes; el diagnóstico por biopsia es controversial porque los cambios histopatológicos se superponen o pueden modificarse especialmente cuando existe rechazo agudo, crónico o hay obstrucción de la vía biliar; sin embargo, en todas ellas se incluye el estudio histopatológico como parte de los criterios diagnósticos.

Hepatitis Viral C (HVC)

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HVC) es una de las principales etiologías que conducen al trasplante hepático en adultos, la recurrencia de la infección por HVC después del trasplante hepático es considerada universal siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el período postrasplante. El diagnóstico de la recurrencia requiere demostrar la presencia de niveles de RNA en suero y la confirmación histológica.

Ocurre por la persistencia de viremia en el postrasplante, ya que casi todos los pacientes son virémicos en el momento del trasplante, además la reinfección se produce durante la reperusión del injerto en la sala de operaciones, e incluso los títulos virales alcanzan niveles pretrasplante en las primeras 12-72 horas, obteniendo el mayor pico de RNA viral entre los 3 y 4 meses postrasplante, inclusive con niveles más altos que los que presentaba en el momento previo al trasplante, muy seguramente a consecuencia de la inmunosupresión. Además, los monocitos periféricos también pueden albergar virus y actuar como una fuente para la reinfección del hígado trasplantado; la infección de novo en pacientes previamente VHC-negativo es totalmente inusual (13,14).

La clínica y severidad de la recurrencia tienen un curso muy variable, un tercio de los pacientes se mantiene estable, inclusive totalmente asintomáticos; un 25%-30% de los pacientes que inicialmente tienen un buen comportamiento evolucionan de manera rápida al deterioro de la función hepática y la fibrosis, desarrollando cirrosis después de los 3-7 años postrasplante, y en más de la mitad en los siguientes 10 años. El curso más común es una forma de enfermedad hepática crónica progresiva, similar a la observada en la población inmunocompetente, pero con una mayor carga viral y progresión hacia la fibrosis, muy seguramente por una activación temprana de las células estrelladas. Menos del 10% desarrolla la forma colestásica agresiva y altamente mortal; usualmente relacionada con el exceso de inmunosupresión presenta niveles de ARN viral extremadamente altos y produce un efecto citopático directo al hepatocito. También hay un aumento del riesgo de muerte en aquellos pacientes sometidos a retrasplante a

Tabla 1. Cambios histopatológicos del rechazo crónico ductopénico y vascular. Adaptado de Demetris y colaboradores (12).

| Estructura hepática lesionada | Rechazo crónico temprano | Rechazo crónico tardío |
|---|---|---|
| Ductos biliares pequeños menores de 60 nm Zona 1 | Cambios degenerativos en la mayoría de los ductos Pérdida de ductos menor a 50% | Cambios degenerativos en los ductos residuales Ductopenia mayor del 50% |
| Vénulas hepáticas terminales Zona 3 | Inflamación intimal o subintimal Necrosis aislada hepatocelular Fibrosis perivenular leve | Obliteración vascular Inflamación variable Fibrosis severa en puente perivenular |
| Arteriolas hepáticas portales Parénquima | Pérdida en menos del 25% Hepatitis de transición | Pérdida mayor al 25% Acúmulo de células espumosas sinusoidales Marcada colestasis |
| Arterias hepáticas grandes perihiliares | Inflamación intimal y acúmulo focal de histiocitos espumosos sin obliteración luminal | Obliteración luminal por fibrosis subintimal y acúmulo de histiocitos espumosos en la pared |
| Ductos hepáticos grandes perihiliares | Inflamación y acúmulo de histiocitos espumosos en la pared ductal | Fibrosis ductal transmural |

consecuencia de una falla del injerto por recurrencia de la HVC (14-17).

En los pacientes con recurrencia de HVC, se le denomina *enfermedad estable* a aquella que en las biopsias por protocolo no presenta fibrosis (F0) o presentan una fibrosis portal leve (F1) y se define *progresión* la presencia de uno de los siguientes criterios ocurridos dentro del primer año postrasplante: fibrosis importante con un estadio mayor (F2), signos y síntomas de hipertensión portal, hepatitis colestásica, pruebas de función hepática como gammaglutamil transpeptidasa (GGT) o aminotransferasas al menos 5 veces el valor normal, niveles séricos elevados de RNA-HVC, e histología típica, siempre en ausencia de otras complicaciones (18).

Las variables más importantes que determinan la progresión de la enfermedad son el uso de órganos de donantes de edad avanzada, una inadecuada inmunosupresión, condiciones comórbidas que influyen en la calidad del injerto como son las complicaciones biliares, el síndrome metabólico en especial diabetes, hiperlipidemia y obesidad, también lo son la presencia de esteatohepatitis alcohólica o el uso de fármacos como inhibidores de la renina-angiotensina o el ácido ursodesoxicólico. El único factor que puede modificar la historia natural de la enfermedad recurrente es la terapia antiviral, buscando obtener una respuesta viral sostenida. Influyen en esta respuesta la asociación entre variantes genéticas GWAS, la presencia de genotipo IL28 B y el genotipo viral, la adecuada adherencia al tratamiento inmunosupresor y antiviral y la ausencia de fibrosis importante al inicio del tratamiento, además de factores del donante y receptor (16,19).

Las características histológicas han sido clasificadas en 3 grupos (20):

1. Patrón de hepatitis C típico: agudo o crónico
2. Hepatitis C fibrosante colestásica
3. Hepatitis C rica en células plasmáticas

Patrón típico en etapa temprana: hepatitis C aguda recurrente

En esta etapa las características histopatológicas de la infección recurrente del virus de la hepatitis C (HVC) pueden ser modificados por la terapia inmunosupresora e inclusive es frecuente que el aloinjerto esté sujeto a procesos concomitantes, lo cual produce una relativa dificultad para el diagnóstico entre hepatitis C recurrente, otras causas de disfunción del injerto, o muy inusual una hepatitis C de novo. En las primeras semanas la principal causa de disfunción es el rechazo agudo, y posterior a 3-7 semanas es más probablemente que sea por HVC recurrente. La mayor dificultad radica en los casos en los cuales la disfunción del injerto se produce entre las 3 y 4 semanas después del trasplante (16).

En el 75% de los receptores, la típica hepatitis C aguda recurrente ocurre después de una media de 86 días, entre las 4-12 semanas postrasplante (21). El diagnóstico en este período tan temprano requiere la cuantificación del RNA viral, y principalmente la exclusión clínica y/o histopatológica de otras causas como el rechazo agudo, lesiones de isquemia, cambios por reperfusión o complicaciones quirúrgicas (todas ellas más frecuentes en su presentación que la recurrencia aguda).

En las primeras semanas o meses del postrasplante la característica histopatológica más útil para distinguir entre la hepatitis C recurrente y otras causas de disfunción del injerto es la actividad necroinflamatoria o hepatitis lobulillar con inflamación sinusoidal de linfocitos, presencia de ocasionales hepatocitos apoptóticos, cuerpos de

Councilman, activación de células de Kupfferen y ausencia de inflamación portal significativa (figuras 4A y B). La presencia de más de 50 cuerpos acidofílicos o de Councilman es un fuerte indicativo de recurrencia de hepatitis C. Estos hallazgos pueden o no asociarse con un aumento de las aminotransferasas; la mayoría de las veces se necesitan biopsias seriadas para demostrar la progresión histopatológica de la hepatitis C recurrente (22).

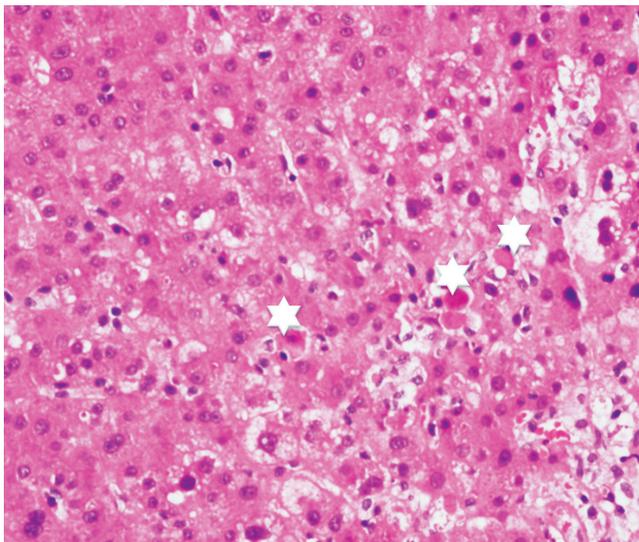


Figura 4 A. H&E 20X. Hepatitis C recurrente aguda. Se observa hepatitis lobulillar con presencia de ocasionales hepatocitos balonizados, células apoptóticas o cuerpos de Councilman. Se señalan con un asterisco.

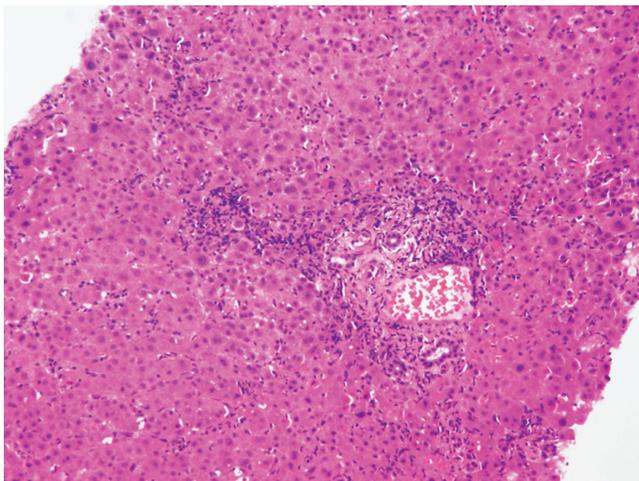


Figura 4 B. H&E 20X. Hepatitis C recurrente aguda. Hay inflamación portal de linfocitos leve con lesión de la placa limitante, e inflamación lobulillar, ductos preservados e indemnes

En algunos casos coincide con un rechazo agudo severo y la clave para distinguir entre los dos es la escasez de la actividad necroinflamatoria panlobulillar en rechazo agudo, aun-

que la inflamación alrededor de la vena central puede estar presente, la prevalencia de daño inflamatorio del conducto biliar o ductulitis es mayor en el rechazo agudo que en la hepatitis recurrente; la ausencia de hepatitis de interfase y el infiltrado heterogéneo están asociados con el rechazo agudo en contraste con lo observado en la hepatitis además, la historia clínica y el tiempo después del trasplante, pueden ayudar al diagnóstico diferencial (20).

Patrón típico en etapa tardía: hepatitis C crónica recurrente

En términos generales el cuadro morfológico es muy semejante a lo observado en el hígado no trasplantado; los cambios de hepatitis C crónica pueden ser demostrados después de 1 año en el 70%-90% de los receptores y en el 90%-95% de los pacientes después de 5 años. La hepatitis C crónica recurrente se caracteriza por grados variables de infiltrado mononuclear portal, formando acúmulos linfoides o verdaderos folículos; en ocasiones este es el único hallazgo en los primeros meses de recurrencia. La inflamación portal se localiza más periféricamente hacia la región periportal, acompañada de hepatitis de interfase. La reacción ductular puede estar presente, pero usualmente no es tan evidente o severa; cuando lo está, se correlaciona con la presencia de fibrosis avanzada (figuras 5 y 6) (19,20).

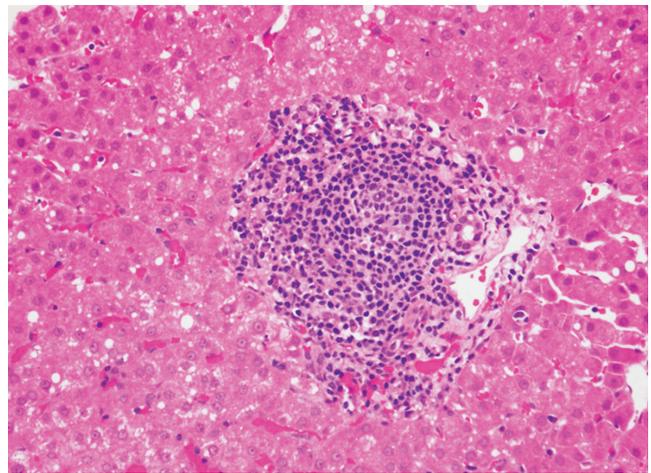


Figura 5. H&E 20X. Hepatitis C crónica recurrente, H&E 10X. Infiltrado portal mononuclear con formación de un folículo linfoide, acompañado de hepatitis de interfase mínima, focal y ducto biliar intacto.

La esteatosis es otro hallazgo que acompaña hasta el 30% de las biopsias de pacientes postrasplante (figura 7), especialmente en los receptores genotipo 3; el virus C puede inducir la esteatosis por alteración directa de las funciones mitocondriales o por interferencia con la vía del metabolismo de los lípidos (23). Aun cuando no hay total acuerdo entre los autores parece ser que la esteatosis y el síndrome

metabólico postrasplante aumentan el riesgo de fibrosis después del primer año del trasplante, pero si no hay fibrosis después de este período los pacientes son menos propensos a desarrollarla (24).

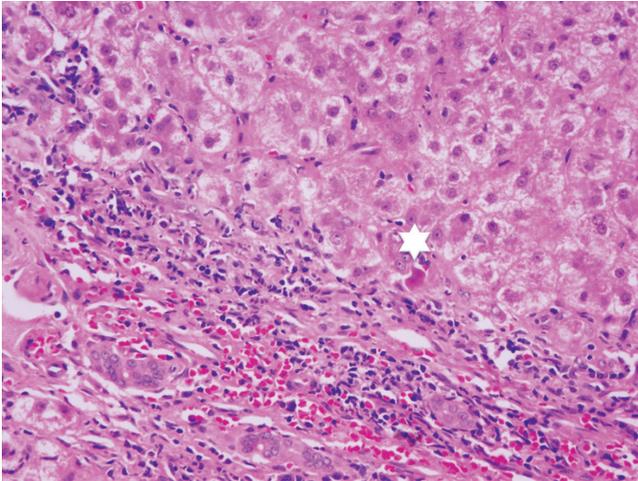


Figura 6. H&E Hepatitis C recurrente. Hay inflamación portal de linfocitos que se localiza más periféricamente en la región periportal, acompañada de discreta hepatitis de interfase; nótese la presencia de un hepatocito apoptótico (señalado con el asterisco) y que el ducto biliar está preservado, sin inflamación.

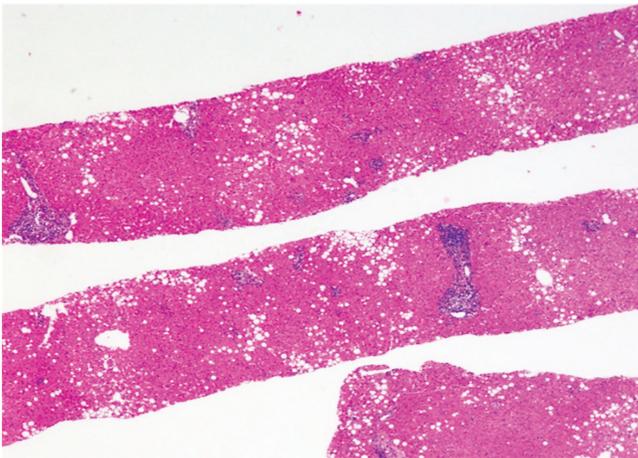


Figura 7. H&E 4X. Hepatitis C recurrente; la imagen muestra todos los espacios porta con inflamación, acúmulos linfoides y esteatosis de vacuola grande dispersa en el lobulillo.

Estudios adicionales de inmunohistoquímica han mostrado que aquellos con inmunorreactividad para CK19 y vimentina en biopsias estadio F0-F1, tienen una evolución rápida a la fibrosis, también relacionada con una mayor cantidad de células apoptóticas, por lo que estos hallazgos pueden ser predictores de fibrosis temprana y requieren un seguimiento más estrecho (figura 8) (25).

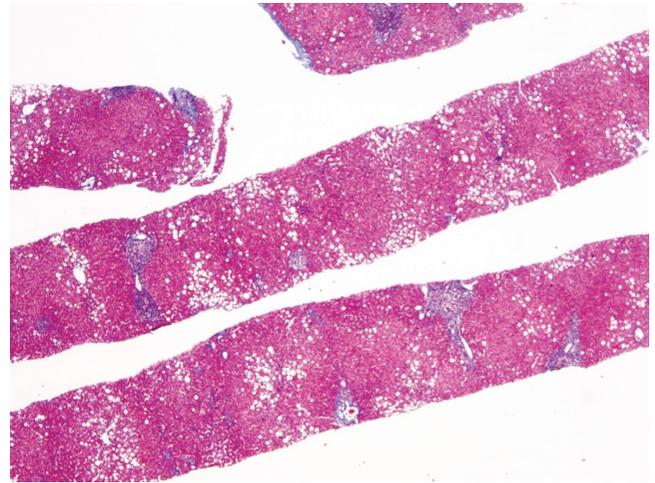


Figura 8. Tricómico de Masson, hepatitis C recurrente con expansión fibrosa portal, Metavir F1.

La progresión de la fibrosis se acelera en la hepatitis C recurrente en el 20% a 54% de los receptores de trasplante hepático; el desarrollo de fibrosis en puentes, e inclusive de cirrosis, ocurre dentro de los primeros 5 años después del trasplante (figura 9). Inusual, pero también puede existir lesión ductal, inclusive con destrucción del ducto biliar interlobar por granulomas, e implica diagnóstico diferencial con recurrencia de cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, especialmente si ha existido infección previa asociada, aunque es menos probable si se ha adquirido postrasplante. La estabilización o regresión de la fibrosis en los pacientes con respuesta viral sostenida, por lo general solo se observa en biopsias seriadas y a largo plazo; la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro a pesar de la posible variabilidad por muestreo, siendo además el parámetro contra el cual se comparan las diferentes pruebas no invasivas para medir la fibrosis (25,26).

Hepatitis C fibrosante colestásica

El término hepatitis colestásica fibrosante se describió inicialmente como una forma severa y fulminante de hepatitis B recurrente en el hígado de receptores de trasplante, pero se presenta también entre el 1% y 5% de los pacientes con HVC recurrente; es considerada un evento enigmático (cuya etiopatogenia es poco conocida) que se caracteriza por un inicio dentro del primer año del trasplante, con rápido deterioro de la función hepática y alta mortalidad. El genotipo 1b se ha asociado con enfermedad más grave, siendo de mal pronóstico con rápida progresión de la fibrosis y resistencia a terapias convencionales; también los donantes con genotipo IL28B han mostrado un mayor riesgo de hepatitis colestásica fibrosante en pacientes trasplantados por HVC crónica. Clínicamente, se caracteriza por un deterioro rápido y progresivo de la función del injerto, evidenciado

por severa ictericia, coagulopatía y encefalopatía. Suele presentarse con elevación de la bilirrubina sérica y del tiempo de protrombina con leve a moderado aumento de las transaminasas. Algunos estudios han mostrado asociación con altos niveles de RNA viral (27-30).

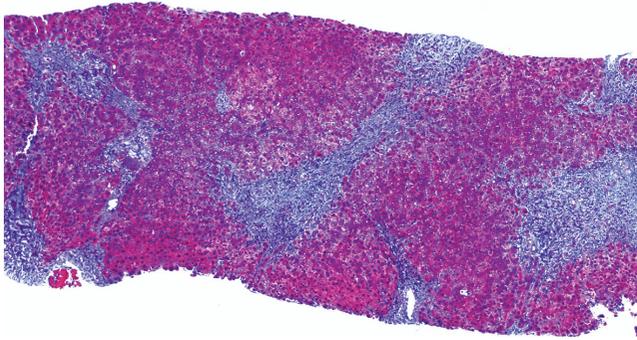


Figura 9. Tricrómico de Masson 10X. Hepatitis C recurrente, se observa fibrosis portal y formación de puentes. Metavir (F3).

Histológicamente, se presenta como severa balonización hepatocitaria con numerosos cuerpos apoptóticos, necrosis irregular junto con una marcada colestasis predominantemente canalicular y de localización centrolobulillar, importante reacción ductular, con infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos, fibrosis periportal (en zona 1) y fibrosis lobular perisinusoidal (figuras 10 y 11). Muchos de los casos presentan un marcado colapso del parénquima, con necrosis confluyente y progresión acelerada de la fibrosis, a veces con hiperplasia nodular regenerativa o inclusive cirrosis establecida (27-29).

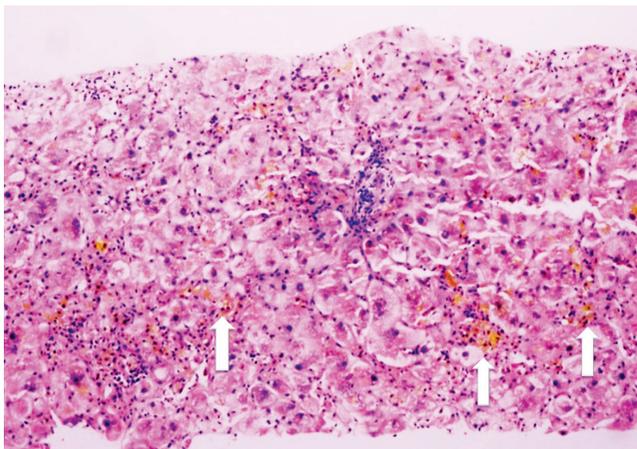


Figura 10. H&E 10X. Hepatitis Colestásica. Severa balonización hepatocitaria con numerosos cuerpos apoptóticos, marcada colestasis (flechas señalan el pigmento biliar).

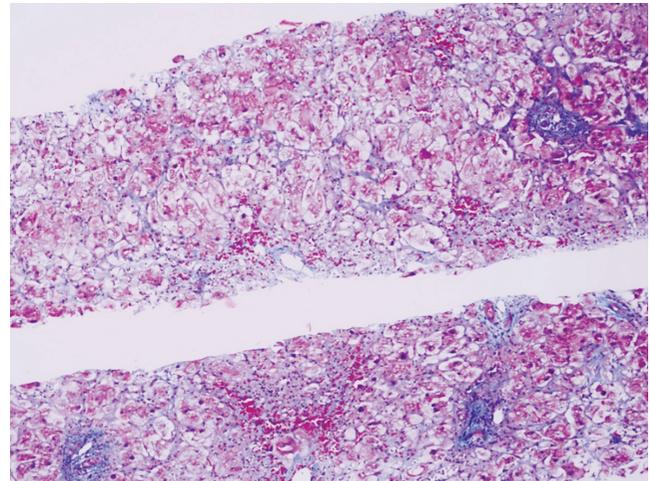


Figura 11. Tricrómico de Masson 20X. Hepatitis C colestásica fibrosante; se observa la marcada fibrosis lobular perisinusoidal.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de colestasis, tales como complicaciones de la vía biliar, incluyendo estrecheces anastomóticas, obstrucción de la vía biliar, injuria biliar inducida por isquemia y colestasis por eventos tóxicos medicamentosos (27-28). En la tabla 2 se resumen los cambios histopatológicos más relevantes que ayudan al diagnóstico diferencial con la obstrucción de la vía biliar.

Hepatitis C recurrente, rica en células plasmáticas

Es una rara forma de disfunción del injerto que se desarrolla en pacientes trasplantados por otras causas diferentes a la hepatitis autoinmune, muy especialmente descrito en pacientes con hepatitis C recurrente, y se caracteriza por un infiltrado muy rico en plasmocitos. Para algunos autores corresponde a una hepatitis autoinmune de novo postrasplante, o hepatitis de células plasmáticas, e inclusive forma parte del espectro del rechazo agudo celular rico en células plasmáticas (31,32). Está asociada con falla del injerto y con un pobre pronóstico; no es aún claro el mecanismo por el cual se produce; se ha sugerido una alteración de la condición inmune inducida por el tratamiento con interferón o posterior a la terminación del tratamiento antiviral (33). Independientemente de la nomenclatura, se conocen pocos datos de su patogénesis; varios mecanismos han sido implicados en esta pérdida o deterioro de la autotolerancia, incluyendo la regulación del timo, la actividad alterada de las células T reguladoras, el mimetismo molecular, el uso de inhibidores de la calcineurina, la presencia de autoanticuerpos y de algunos polimorfismos genéticos (34,35).

Clínicamente se caracteriza por cambios en la bioquímica, presencia de autoanticuerpos séricos típicos (ANAS, SMA) y atípicos, como los dirigidos contra la glutatión S-transferasa T1 (anti-GSTT1) y características histológicas

Tabla 2. Cambios histológicos que ayudan al diagnóstico diferencial entre Hepatitis colestásica fibrosante y la obstrucción de la vía biliar extrahepática.

| Hallazgos histopatológicos | Hepatitis colestásica fibrosante | Obstrucción de la vía biliar extrahepática |
|--|---|---|
| Cambios portales e intraparenquimatosos con hematoxilina & eosina y Tricrómico de Masson | Edema hepatocelular o balonización marcada Inflamación lobulillar y desarreglo lobulillar con fragmentación de la trama reticular Colestasis intracanalicular y hepatocitaria Fibrosis sinusoidal periportal | Edema portal Colangitis y colangiolitias aguda Dilatación de ductos biliares con colestasis intracanalicular Infartos biliares Proliferación colangiolar Fibrosis periductal |
| Estudio de histoquímica Depósitos de cobre y/o de proteína fijadora del cobre | Ausentes | Depósitos abundantes en citoplasma de hepatocitos periportales |
| Estudios adicionales de inmunohistoquímica | Citoqueratina 7 (CK7) +/- en células intermedias o hepatocitos periportales, (CK7) +++ proliferación ductular | Citoqueratina 7 (CK7) ++++ en ductos biliares, colangiolos y células intermedias o hepatocitos periportales |

de una clásica hepatitis autoinmune con inflamación portal predominantemente de plasmocitos, hepatitis de interfase, compromiso necroinflamatorio periportal y en ocasiones perivenular central (figura 12). El principal problema en el diagnóstico radica en diferenciarlo de un rechazo agudo rico en células plasmáticas, o establecer si los dos eventos están presentes. Se recomienda en este caso enfatizar cuál es el cuadro morfológico que predomina. El diagnóstico se confirma con la biopsia hepática y hasta la fecha no se conoce el mejor tratamiento para esta condición (35,36).

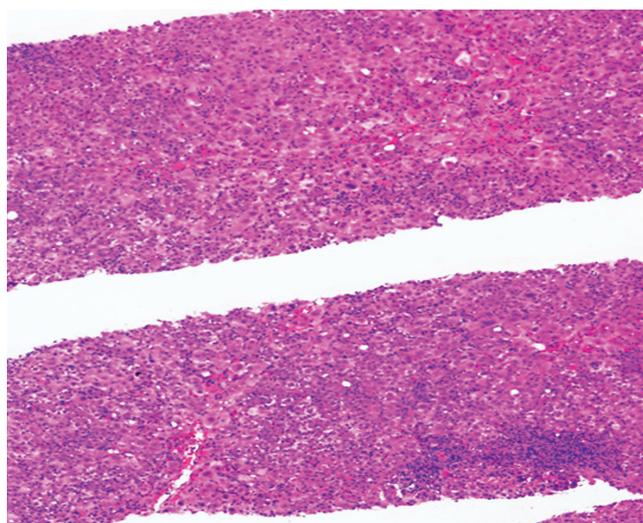


Figura 12. H&E 10X. Marcada inflamación portal, hepatitis de interfase y lobulillar

En la tabla 3 se hace una comparación de los principales cambios histopatológicos entre la hepatitis C recurrente y el rechazo agudo celular.

Varios sistemas de medición de la agresividad de la hepatitis C recurrente se han venido utilizando, independientemente de la variante observada y que puede ser usada para identificar individuos con riesgo aumentado de progresión a fibrosis, siendo este el mejor predictor de pérdida del injerto. En la tabla 4 se hace una sinopsis de los parámetros evaluados en esta medición semicuantitativa. Si en la biopsia la puntuación es 0 se considera una hepatitis C no agresiva. La puntuación 1 o 2 corresponde a hepatitis C agresiva y una puntuación de 3 o 4 sugiere una hepatitis C colestásica fibrosante (37).

Hepatitis Viral B (HVB) recurrente

Después de un trasplante la tasa de recurrencia de la hepatitis B es mayor del 80% si no se recibe tratamiento preventivo adecuado y en más del 90% de los receptores de trasplante es posible conseguir el control clínico con la terapia combinada de inmunoglobulina (HBIG) y el tratamiento con análogos de nucleótidos. La hepatitis viral B recurrente se define como la reaparición del antígeno de superficie (HBsAg), con o sin la detección de HBV DNA por técnicas de PCR, este puede aparecer inclusive años antes que el antígeno de superficie. Al igual que lo descrito con la HVC, tiene un espectro amplio de expresiones histopatológicas que incluyen hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis, cambios mínimos con estado de portador y hepatitis colestásica fibrosante de etiología viral B. Antes de la introducción de tratamiento profiláctico la recurrencia de la infección HVB postrasplante era muy alta. Algunos factores de riesgo que favorecen la recurrencia son la presencia de antígeno E del virus (HBeAg) y/o altos niveles de ADN viral en el momento del trasplante aun con HBeAg negativo, presencia de hepatocarcinoma asociado con la cirrosis, o

Tabla 3. Comparación de hallazgos histopatológicos de hepatitis C recurrente y rechazo agudo celular.

| Cambios morfológicos | Hepatitis C recurrente | Rechazo agudo celular |
|--|---|---|
| Necroinflamación lobulillar | Presente | Ausente |
| Cuerpos apoptóticos, cuerpos de Councilman | Frecuentes | Escasos |
| Colestasis | Presente, puede ser importante | Leve o ausente |
| Hepatitis de interfase | Presente | Ausente, excepto en rechazo severo que puede ser focal |
| Agregados o folículos linfoides | Presentes | Ausentes |
| Infiltrado inflamatorio portal | Mononuclear predominantemente de linfocitos y algunos plasmocitos | Heterogéneo con linfocitos activados, plasmocitos, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos |
| Esteatosis | Presente especialmente en pacientes HVC genotipo 3 | Ausente. ocasionalmente en pacientes que reciben terapia de esteroides |
| Venulitis central | Infrecuente, solo en hepatitis C rica en plasmocitos | Presente, especialmente en rechazo severo |
| Reacción ductular | Variable, presente en formas colestásicas | Ausente |
| Daño del ducto biliar | Ausente o inusual | Presente |
| Fibrosis portal o periportal | Frecuente | Ausente |

Tabla 4. Medición de agresividad en hepatitis C recurrente postrasplante (*Score HAS*) (37).

| Score | Hallazgo histológico |
|-------|---|
| 0-1 | Reacción ductular prominente con expansión del espacio portal |
| 0-1 | Edema o balonización hepatocelular |
| 0-1 | Colestasis intracanalicular de cualquier grado |
| 0-1 | Fibrosis periportal, pericelular o subsinusoidal |

recurrencia del mismo postrasplante, pacientes con historia de resistencia a drogas antivirales pretrasplante y ausencia de profilaxis postrasplante. Hay que agregar que son considerados como pacientes de bajo riesgo aquellos que tienen carga viral baja, HBeAg negativo y presentación como insuficiencia hepática aguda por infección viral B en el momento del trasplante. La coinfección con hepatitis D tiene una menor frecuencia de recurrencia de la hepatitis crónica, esto se explica por el hecho de que la infección por el virus delta inhibe la replicación del virus de la hepatitis B, incluso en pacientes inmunodeprimidos. El exacto mecanismo de por qué ocurre la recurrencia de la infección viral no está bien entendido, probablemente esté relacionado con el requerimiento de inmunosupresión, especialmente de esteroides, o la presencia de infección extrahepática (38-40).

Los cambios histopatológicos son muy semejantes a los descritos anteriormente con la recurrencia de hepatitis viral C. Las células con inclusiones en vidrio esmerilado o *groundglass* pueden estar presentes en gran número, espe-

cialmente en la hepatitis colestásica fibrosante. Este patrón de daño citopático en células balonizadas, severa colestasis hepatocanalicular y fibrosis periportal, está asociado con alta tasa de falla hepática (41).

Hepatitis Autoinmune Recurrente (HAI) y de Novo

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica progresiva del hígado que responde a la terapia inmunosupresora. A pesar de los buenos resultados postrasplante, y en ausencia de infección por HVC, puede reaparecer en el aloinjerto en casi la tercera parte de los casos, con una incidencia estimada de hasta el 12% en el primer año y entre el 36% a 68% en los 5 años posteriores. Estos porcentajes, un poco variables en la mayoría de los estudios, dependen de los criterios diagnósticos utilizados, de los protocolos de inmunosupresión y del uso de biopsias por protocolo. Se han considerado como factores de riesgo de recurrencia, aunque aún no universalmente confirmados, la presencia por parte del receptor del antígeno leucocitario humano DR3 (HLA-DR3) o HLA-DR4, la interrupción temprana de los corticosteroides, la presencia en el órgano explantado o nativo de una severa actividad necroinflamatoria en el momento del trasplante, y los pacientes con HAI crónica que tengan resistencia a los esteroides. Hay que considerar que los pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune fulminante también tienen menor riesgo de recurrencia (42-44).

El éxito del tratamiento depende del diagnóstico temprano de la recurrencia, el cual se basa en los siguientes criterios (43):

- Criterios clínicos como son: el antecedente de HAI como etiología del trasplante, dependencia y respuesta a los esteroides, presencia de autoanticuerpos específicos (ANA, SMA y/o LKM1), elevación de las aminotransferasas séricas e hipergammaglobulina G.
- Características histológicas de hepatitis de interfase e inflamación portal con predominio de células plasmáticas.
- Exclusión de otras causas de disfunción del injerto, incluyendo rechazo agudo celular típico o tardío, o atípico.

Entre 5%-10% de los niños, y en menor proporción 1%-2% de los adultos trasplantados por cualquier otra etiología diferente de HAI o HVC, desarrollan una hepatitis autoinmune de Novo; incluso puede ocurrir varios años después del trasplante. Ha sido descrita, tanto en la población pediátrica como en los adultos, la presencia de antígenos específicos del complejo de histocompatibilidad tipo HLA-DR3 o HLA-DR4-positivos, en el receptor y en el donante. Hasta el 50% de los pacientes han presentado uno o varios episodios previos de rechazo agudo celular y dependencia de esteroides, por lo que estos son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de HAI de novo en los niños, además en los adultos el uso de donantes ancianos y del sexo femenino. Tiene las mismas características clínicas, serológicas e histopatológicas que la HAI, es decir un patrón necroinflamatorio rico en plasmocitos con hepatitis de interfase y formaciones rosetoides (figura 13). Especialmente en la población pediátrica puede existir necroinflamación centrolobulillar, perivenulitis central rica en plasmocitos, prominente hepatitis lobulillar, con mínima o ausente hepatitis de interfase. Al igual que en la HAI recurrente, el diagnóstico y tratamiento tempranos llevan al éxito de supervivencia del paciente y del órgano trasplantado. El diagnóstico diferencial incluye principalmente rechazo agudo celular rico en plasmocitos y recurrencia de otras enfermedades autoinmunes (45, 46).

Cirrosis Biliar Primaria recurrente (CBP)

La CBP es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático, que puede presentar un alto índice de recurrencia (entre el 21% y el 37%) a los 10 años posteriores al trasplante y a los 15 años postrasplante (de 40%-50%); incluso algunos autores aseguran que la recurrencia ocurre en el 100% de los pacientes, siendo de 3 a 5,5 años la mediana de tiempo necesario para manifestarse. Para su diagnóstico es indispensable la histopatología, por lo tanto dependerá también del uso de biopsias durante el seguimiento (43,47).

El diagnóstico de recurrencia usualmente es muy difícil y no pueden utilizarse los mismos criterios diagnósticos pretrasplante. En primer lugar, los anticuerpos antimitocondria (AMA) pueden persistir o recurrir rápidamente en el

receptor, al igual que la alteración de las pruebas de función hepática, demostrando muy especialmente actividad de la fosfatasa alcalina o presencia de elevación de la inmunoglobulina M sérica y de la GGT. Los síntomas generalmente no son específicos, por lo que pierden valor en el diagnóstico y pueden encontrarse en muchas otras condiciones, incluyendo rechazo agudo o crónico, infecciones virales, lesión de la vía biliar o patología de la arteria hepática. Es por esta razón que el estudio histopatológico resulta fundamental (47,48).

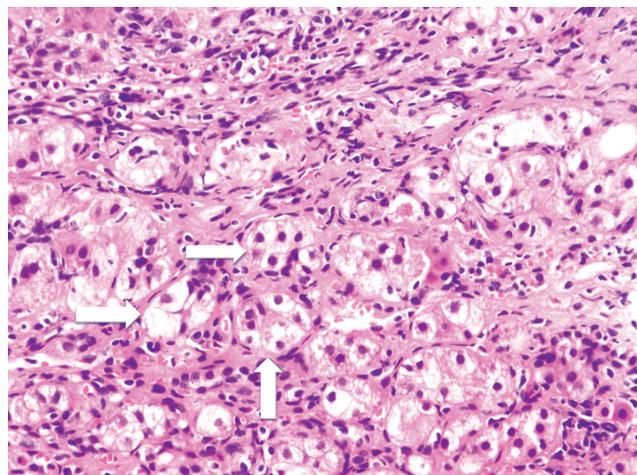


Figura 13. H&E. Patrón necroinflamatorio rico en plasmocitos, las flechas señalan algunas de las agrupaciones de hepatocitos con apariencia rosetoide.

Ahora bien, los criterios de diagnóstico son los siguientes (43,49):

- Es indispensable que el diagnóstico de CBP haya sido confirmado previo al trasplante y corroborado en el explante.
- La biopsia del injerto debe sugerir CBP con infiltrados portales de predominio linfocitario, formación de agregados linfoides o de granulomas epitelioides, evidencia de injuria biliar con ductulitis linfocítica (figura 14).
- Persistencia de AMA o AMA-M2.
- Se deben excluir totalmente otras causas de disfunción del injerto como el rechazo agudo o crónico, enfermedad de huésped contra injerto, complicaciones vasculares y biliares, colangitis, hepatitis viral o inducida por drogas.

En los pacientes con CBP se han detectado anticuerpos anticélulas parietales: en el 41% de los casos pretrasplante, en el 47% postrasplante mediato y en el 100% de los pacientes que hicieron recurrencia, por lo que se ha sugerido su posible utilidad como marcador de recurrencia. Otros múltiples factores se han descrito probablemente asociados con la recurrencia, como son la edad avanzada del receptor, una diferencia importante de edad donante-receptor, el tiempo

prolongado de isquemia caliente, la compatibilidad HLA donante-receptor, que el receptor sea hombre, inmunosupresión basada en tacrolimús, suspensión de esteroides y episodios de rechazo agudo. A pesar de la recurrencia, este hecho no parece afectar el resultado a largo plazo y es muy baja la necesidad de un retrasplante (50).

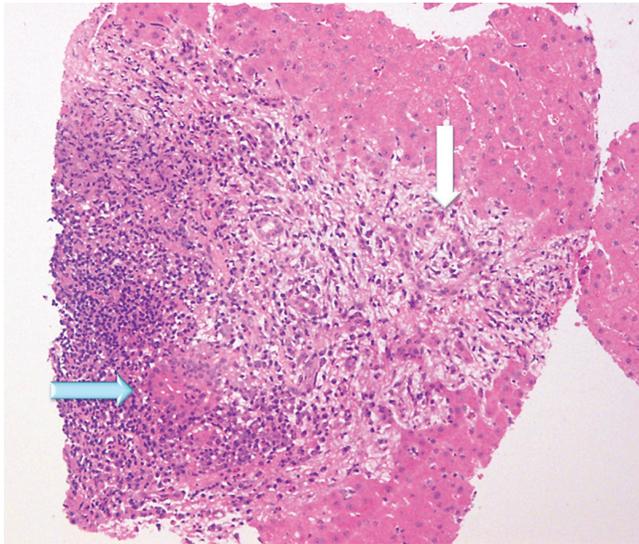


Figura 14. H&E 10X. Se observa ductulitis linfocítica (flecha azul) con inflamación portal y proliferación colangiolar (flecha blanca).

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

Existe un alto índice de recurrencia siendo del 20%-30%, con un rango de tiempo para su presentación entre 6 meses y más de 10 años, con una media de 5 años. La presencia de enfermedad intestinal inflamatoria de tipo colitis ulcerativa, donantes de edad avanzada y INR prolongado en el momento del trasplante, se consideran factores de riesgo independientes e identifican pacientes con enfermedad de comportamiento más agresivo con aumento en la falla del injerto, muerte y con las tasas de retrasplante más altas. La historia de inmunosupresión deficiente y los episodios de rechazo también son eventos que contribuyen a la recurrencia de la enfermedad de base. La colectomía pretrasplante para el manejo de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica es un factor protector de recurrencia (51,52).

Los criterios para el diagnóstico de CEP recurrente son (43):

- Confirmación del diagnóstico de colangitis esclerosante primaria antes del trasplante y en el explante.
- Estudios de imágenes, colangiografía o colangiografía resonancia, mostrando estenosis de la vía biliar intra y/o extrahepática no anastomótica con irregularidades e imagen característica en rosario, identificadas al menos 90 días después del trasplante.

- Los hallazgos histopatológicos de CEP con la imagen típica de colangitis fibrosa o fibrobliterativa, fibrosis portal, inflamación portal y reacción ductular que puede ser focal (figuras 15A y B).
- Exclusión de todas las causas de estrecheces no anastomóticas de la vía biliar.

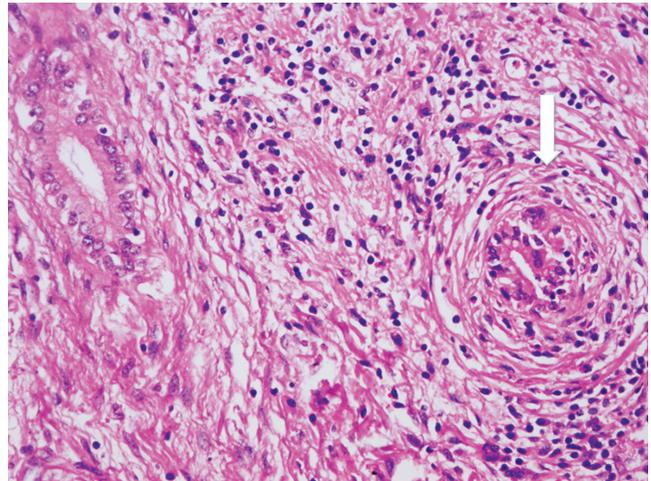


Figura 15 A. H&E 20X. Colangitis esclerosante recurrente. Imagen típica de colangitis linfocítica y disposición circular del colágeno alrededor del ducto.

El diagnóstico de CEP recurrente es a menudo muy difícil, plantea diagnóstico diferencial con otras condiciones que pueden producir estenosis de la vía biliar, sean de causa quirúrgica o por causas mecánicas, también por eventos isquémicos de la vía biliar, trombosis o estenosis de arteria hepática, rechazo crónico ductopénico y colangitis infecciosas, entre otras.

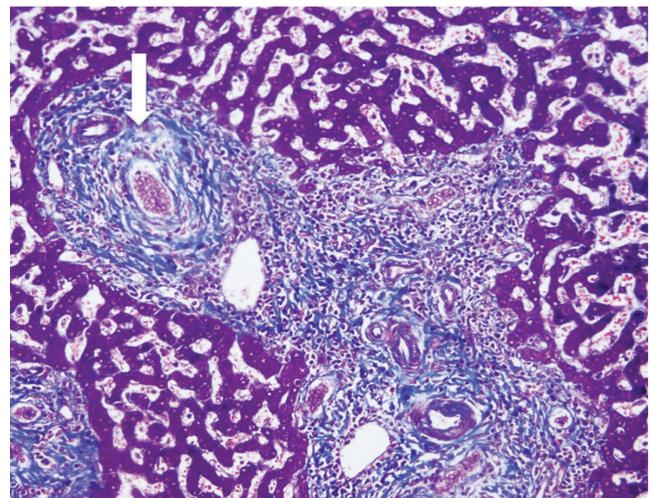


Figura 15 B. Tricómico de Masson 20X. Colangitis esclerosante recurrente con fibrosis obliterativa periductal.

CONCLUSIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento eficaz para la gran mayoría de las enfermedades hepáticas terminales y la falla hepática aguda fulminante de cualquier etiología, con excelente sobrevida tanto del injerto como del paciente con enfermedad hepática. Para el diagnóstico, el seguimiento y el entendimiento de la patología del antes, el durante y el después del trasplante, la biopsia hepática sigue siendo considerada una herramienta fundamental que requiere una adecuada correlación con la historia clínica completa, las imágenes diagnósticas y el cuadro morfológico observado.

REFERENCIAS

1. Banff Working Group, Demetris AJ et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology*. 2006;44(2):489-501.
2. Petrovic LM. Recurrent diseases following liver transplantation: Current concepts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(3):293-302.
3. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Carrasco D, Rayón M, San Juan F, Landaverde C, Mir J, Berenguer J. Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl*. 2003;9(11):1152-1158.
4. Mylene Sebah, Kinan Rifai, Cyrille Feray, Funda Yilmaz, Bruno Falissard, Bruno Roche, Henri Bismuth, Didier Samuel, and Michel Reynes All Liver Recipients Benefit From the Protocol 10-Year Liver Biopsies *Hepatology*. 2003;37(6):1293-1301.
5. Kim H, Lee KW, et al. Response-Guided Therapy for Hepatitis C Virus Recurrence Based on Early Protocol Biopsy after Liver Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2015;30(11):1577-83.
6. Gutiérrez JA, Carrión AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, Peyton A. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2015;21(6):823-30.
7. Adeyi O, Fischer SE, Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation. *J Clin Pathol*. 2010;63(1):47-74.
8. Kanodia KV, Vanikar AV, Modi PR, Patel RD, Suthar KS, Nigam LK, Trivedi HL Histological and Clinicopathological Evaluation of Liver Allograft Biopsy: An Initial Experience of Fifty Six Biopsies. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):EC17-20.
9. Mylene Sebah, Karin Blakolmer, Bruno Falissard, Bruno Roche, Jean-Francois Emile, Henri Bismuth, Didier Samuel, and Michel Reynes. Accuracy of Bile Duct Changes for the Diagnosis of Chronic Liver Allograft Rejection: Reliability of the 1999 Banff Schema. *Hepatology*. 2002;35(1):117-125.
10. Inomata Y, Tanaka K. Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(4):316-22.
11. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(4):303-15.
12. Demetris A et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology*. 2000;31(3):792-9.
13. Kim WR, Stock PG, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report liver. *Am Transplant*. 2013;13(suppl 1):73-102.
14. García-Retortillo M, Forn X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35(3):680-7.
15. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(4):434-440.
16. Vasuri F, Malvi D, Gruppioni E, Grigioni WF, D'Errico-Grigioni A. Histopathological evaluation of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2810-24.
17. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol*. 2001;35:666-678.
18. Gambato M, Crespo G, Torres F, Llovet L, Carrión J, Londoño M, Lens S, Mariño Z, Bartres C, Miquel R, Navasa M, Forn X Simple prediction of long-term clinical outcomes in patients with mild hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(6):698-706.
19. Carmen Vinaixa, Ángel Rubín, Victoria Aguilera, and Marina Berenguer. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4):304-313.
20. Demetris AJ. Evolution of hepatitis C virus in liver allografts. *Liver Transpl*. 2009;15 (Suppl 2):S35-S41.
21. Vasuri F, Morelli MC, Gruppioni E, Fiorentino M, Ercolani G, Cescon M, Pinna AD, Grigioni WF, D'Errico-Grigioni A. The meaning of tissue and serum HCV RNA quantitation in hepatitis C recurrence after liver transplantation: a retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2013;45(6):505-509.
22. Saxena R, Crawford JM, Navarro VJ, Friedman AL, Robert ME. Utilization of acidophil bodies in the diagnosis of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol*. 2002;15(9):897-903.
23. Gordon FD, Pomfret EA, Pomposelli JJ, Lewis WD, Jenkins RL, Khettry U. Severe steatosis as the initial histologic manifestation of recurrent hepatitis C genotype 3. *Hum Pathol*. 2004;35(5):636-638.
24. Brandman D, Pingitore A, Lai JC, Roberts JP, Ferrell L, Bass NM, Terrault NA. Hepatic steatosis at 1 year is an additional predictor of subsequent fibrosis severity in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus. *Liver Transpl*. 2011;17(12):1380-1386.
25. Meriden Z, Forde KA, Pasha TL, Hui JJ, Reddy KR, Furth EE, Wells RG. Histologic predictors of fibrosis progression in liver allografts in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):289-296.

26. Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: Mechanisms, assessment and treatment. *Journal of Hepatology*. 2013;58(5):1028–1041.
27. Satapathy SK, Sclair S, Fiel MI, Del Río Martin J, Schiano T. Clinical characterization of patients developing histologically-proven fibrosing cholestatic hepatitis C post-liver transplantation. *Hepatology*. 2011;41(4):328-39.
28. Salomao M, Verna EC, Lefkowitz JH, Moreira RK. Histopathologic distinction between fibrosing cholestatic hepatitis C and biliary obstruction. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(12):1837-44.
29. Shu-Yuan Xiao, Liang Lu and Hanlin L. Wang Fibrosing Cholestatic Hepatitis: Clinicopathologic Spectrum, Diagnosis and Pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1(5): 396-402.
30. Hanouneh IA, Zein NN, Askar M, Lopez R, John B. Interleukin-28B polymorphisms are associated with fibrosing cholestatic hepatitis in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(4):E335-6.
31. Ueda Y, Yoshizawa A, Ogura Y, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Chiba T, Uemoto S. Plasma cell hepatitis induced by the termination of antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatology*. 2014;44(10):E279-83.
32. López Panqueva Rocío del Pilar. Biopsia hepática en la patología del trasplante, período postrasplante temprano, enfoque dirigido al diagnóstico histopatológico y su correlación clinicopatológica. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;31(2):171-181.
33. Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(3):287-92.
34. Kerkar N, Yanni G. De 'novo' and recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;66:17-24
35. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4(1):33-8.
36. Salcedo M, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Sainz C, Rincón D, Álvarez E, Vicario JL, Catalina MV, Matilla A, Ripoll C, Clemente G, Bañares R. Risk factors for developing de novo autoimmune hepatitis associated with anti-glutathione S-transferase T1 antibodies after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(5):530-9.
37. Moreira RK, Salomao M, Verna EC, Brown RS Jr, Lefkowitz JH. The Hepatitis Aggressiveness Score (HAS): a novel classification system for post-liver transplantation recurrent hepatitis C. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(1):104-13.
38. Manne V, Allen RM, Saab S. Strategies for the prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10(3):175-9.
39. Maiwall R, Kumar M. Prevention and Treatment of Recurrent Hepatitis B after Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(1):54-65.
40. Takaki A, Yasunaka T, Yagi T. Molecular Mechanisms to Control Post-transplantation hepatitis B Recurrence. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17494-513.
41. Lefkowitz Jay H. Scheuer's Liver biopsy interpretation. Ninth edition 2016 Elsevier. Cap 16, pag 366-374.
42. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl*. 2013;19(10):1065-77.
43. Faisal N, Renner EL. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(29):2896-905.
44. Edmunds C, Ekong UD Autoimmune Liver Disease Post-Liver Transplantation: A Summary and Proposed Areas for Future Research. *Transplantation*. 2016;100(3):515-24.
45. Sebah M, Castillo-Rama M, Azoulay D, Coilly A, Delvart V, Allard MA, Dos Santos A, Johanet C, Roque-Afonso AM, Saliba F, Duclos-Vallée JC, Samuel D, Demetris AJ. Histologic findings predictive of a diagnosis of de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in adults. *Transplantation*. 2013;96(7):670-8.
46. Ranka Vukotic, Giovanni Vitale, Antonia D'Errico-Grigioni, Luigi Muratori, Pietro Andreone. De novo autoimmune hepatitis in liver transplant: State-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 2016;22(10):2906-2914.
47. Raczyńska J, Habiór A, Pączek L, Foronczewicz B, Paweł A, Mucha K. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Transplant*. 2014;29(19):488-93.
48. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003;9:539–46.
49. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1313-1315.
50. Ciesek S, Becker T, Manns MP, Strassburg CP: Anti-parietal cell autoantibodies (PCA) in primary biliary cirrhosis: a putative marker for recurrence after orthotopic liver transplantation? *Ann Hepatol*. 2010;9(2):181-85.
51. Hildebrand T et al; German PSC Study Group. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl*. 2016;22(1):42-52.
52. Ravikumar R, Tsochatzis E, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol*. 2015;63(5):1139-46.