

RESEARCH ARTICLE | [ARTICLES IN PRESS](#)

Development and prognostic relevance of a histologic grading and staging system for alcohol-related liver disease

[Carolin Lackner](#)   &  • [Rudolf E. Stauber](#)  • [Susan Davies](#)  • ... [Christophe Moreno](#) • [Annette S.H. Gouw](#)  & • [Dina G. Tiniakos](#)  & • [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: June 11, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.029>

INTRODUCCIÓN

ABUSO DE ALCOHOL

IMPORTANTE PROBLEMA DE
SALUD MUNDIAL



ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA
CIRROSIS
HEPATOCARCINOMA
INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPATICO

LA ENFERMEDAD HEPATICA RELACIONADA AL ALCOHOL (EHA) MUESTRA UN ESPECTRO DE PATOLOGIA QUE VA DESDE LA ESTEATOSIS HASTA LA ESTEATOHEPATITIS Y FIBROSIS.

- La esteatohepatitis alcohólica histológica (HASH) es un factor importante de la fibrinogenesis y progresión de la enfermedad.
- Dado que la clasificación clínica de la EHA se puede corresponder mal con la histología, la EASL recomienda la biopsia hepática en los casos en el que diagnóstico sea incierto tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos.
- Se han desarrollado varios sistemas de clasificación y estadificación histológica para su uso en enfermedades crónicas del hígado, incluidas la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y hepatitis virales. Aunque la EHA se encuentra en las enfermedades hepáticas más frecuentes y sus características morfológicas están bien descritas, pocos sistemas específicos de clasificación y estadificación han sido propuestos, y se carece de un sistema universalmente aceptado para el espectro clínico completo de la EHA.

INTRODUCCIÓN

- Como la EHA y NAFLD muestran superposición histológica, algunos han propuesto aplicar sistemas de clasificación y estadificación de NAFLD para EHA. Sin embargo, varias características de EHA relevantes para el pronóstico, como colestasis, los cuerpos de Mallory-Denk (CMD) y las megamitocondrias no son consideradas en la clasificación de NAFLD.
- Los subestadios histológicos de cirrosis y la extensión de la fibrosis pericelular son relevantes para el pronóstico de la EHA, pero no se reflejan en los sistemas actuales de estadificación de NAFLD.

UN GRUPO DE PATOLOGOS HEPATICOS EUROPEOS, MIEMBROS DE LA EASL – CONSORCIO PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES HEPATICAS RELACIONADAS AL ALCOHOL EN EUROPA (SALVE), QUE COMPRENDE EL GRUPO DE HISTOPATOLOGIA SALVE (SHG), FUERON CONVOCADOS PARA DISEÑAR UN SISTEMA DE CLASIFICACION Y ESTADIFICACION MORFOLOGICA VALIDO PARA TODO EL ESPECTRO CLINICO DE LA ENFERMEDAD Y EVALUO SU UTILIDAD PRONOSTICA.

PACIENTES Y MÉTODOS

COHORTE DE ESTUDIO

- Una cohorte retrospectiva descrita previamente con datos clínicos, y EHA histológicamente confirmada, la cohorte de Graz, se utilizó para diseñar el sistema de clasificación y estadificación morfológica y evaluar la variación interobservador. La utilidad pronóstica del mismo luego se evaluó en la cohorte de Graz y 3 cohortes adicionales de los centros SALVE en Odense, París y Cluj-Napoca.
- Los datos de seguimiento sobre supervivencia y trasplante hepático estuvieron disponibles para todos los pacientes y aquellos sobre abstinencia durante el seguimiento estuvieron disponibles en 323 de 445 pacientes.
- Eventos relacionados al hígado se obtuvieron en el subgrupo de pacientes con EHA compensada.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL SISTEMA DE CLASIFICACION Y ESTADIFICACION SALVE



CLASIFICACION SALVE

Se definió un método de evaluación semicuantitativa utilizando puntuaciones numéricas para esteatosis macrovesicular (0-3), ballooning hepatocelular (0-2), CMD (0-2) y neutrófilos lobulillares (0-2). La colestasis fue especificada como colestasis hepatocelular, canalicular o ductular y se puntuó como ausente (0) o presente (1).

Steatosis (S) grade: Macrovesicular steatosis*; % parenchymal involvement

Score 0: <5%

Score 1: 5-33%

Score 2: 34-66%

Score 3: >66%

Activity (A) grade: Sum of scores for hepatocellular and lobular inflammation

Hepatocellular injury (ballooning (B) or Mallory-Denk bodies (MDB))**

Score 0: None-rare

Score 1: Few[‡]

Score 2: Many[§]

Lobular neutrophils (LN)

Score 0: None-rare

Score 1: Few[‡]

Score 2: Many[§] and/or satellitosis[¶]

Cholestasis type

Canalicular cholestasis (CC)

Score 0: None

Score 1: Present

Ductular cholestasis (DC)

Score 0: None

Score 1: Present

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL SISTEMA DE CLASIFICACION
Y ESTADIFICACION SALVE

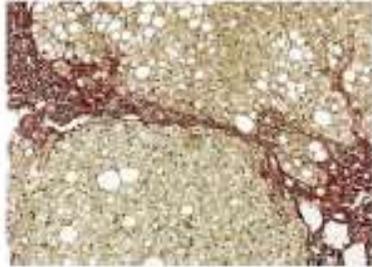


ESTADIFICACION SALVE

7 etapas de fibrosis SALVE que comprenden 4 pre-cirróticas (SFS 0, 1, 2 y 3) y 3 estadios cirróticos (SFS 4A, 4B y 4C).

- Etapa 1: típicamente las regiones centrolobulillares están afectadas por fibrosis pericelular que ocasionalmente se extiende a áreas lobulares intermedias y alternativamente puede haber fibrosis predominantemente portal con extensión periportal.
- Etapa 2: coexistencia de fibrosis pericelular centrolobulillar y fibrosis periportal.
- Etapa 3: septos fibrosos densos en la base de la porta, enlazan espacios portales y venas centrales.
- Etapa 4: destrucción de la arquitectura lobulillar y desarrollo de nódulos parenquimatosos, rodeado de septos. Los septos pueden ser densos y delgados (4A), anchos (4B) o muy anchos (4C).

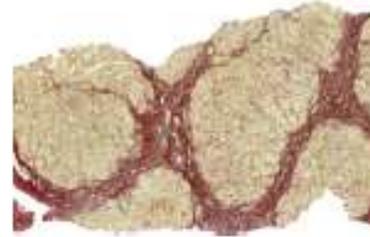
PACIENTES Y MÉTODOS

SFS	Description	Morphological changes ^a	Examples	
0	No fibrosis	Fibrosis is absent		
1	Mild fibrosis	Periportal fibrosis only or PCF ^b in zone(s) 3 ± 2 <i>SFS 1P^c: PCF in zone(s) 3 ± 2 only</i>		
2	Moderate fibrosis	Periportal fibrosis and PCF in zone(s) 3 ± 2		
3	Severe fibrosis	≥1 complete septum ^d bridging portal tracts and/or central veins, ±PCF <i>SFS 3P^c: Panlobular PCF and/or com- plete septal PCF ± few dense septa ± venous lesions</i>		

PACIENTES Y MÉTODOS

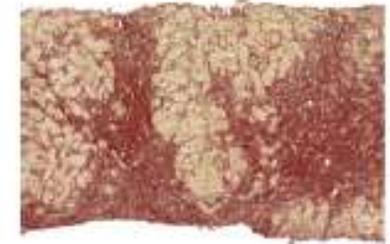
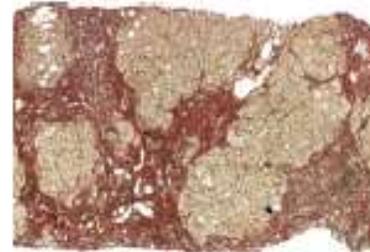
4A Cirrhosis thin septa ≥ 1 parenchymal nodule^c, thin septa^f, ± 1 broad septum^g, \pm PCF

SFS 4AP^e: Severe PCF^h in $>50\%$ of parenchyma, indistinct parenchymal nodulesⁱ



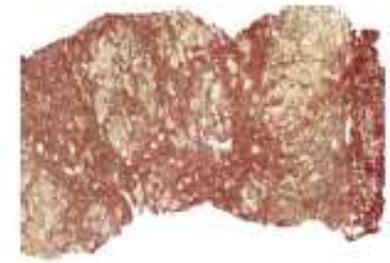
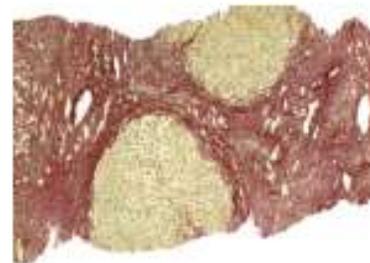
4B Cirrhosis broad septa Parenchymal nodules, >1 broad septum, ± 1 very broad septum^l, \pm PCF

SFS 4BP^e: Severe PCF in $>50\%$ of parenchyma



4C Cirrhosis very broad septa Parenchymal nodules, >1 very broad septum, \pm PCF

SFS 4CP^e: Severe PCF in $>50\%$ of parenchyma



En la EHA, la fibrosis pericelular puede ser el patrón predominante de fibrosis, presente en todas las etapas, y por lo tanto, SFS1, 3 y 4 A-C pueden clasificarse adicionalmente (P).

ANALISIS ESTADISTICO

- Las variables continuas se informaron como medianas (Q1,Q3), mientras que los datos categóricos se presentan como frecuencias relativas.

MORTALIDAD RELACIONADA AL HIGADO A CORTO PLAZO (90 DIAS) O LARGO PLAZO (FINAL DE SEGUIMIENTO)
Muerte por insuficiencia hepática, complicaciones de cirros o hepatocarcinoma.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE DESCOMPENSACION
Ausencia de eventos relaciones con el hígado (ictericia, ascitis, HD, encefalopatía hepática)

RESULTADOS

COHORTE DE ESTUDIO
445 PACIENTES



TODO EL ESPECTRO
CLINICO DE LA EHA



EHA COMPENSADA
N: 159

Falta de síntomas clínicos y sin evidencia de cirrosis en la ecografía o bioquímica.

EHA DESCOMPENSADA
N: 286

Niveles de Bb >3 mg/dl, y/o signos de descompensación (ictericia, ascitis, HD, EH)

EHA DESCOMPENSADA
Y HASH
N: 181

28 PACIENTES

MURIERON POR CAUSAS NO
RELACIONADAS AL HIGADO

22 PACIENTES

TRASPLANTE DURANTE EL
SEGUIMIENTO

RESULTADOS

Table 2. Clinical, biochemical and demographic characteristics of the study cohorts.

Centre	Graz (n = 172)	Cluj-Napoca (n = 92)	Paris (n = 75)	Odense (n = 106)
Period of enrolment	1995-2009	2016-2019	2011-2019	2013-2016
Decompensated ALD, %	69	100	100	0
Age, years	49 (41-57)	51 (43-57)	54 (48-59)	56 (49-62)
BMI	25 (22-29)	26 (22-30)	26 (22-30)	26 (23-28)
Sex female, %	31	27	20	26
AST, U/L	45 (26-77)	140 (99-188)	146 (96-197)	39 (27-55)
ALT, U/L	28 (16-54)	44 (27-57)	41 (31-67)	30 (21-43)
GGT, U/L	148 (62-327)	332 (207-642)	272 (134-667)	103 (47-238)
Alkaline phosphatase, U/L	160 (109-226)	463 (322-573)	164 (122-234)	96 (76-125)
Bilirubin, mg/dl	2.6 (1.1-8.5)	8.1 (4.0-19.5)	11.1 (6.7-19.4)	0.6 (0.4-0.9)
INR	1.22 (1.03-1.57)	1.93 (1.65-2.29)	1.82 (1.58-2.36)	1.0 (0.9-1.1)
Creatinine, mg/dl	0.9 (0.8-1.1)	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-1.0)	0.8 (0.7-0.9)
Albumin, g/dl	3.5 (2.9-4.3)	2.8 (2.5-3.1)	2.0 (1.8-2.4)	4.1 (3.8-4.3)
Platelet count, G/L	138 (94-231)	110 (78-162)	127 (73-173)	227 (163-297)
Leucocyte count, G/L	6.8 (5.3-10.8)	9.8 (7.2-13.0)	9.9 (7.0-15.2)	6.7 (5.4-9.2)
MCV, fl	100 (94-105)	102 (97-108)	not reported	95 (91-101)
Sodium, mmol/L	138 (135-141)	136 (133-139)	132 (128-136)	139 (138-141)
Variceal bleeding, %	15	16	not reported	0
Hepatic encephalopathy, %	21	37	31	0
Ascites, %	44	84	88	0
MELD	14 (9-20)	22 (19-26)	23 (19-27)	6 (6-8)
Child-Pugh score	8 (6-10)	10 (8-12)	12 (11-13)	5 (5-5)
Route of biopsy, n (percutaneous/transjugular)	164/8	0/92	0/75	106/0
Length of biopsy core, mm	18 (12-27)	21 (16-28)	37 (28-50)	33 (27-40)
Survival, years	4.1 (0.9-8.8)	1.6 (0.4-3.5)	0.5 (0.1-1.4)	4.0 (3.5-4.9)
90-day mortality, %	9	23	27	0
5-year mortality, %	34	49	44	5

RESULTADOS

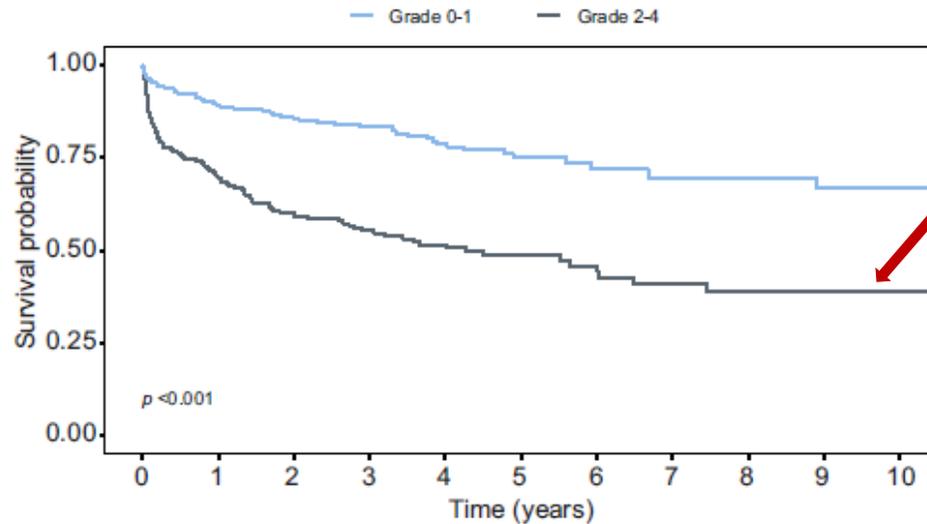
- La longitud media de la biopsia fue de 25 mm transcutanea y 27 mm en biopsias transyugulares.
- Pacientes descompensados mas a menudo tenían cirrosis grave (SFS 4C). Además todas las etapas cirróticas con fibrosis pericelular grave (SFS 4AP, 4BP y 4CP) fueron mas frecuentes en descompensados que en pacientes compensados.
- Los individuos con enfermedad descompensada tuvieron mayor grado de actividad y presencia de HASH que los pacientes con EHA compensada.
- La colestasis canalicular era poco frecuente y la colestasis ductular estaba casi ausente en pacientes compensados, pero estuvieron presente en aproximadamente 57% y 27% de aquellos con descompensación, respectivamente.

RESULTADOS

Feature	Notation	Score	Compensated ALD (n=159), %	Decompensated ALD (n=286), %	P
Cirrhosis (SFS 4)					
	Absent	0	65.4	23.5	<0.001
	Present	1	34.6	76.5	
Pericellular fibrosis					
	None to mild	0	77.4	53.3	<0.001
	Severe	1	22.6	46.7	
Steatohepatitis due to ALD (histological ASH)					
	Absent	0	84.3	36.7	<0.001
	Present	1	15.7	63.3	
Canalicular cholestasis					
	Absent	0	93.1	43.5	<0.001
	Present	1	6.9	56.5	
Ductular cholestasis					
	Absent	0	99.4	72.6	<0.001
	Present	1	0.6	27.4	

RESULTADOS

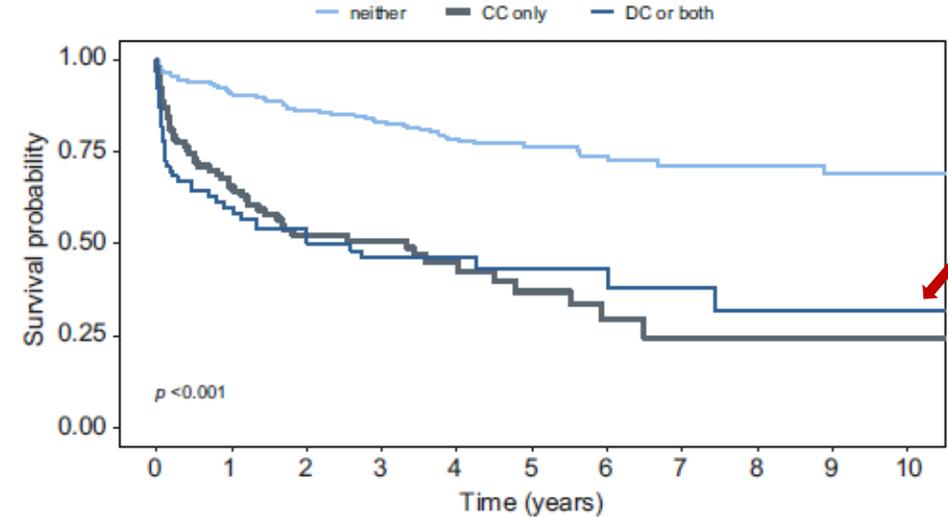
ASOCIACION DE LA CLASIFICACION SALVE CON LA SUPERVIVENCIA



N° at risk	
Grade 0-1	221 185 165 151 101 68 39 31 29 26 20
Grade 2-4	223 132 96 79 59 41 28 22 19 16 12

La actividad alta (GRADO 2 -4) se asocio con una supervivencia significativamente mas corta ($p < 0,0001$ vs grado 0-1)

UNA SUPERVIVENCIA MÁS CORTA TAMBIEN SE OBSERVO EN PACIENTES CON HASH.



N° at risk	
neither	265 219 198 181 124 85 53 42 39 33 25
CC only	101 57 36 27 18 12 6 5 4 4 3
DC or both	79 41 27 22 18 12 8 6 5 5 4

La supervivencia de pacientes con colestasis canalicular o ductular fue significativamente mas corta ($p < 0,016$).

RESULTADOS

PACIENTES CON EHA DESCOMPENSADA Y ACTIVIDAD GRADO 2-4, HASH O COLESTASIS CANALICULAR Y/O DUCTULAR TUVIERON UNA MORTALIDAD SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR A LOS 90 DIAS QUE LOS PACIENTES CON GRADO DE ACTIVIDAD 0-1, SIN HASH O SIN COLESTASIS. (p: 0,038, 0,012 Y 0,001).

PACIENTES CON EHA
DESCOMPENSADA + HASH



LA COLESTASIS CANALICULAR Y/O DUCTULAR SE ASOCIO
CON MENOR SUPERVIVENCIA A LOS 90 DIAS.

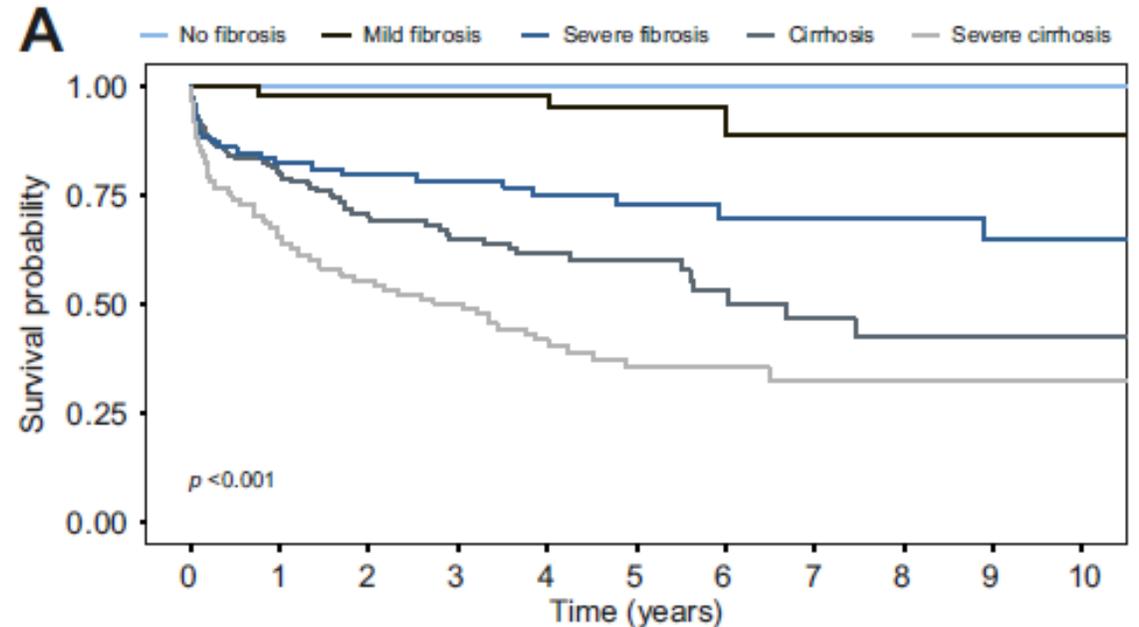
EN PACIENTES CON EHA COMPENSADA, GRADO DE ACTIVIDAD 2-4 O HASH SE ASOCIO CON UNA MAYOR INCIDENCIA DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL HIGADO DURANTE EL SEGUIMIENTO QUE EL GRADO 0-1 O SIN HASH. (p: 0,011)

RESULTADOS

ASOCIACION DE LA ESTADIFICACION SALVE CON LA SUPERVIVENCIA

5 NIVELES BASADOS EN
RELACION A LA SOBREVIVENCIA

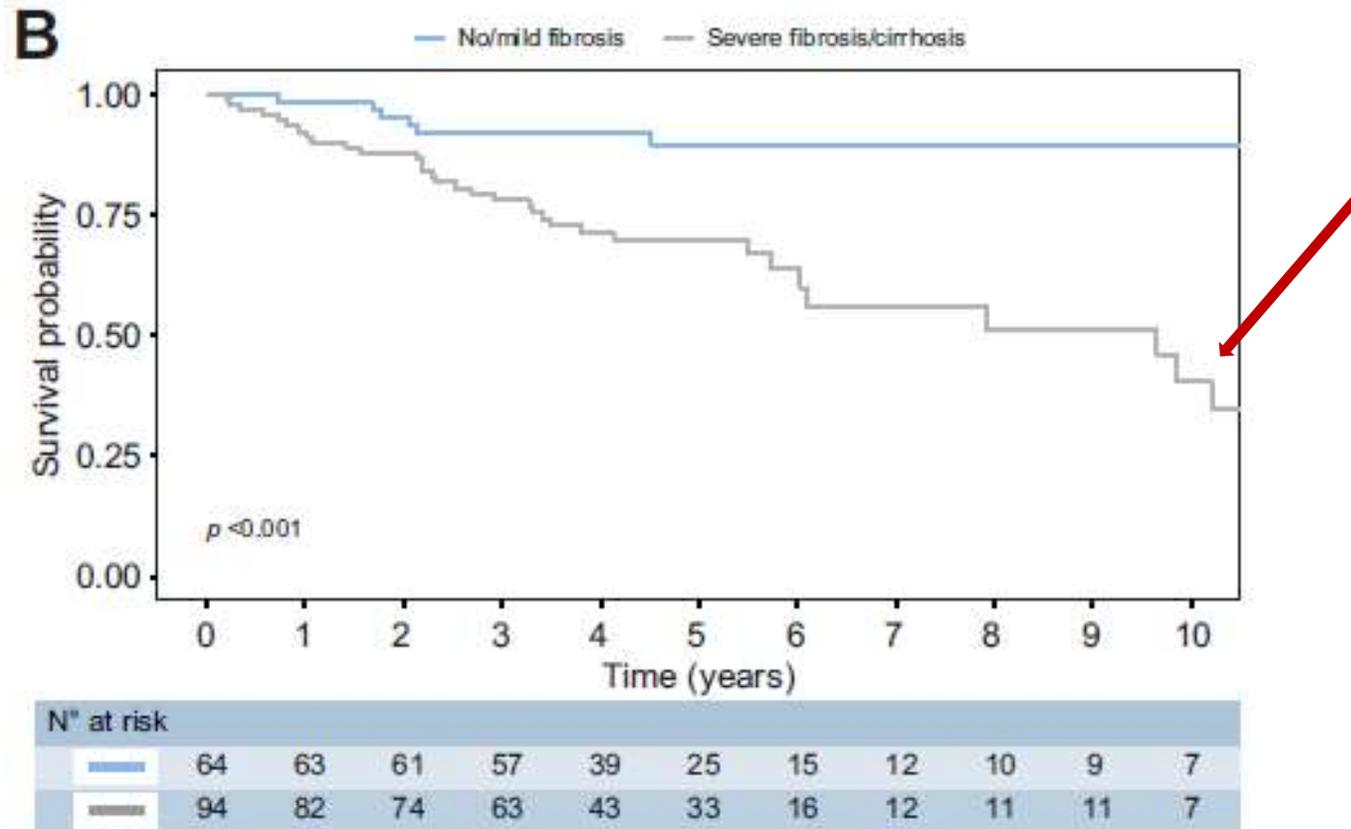
- SFS 0: SIN FIBROSIS (100%)
- SFS 1 Y 2: FIBROSIS LEVE Y MODERADA (89%)
- SFS 3: FIBROSIS SEVERA (65%)
- SFS 4: CIRROSIS CON SEPTOS DELGADOS O ANCHOS (4A Y 4B) (43%) Y CIRROSIS CON SEPTOS MUY ANCHOS (4C) (32%)



N° at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
—	17	17	17	17	17	13	9	2	2	2	1	1
—	56	53	52	49	34	20	15	11	9	9	9	7
—	96	68	56	54	40	31	20	18	18	15	15	12
—	151	107	77	62	44	32	18	12	9	9	9	5
—	122	70	57	46	29	17	12	10	10	10	8	7

RESULTADOS

EN LA EHA COMPENSADA, FIBROSIS SEVERA/CIRROSIS SE RELACIONO CON EL DESARROLLO DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL HIGADO EN EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.



RESULTADOS

ANALISIS DE REGRESION DE COX MULTIVARIABLE.

Variable	Hazard ratio (95% CI)	p value
Predictors of long-term liver-related mortality in the whole cohort (n = 445)		
Severe cirrhosis (SFS 4C)	1.88 (1.32-2.68)	<0.001
Male sex	0.68 (0.47-0.97)	0.036
MELD	1.11 (1.08-1.13)	<0.001
Platelet count	0.997 (0.995-0.999)	0.014
Hepatic encephalopathy	1.58 (1.09-2.27)	0.015
<i>Entered variables: severe cirrhosis (SFS 4C), hASH, ductular cholestasis, sex, MELD, WBC, platelet count, hepatic encephalopathy. Maximal VIF = 2.17.</i>		
Predictors of 90-day liver-related mortality in patients with decompensated ALD (n = 286)		
Severe cirrhosis (SFS 4C)	2.21 (1.24-3.96)	0.008
hASH present	1.98 (1.02-3.85)	0.043
MELD	1.19 (1.14-1.24)	<0.001
Hepatic encephalopathy	2.44 (1.38-4.30)	0.002
<i>Entered variables: severe cirrhosis (SFS 4C), hASH, ductular cholestasis, sex, MELD, WBC, hepatic encephalopathy. Maximal VIF = 1.64.</i>		
Predictors of 90-day liver-related mortality in decompensated patients with hASH (n = 181)		
Severe cirrhosis (SFS 4C)	2.16 (1.11-4.18)	0.023
MELD	1.19 (1.13-1.26)	<0.001
Hepatic encephalopathy	2.28 (1.20-4.35)	0.012
<i>Entered variables: severe cirrhosis (SFS 4C), canalicular cholestasis, sex, MELD, WBC, platelet count, hepatic encephalopathy. Maximal VIF = 1.51.</i>		
Predictors of decompensation-free survival in patients with compensated ALD (n = 159)		
Severe cirrhosis (SFS 4C)	3.26 (1.38-7.69)	0.007
hASH present	2.80 (1.32-5.96)	0.008
MELD	1.22 (1.05-1.42)	0.011
Albumin	0.44 (0.22-0.91)	0.026
Abstinence during follow-up	0.33 (0.12-0.91)	0.032
<i>Entered variables: severe cirrhosis (SFS 4C), hASH, age, MELD, albumin, abstinence during follow-up. Maximal VIF = 1.32.</i>		

DISCUSION

- El objetivo del estudio fue diseñar y validar un sistema de clasificación y estadificación histológica específico para la EHA que hasta el momento estaba carente.
- Dentro de las características de clasificación, el ballooning, los CMD y los neutrófilos lobulillares han sido descritos como predictores independientes de mortalidad a corto plazo en pacientes con EHA descompensada. La asociación de HASH con la evolución a corto plazo en pacientes descompensados confirma estos resultados.
- El diagnóstico histológico de HASH en pacientes con EHA descompensada es clínicamente importante para identificar aquellos con peor pronóstico.
- Los resultados enfatizan la utilidad clínica de la biopsia hepática en estas situaciones de alto riesgo.
- La colestasis es una característica distintiva de la EHA grave, que no está descrita en NAFLD. La colestasis ductular se ha asociado con sepsis (subclínica) y por lo tanto, puede indicar infección en una etapa temprana.

DISCUSION

- Como la mayoría de los pacientes con EHA presentan fibrosis grave o cirrosis en el primer diagnostico, cualquier método de estadificación escalonada debe permitir la subclasificación en categorías pronosticamente significativas. Basado en el sistema de estadificación SALVE y análisis de Kaplan-Meier, 2 subetapas de cirrosis con diferente riesgo de mortalidad podría definirse. Los pacientes con cirrosis grave (SFS 4C) tenían peor resultado que los pacientes con grados menores de cirrosis (SFS 4A y 4B).
- La fibrosis pericelular puede ser una característica sorprendente en la EHA. La fibrosis pericelular grave se asocio con características morfológicas de lesión hepática, inflamación, lesiones venosas fibroobliterantes, colestasis y resultados significativamente mas cortos a largo plazo.
- El estudio tiene algunas limitaciones relacionadas con su diseño retrospectivo.

DISCUSION

EN CONCLUSION, EL GRUPO DE HISTOPATOLOGIA SALVE DESARROLLO Y VALIDO UN SISTEMA DE CLASIFICACION Y ESTADIFICACION ESPECIFICO DE EHA BASADO EN UNA GRAN COHORTE DE PACIENTES QUE REPRESENTAN TODO EL ESPECTRO CLINICO DE LA EHA. ESTE SISTEMA HISTOLOGICO INTEGRA CARACTERISTICAS DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y FIBROSIS EN UN CONTEXTO PRONOSTICO. EL GRAN NUMERO DE PACIENTES HA PERMITIDO EVALUAR LA APLICABILIDAD Y LA UTILIDAD PRONOSTICA EN SUBGRUPOS CLINICAMENTE IMPORTANTES, CON ENFERMEDAD COMPENSADA Y DESCOMPENSADA, COMO ASI TAMBIEN EN PACIENTES CON HASH.